

MINISTÈRE DU TRAVAIL, DE L'EMPLOI ET DE LA SANTÉ

AGENCE FRANÇAISE
DE SÉCURITÉ SANITAIRE
DES PRODUITS DE SANTÉ

Bonnes pratiques
de fabrication

Bulletin officiel
N° 2011/8 *bis*
Fascicule spécial

MINISTÈRE DU TRAVAIL, DE L'EMPLOI ET DE LA SANTÉ

AGENCE FRANÇAISE
DE SÉCURITÉ SANITAIRE
DES PRODUITS DE SANTÉ

Bonnes pratiques
de fabrication

Date de publication : juillet 2011

Directeur de la publication : François Carayon

Rédactrice en chef : Catherine Baude

Réalisation : bureau de la politique documentaire

14, avenue Duquesne, 75350 Paris 07 SP, tél. : 01-40-56-45-44

Décision du 13 janvier 2011 relative aux bonnes pratiques de fabrication

JORF N°0055 du 6 mars 2011 page 4267 texte N°14

NOR : ETSM1120016S

Le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé,

Vu les directives 2001/82/CE et 2001/83/CE du Parlement et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage vétérinaire et un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, modifiées respectivement par les directives 2004/27/CE et 2004/28/CE du Parlement et du Conseil du 31 mars 2004, ensemble le guide des bonnes pratiques de fabrication publié par la Commission européenne ;

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

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

Vu l'avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail en date du 27 juillet 2010 ;

Considérant les modifications successives apportées aux principes de bonnes pratiques de fabrication ;

Considérant qu'afin d'améliorer la lisibilité de ces principes et de faciliter leur connaissance et leur bonne application par les opérateurs, il y a lieu d'intégrer dans un document unique les bonnes pratiques de fabrication des médicaments telles que figurant dans la décision du 24 juillet 2009 et celles relatives aux substances actives mentionnées dans la décision du 6 juillet 2007 en tenant compte de la division en deux parties et de la numérotation des annexes définies par les principes et lignes directrices de fabrication établies par la directive 2003/94/CE de la Commission du 8 octobre 2003 ;

Considérant que dans l'attente de la transposition des modifications en cours des dispositions spécifiques relatives aux substances actives figurant actuellement dans la partie I et les annexes du guide européen des bonnes pratiques de fabrication relatives aux médicaments, il y a lieu de permettre aux établissements fabriquant des substances actives, à titre transitoire, de se conformer soit aux bonnes pratiques de fabrication relatives aux médicaments, soit aux bonnes pratiques de fabrication relatives aux substances actives et aux dispositions des lignes directrices particulières appropriées des bonnes pratiques de fabrication relatives aux médicaments,

DECIDE :

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

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

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

A titre transitoire, jusqu’à la modification des dispositions relatives aux substances actives prévues dans la partie I annexées à la présente décision, qui interviendra par voie de conséquence à la suite de la modification de la partie I du guide européen des bonnes pratiques de fabrication publiée par la Commission européenne prise en application des directives 2001/82/CE et 2001/83/CE susvisées, les fabricants de substances actives peuvent se conformer soit aux bonnes pratiques de fabrication relatives aux médicaments, soit aux bonnes pratiques de fabrication relatives aux substances actives et aux dispositions des lignes directrices particulières appropriées des bonnes pratiques de fabrication relatives aux médicaments

Art. 4. – La décision du 6 juillet 2007 relative aux bonnes pratiques de fabrication des substances actives et celle du 24 juillet 2009 relative aux bonnes pratiques de fabrication sont abrogées.

Art. 5. – Le directeur de l’inspection et des établissements est chargé de l’exécution de la présente décision, qui sera publiée au Journal officiel de la République française.

Le 13 janvier 2011

Le directeur général,
Jean MARIMBERT

TABLE DES MATIERES

PARTIE I - BONNES PRATIQUES DE FABRICATION DES MEDICAMENTS A USAGE HUMAIN 5

**PARTIE II - BONNES PRATIQUES DE FABRICATION POUR LES SUBSTANCES ACTIVES
UTILISEES COMME MATIERES PREMIERES DANS LES MEDICAMENTS 173**

PARTIE I

BONNES PRATIQUES DE FABRICATION DES MEDICAMENTS A USAGE HUMAIN

SOMMAIRE

PRÉAMBULE.....	11
INTRODUCTION.....	13
CHAPITRE 1 : GESTION DE LA QUALITÉ.....	15
PRINCIPE	15
ASSURANCE DE LA QUALITÉ	15
LES BONNES PRATIQUES DE FABRICATION DES MÉDICAMENTS (BPF)	16
CONTROLE DE LA QUALITÉ	17
REVUE QUALITÉ DES PRODUITS	18
GESTION DU RISQUE QUALITE	19
CHAPITRE 2 : PERSONNEL.....	20
PRINCIPE	20
GÉNÉRALITÉS	20
LES POSTES CLÉS	20
FORMATION	22
HYGIÈNE DU PERSONNEL	23
CHAPITRE 3 : LOCAUX ET MATÉRIEL.....	24
PRINCIPE	24
LOCAUX	24
GÉNÉRALITÉS	24
ZONES DE PRODUCTION	24
ZONES DE STOCKAGE	25
ZONES DE CONTRÔLE DE LA QUALITÉ	26
ZONES ANNEXES	26
MATÉRIEL	26
CHAPITRE 4 : DOCUMENTATION.....	28
PRINCIPE	28
GÉNÉRALITÉS	28
DOCUMENTS NÉCESSAIRES	29
<i>Spécifications</i>	29
<i>Formule de fabrication et instructions de fabrication</i>	30
<i>Instructions de conditionnement</i>	31
<i>Dossiers de fabrication de lot</i>	31
<i>Dossiers de conditionnement de lot</i>	32
<i>Procédures et enregistrements</i>	32
CHAPITRE 5 : PRODUCTION.....	35
PRINCIPE	35
GÉNÉRALITÉS	35
PRÉVENTION DES CONTAMINATIONS CROISÉES PENDANT LA FABRICATION	36
VALIDATION	37
MATIÈRES PREMIÈRES	37
OPÉRATIONS DE FABRICATION : PRODUITS INTERMÉDIAIRES ET VRAC	38
ARTICLES DE CONDITIONNEMENT	38
OPÉRATIONS DE CONDITIONNEMENT	38
PRODUITS FINIS	40
PRODUITS REFUSÉS, RÉCUPÉRÉS ET RETOURNÉS	40
CHAPITRE 6 : CONTRÔLE DE LA QUALITÉ.....	41
PRINCIPE	41
GÉNÉRALITÉS	41
BONNES PRATIQUES DE LABORATOIRE DE CONTROLE DE LA QUALITÉ	41
<i>Documentation</i>	41
<i>Echantillonnage</i>	42
<i>Contrôle</i>	43
<i>Programme de suivi de la stabilité</i>	43
CHAPITRE 7 : FABRICATION ET ANALYSE EN SOUS-TRAITANCE.....	46
PRINCIPE	46
GÉNÉRALITÉS	46
LE DONNEUR D'ORDRE	46

LE SOUS-TRAITANT	47
LE CONTRAT	47
CHAPITRE 8 : RÉCLAMATIONS ET RAPPELS DE MÉDICAMENTS	48
PRINCIPE	48
RÉCLAMATIONS	48
RAPPELS	48
CHAPITRE 9 :AUTO-INSPECTION	50
PRINCIPE	50
LIGNES DIRECTRICES PARTICULIERES	51
LD.1. FABRICATION DES MÉDICAMENTS STÉRILES.....	52
PRINCIPE	52
GENERALITES	52
<i>Isotechnie</i>	56
<i>Technologie de formage/remplissage/scellage</i>	56
<i>Produits stérilisés dans leur récipient final</i>	57
<i>Préparation aseptique</i>	57
PERSONNEL	58
LOCAUX	59
MATERIEL	60
DESINFECTION	60
PRODUCTION	61
STERILISATION	63
<i>Stérilisation par la chaleur</i>	63
<i>Stérilisation par irradiation</i>	64
<i>Stérilisation à l'oxyde d'éthylène</i>	65
<i>Filtration des médicaments qui ne peuvent pas être stérilisés dans leur récipient final</i>	65
DERNIERES ETAPES DE LA FABRICATION	66
CONTROLE DE LA QUALITE	67
LD.2. FABRICATION DES MÉDICAMENTS BIOLOGIQUES À USAGE HUMAIN	68
CHAMP D'APPLICATION	68
PRINCIPE	68
PERSONNEL	68
LOCAUX ET MATÉRIEL	69
ANIMALERIES ET SOINS DES ANIMAUX	70
DOCUMENTATION	71
PRODUCTION	71
<i>Matières Premières</i>	71
<i>Système du lot de semence et de la banque de cellules</i>	71
<i>Principes opérationnels</i>	72
CONTRÔLE DE LA QUALITÉ	73
LD.3. FABRICATION DES MEDICAMENTS RADIOPHARMACEUTIQUES	74
INTRODUCTION	74
ASSURANCE QUALITE	75
PERSONNEL	76
LOCAUX ET MATERIEL	76
DOCUMENTATION	77
PRODUCTION	78
CONTROLE DE LA QUALITE	78
ÉCHANTILLONS DE REFERENCE ET DE RESERVE	79
DISTRIBUTION	79
GLOSSAIRE	80
LD.4 et LD 5 (Sans objet)	80
LD.6. FABRICATION DES GAZ À USAGE MÉDICAL	81
1. PRINCIPE	81
2. PERSONNEL	81
3. LOCAUX ET MATÉRIEL	81
4. DOCUMENTATION	82
5. PRODUCTION	83
6. CONTRÔLE DE QUALITÉ	85

7. STOCKAGE ET LIBÉRATION	86
GLOSSAIRE	86
LD.7. FABRICATION DES MÉDICAMENTS À BASE DE PLANTES	89
PRINCIPE	89
LOCAUX	89
<i>Zones de stockage</i>	89
<i>Zone de production</i>	89
DOCUMENTATION	89
<i>Spécifications pour les matières premières</i>	89
<i>Instructions relatives au traitement</i>	90
ÉCHANTILLONNAGE	90
CONTRÔLE DE LA QUALITÉ	90
LD.8. ÉCHANTILLONNAGE DES MATIÈRES PREMIÈRES ET DES ARTICLES DE CONDITIONNEMENT	91
PRINCIPE	91
PERSONNEL	91
MATIÈRES PREMIÈRES	91
ARTICLES DE CONDITIONNEMENT	92
LD.9. LIQUIDES, CRÈMES ET POMMADES	93
PRINCIPE	93
LOCAUX ET MATÉRIEL	93
PRODUCTION	93
LD.10. FABRICATION DE PRÉPARATIONS PRESSURISÉES EN AÉROSOL A INHALER PRÉSENTÉES EN RÉCIPIENTS MUNIS D'UNE VALVE DOSEUSE	94
PRINCIPE	94
GÉNÉRALITÉS	94
LOCAUX ET MATÉRIEL	94
PRODUCTION ET CONTRÔLE DE LA QUALITÉ	94
LD.11. SYSTÈMES INFORMATISÉS	96
PRINCIPE	96
PERSONNEL	96
VALIDATION	96
SYSTÈME	96
LD.12. UTILISATION DES RAYONNEMENTS IONISANTS DANS LA FABRICATION DES MÉDICAMENTS.....	98
INTRODUCTION	98
RESPONSABILITÉS	98
DOSIMÉTRIE	98
VALIDATION DU PROCÉDÉ	99
ESSAI DE MISE EN SERVICE DE L'INSTALLATION	99
<i>Généralités</i>	99
<i>Irradiateurs gamma</i>	100
<i>Irradiateurs par faisceau électronique</i>	101
<i>Nouvel essai de mise en service</i>	101
LOCAUX	101
TRAITEMENT	102
<i>Irradiateurs gamma</i>	102
<i>Irradiateurs par faisceau électronique</i>	102
DOCUMENTATION	103
CONTRÔLE MICROBIOLOGIQUE	103
LD.13. FABRICATION DES MÉDICAMENTS EXPÉRIMENTAUX	104
PRINCIPE	104
GESTION DE LA QUALITÉ	106
PERSONNEL	106
LOCAUX ET MATÉRIEL.	106
DOCUMENTATION	106
<i>Spécifications et instructions</i>	106
<i>Commande</i>	107
<i>Dossier de spécification du médicament</i>	107
<i>Formules de fabrication et instructions de fabrication</i>	107
<i>Instructions de conditionnement</i>	108

<i>Dossiers de production, de contrôle de la qualité et de conditionnement de lot</i>	108
PRODUCTION	108
<i>Articles de conditionnement</i>	108
<i>Opérations de fabrication</i>	108
<i>Principes applicables au médicament utilisé comme référence</i>	109
<i>Opérations de mise en insu</i>	109
<i>Code de randomisation</i>	109
<i>Conditionnement</i>	109
<i>Étiquetage</i>	110
CONTRÔLE DE LA QUALITÉ	112
LIBÉRATION DES LOTS	113
EXPÉDITION	115
RÉCLAMATIONS	116
RAPPELS ET RETOURS	117
<i>Rappels</i>	117
<i>Retours</i>	117
DESTRUCTION	117
TABLEAU 1. RÉSUMÉ DES MENTIONS D'ÉTIQUETAGE (points 26 à 30)	118
TABLEAU 2 : LIBÉRATION DES LOTS DES PRODUITS	119
ANNEXE 3	121
GLOSSAIRE	122
LD.14. FABRICATION DES MÉDICAMENTS DÉRIVÉS DU SANG OU DU PLASMA HUMAINS.....	124
PRINCIPE	124
GESTION DE LA QUALITÉ	125
LOCAUX ET MATÉRIEL	125
COLLECTE DE SANG ET DE PLASMA	126
TRACABILITÉ ET MESURES POST-COLLECTE	126
PRODUCTION ET CONTRÔLE DE LA QUALITÉ	127
CONSERVATION DES ÉCHANTILLONS	128
ÉLIMINATION DU SANG, DU PLASMA OU DES INTERMÉDIAIRES REJETÉS	128
GLOSSAIRE	128
LD.15. QUALIFICATION ET VALIDATION	129
PRINCIPE	129
PLANIFICATION DE LA VALIDATION	129
DOCUMENTATION	129
QUALIFICATION	129
<i>Qualification de la conception</i>	129
<i>Qualification de l'installation</i>	130
<i>Qualification opérationnelle</i>	130
<i>Qualification des performances</i>	130
<i>Qualification des installations, systèmes et équipements (en service)</i>	130
VALIDATION DES PROCÉDÉS	130
<i>Généralités</i>	130
<i>Validation prospective</i>	131
<i>Validation simultanée (ou concomitante)</i>	131
<i>Validation rétrospective</i>	132
<i>Validation du nettoyage</i>	132
<i>Maîtrise des changements</i>	133
<i>Revalidation</i>	133
GLOSSAIRE	133
LD.16. CERTIFICATION PAR UNE PERSONNE QUALIFIÉE ET LIBÉRATION DES LOTS.....	135
1. CHAMP D'APPLICATION	135
2. PRINCIPE	135
3. INTRODUCTION	136
4. GÉNÉRALITÉS	136
5. CONTRÔLE DES LOTS ET LIBÉRATION DES PRODUITS FABRIQUÉS DANS LA CE/EEE	137
6. CONTRÔLE DE LOTS ET LIBÉRATION DE PRODUITS IMPORTÉS EN PROVENANCE D'UN PAYS TIERS	139
7. CONTRÔLE DES LOTS ET LIBÉRATION DE PRODUITS IMPORTÉS D'UN PAYS TIERS AVEC LEQUEL LA COMMUNAUTÉ A CONCLU UN ACCORD DE RECONNAISSANCE MUTUELLE (ARM)	140
8. OBLIGATIONS COURANTES D'UNE PERSONNE QUALIFIÉE	140
GLOSSAIRE	141
LD.17. LIBÉRATION PARAMÉTRIQUE	143

1.	PRINCIPE	143
2.	LIBERATION PARAMÉTRIQUE	143
3.	LIBERATION PARAMÉTRIQUE DES PRODUITS STÉRILES	143
	GLOSSAIRE	144
LD.18 (Sans objet)		145
LD.19. ÉCHANTILLON DE RÉFÉRENCE ET ÉCHANTILLON MODÈLE.....		146
1.	CHAMP DE LA LIGNE DIRECTRICE	146
2.	PRINCIPE	146
3.	DURÉE DE CONSERVATION	147
4.	TAILLE DES ÉCHANTILLONS DE RÉFÉRENCE ET DES ÉCHANTILLONS MODÈLES	147
5.	CONDITIONS DE CONSERVATION	147
6.	CONTRATS DE SOUS-TRAITANCE	147
7.	ÉCHANTILLONS DE RÉFÉRENCE – GÉNÉRALITÉS	148
8.	ÉCHANTILLONS MODÈLES – GÉNÉRALITÉS	148
9.	ÉCHANTILLONS DE RÉFÉRENCE ET ÉCHANTILLONS MODÈLES DE PRODUITS D'IMPORTATION PARALLÈLE ET DE DISTRIBUTION PARALLÈLE	149
10.	ÉCHANTILLONS DE RÉFÉRENCE ET ÉCHANTILLONS MODÈLES EN CAS DE FERMETURE D'UN ÉTABLISSEMENT FABRICANT	149
LD.20. GESTION DU RISQUE QUALITE		150
	Préambule	150
1	INTRODUCTION	150
2	CHAMP D'APPLICATION	151
3	PRINCIPES DE LA GESTION DU RISQUE QUALITE	151
4	PROCESSUS GENERAL DE GESTION DU RISQUE QUALITE	152
	4.1 Responsabilités	152
	4.2 Mise en place d'un processus de gestion du risque qualité	153
	4.3 Appréciation du risque	153
	4.4 Maîtrise du risque	154
	4.5 Communication relative au risque	155
	4.6 Revue du risque	155
5	METHODOLOGIE DE GESTION DU RISQUE	155
6	INTEGRATION DE LA GESTION DU RISQUE QUALITE AUX ACTIVITES DE L'INDUSTRIE ET DE LA REGLEMENTATION	156
7	DEFINITIONS	157
8	REFERENCES	158
	ANNEXE I : Méthodes et outils de gestion du risque	159
	ANNEXE II : Exemples d'application de la gestion du risque qualité	163
GLOSSAIRE		168

PRÉAMBULE

La directive 2003/94/CE de la Commission européenne du 8 octobre 2003, remplaçant la directive 91/356/CE, a établi les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication concernant les médicaments à usage humain dont la fabrication requiert l'autorisation visée à l'article 40 de la directive 2001/83/CE et pour les médicaments expérimentaux à usage humain dont la fabrication requiert l'autorisation visée à l'article 13 de la directive 2001/20/CE.

L'article L.5121-5 du code de la santé publique précise que la fabrication des médicaments et des produits mentionnés à l'article L.5124-6 doit être réalisée en conformité avec les bonnes pratiques de fabrication.

L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) a été créée par la loi n°98-535 du 1er juillet 1998 relative au renforcement de la veille sanitaire et du contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'homme et s'est substituée à l'Agence du médicament créée par la loi n°92-1279 du 8 décembre 1992. Les attributions de l'agence sont définies à l'article L.5311-1 du code de la santé publique: elle est, notamment, chargée de l'application des lois et règlements relatifs à la fabrication des médicaments à usage humain et des produits mentionnés à l'article L.5124-6.

Le 1° de l'article 73 de la loi n°2004-1343 du 9 décembre 2004 de simplification du droit a autorisé le gouvernement à prendre par ordonnance, conformément aux dispositions de l'article 38 de la Constitution, toutes mesures pour préciser, harmoniser et compléter les dispositions relatives aux différents établissements publics nationaux à caractère sanitaire, notamment en modifiant, en tant que de besoin, l'étendue ou la répartition de leurs compétences et de leurs moyens d'action et en harmonisant les pouvoirs des directeurs dans les établissements ayant des missions de veille, de régulation ou de sécurité sanitaire.

C'est à ce titre que les articles 4 à 9 de l'ordonnance n°2005-1087 du 1er septembre 2005 relative aux établissements publics nationaux à caractère sanitaire ont octroyé certaines compétences à l'Afssaps notamment en matière d'élaboration des bonnes pratiques. En effet, alors que celles-ci étaient arrêtées par le ministre en charge de la santé sur proposition de l'Afssaps, elles font désormais l'objet d'une décision du Directeur général de l'Afssaps.

Dans ce cadre, l'Afssaps a élaboré une nouvelle édition du guide des bonnes pratiques de fabrication (BPF).

Cette version consolidée de l'arrêté du 10 mai 1995 (Journal Officiel du 13 mai 1995) relatif aux bonnes pratiques de fabrication intègre les modifications apportées par les arrêtés des 18 décembre 1997 (Journal Officiel du 7 janvier 1998), 22 avril 2002 (Journal Officiel du 2 mai 2002), 10 août 2004 (Journal Officiel du 24 août 2004), et les décisions du 26 mai 2006 (Journal Officiel du 30 mai 2006), du 11 décembre 2006 (Journal Officiel du 28 décembre 2006), et du 24 juillet 2009 (Journal Officiel du 20 septembre 2009).

Elle met également à jour la référence à certains articles du code de la santé publique dont la numérotation a été modifiée ainsi que la mention à certaines directives communautaires qui ont été abrogées et réunies au sein de la directive 2001/83/CE précitée.

Cette nouvelle édition se substitue à celle du 24 juillet 2009 publiée au Bulletin Officiel Santé et Sports n°2009/9 bis. Ce guide sera régulièrement révisé.

Ce guide a été élaboré suivant le modèle européen du guide de bonnes pratiques de fabrication de médicaments à usage humain et vétérinaire tel qu'édité par la Commission Européenne (Direction Générale Entreprise et Industrie) afin d'en respecter la numérotation des chapitres et des annexes, entraînant la suppression de l'annexe spécifique sur les préparations homéopathiques dont les dispositions existent déjà dans les autres chapitres des BPF et dans la Pharmacopée Européenne. Pour les préparations homéopathiques, il est rappelé que la date de péremption d'une dilution ne peut en aucun cas être postérieure à celle de la souche de départ.

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

INTRODUCTION

L'industrie pharmaceutique des Etats membres de l'Union Européenne (UE) se situe à un haut niveau d'assurance de la qualité dans le développement, la fabrication et le contrôle des médicaments. Un système d'autorisation de mise sur le marché des médicaments garantit que tous les médicaments commercialisés ont été évalués par une autorité compétente ; celle-ci s'assure de leur conformité avec les normes communément admises aujourd'hui en matière de sécurité, de qualité et d'efficacité. Un système d'autorisation de fabrication garantit que les médicaments autorisés ne sont fabriqués que par des fabricants titulaires d'une autorisation et dont les activités font l'objet d'inspections régulières de la part des autorités compétentes. Tous les fabricants de médicaments de la Communauté européenne ou d'un autre Etat partie à l'accord sur l'Espace économique européen (EEE) doivent être titulaires d'une autorisation de fabrication, que les médicaments soient destinés au marché européen ou à l'exportation, y compris ceux uniquement destinés à l'exportation.

La directive 91/356/CEE établissant les principes et lignes directrices des bonnes pratiques de fabrication concernant les médicaments à usage humain a été adoptée par la Commission en 1991. Cette directive a été abrogée par la directive 2003/94/CE du 8 octobre 2003 établissant les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication concernant les médicaments à usage humain et les médicaments expérimentaux à usage humain. Des lignes directrices détaillées conformes à ces principes sont publiées dans le guide des bonnes pratiques de fabrication qui est destiné à servir de référence lors de l'examen des demandes d'autorisation de fabrication et lors de l'inspection des fabricants de médicaments.

Les principes des BPF et les lignes directrices détaillées s'appliquent à toutes les opérations requérant l'autorisation prévue à l'article L.5124-3 du code de la santé publique. Ils sont aussi applicables à tous les autres procédés de fabrication pharmaceutique en série, de même, le cas échéant, qu'à l'activité de distribution en gros.

Ce guide est constitué en chapitres, en tête desquels figure une rubrique "PRINCIPE". Le chapitre 1 "GESTION DE LA QUALITE" traite du concept fondamental d'"ASSURANCE DE LA QUALITE" tel qu'on l'entend dans le domaine de la fabrication des médicaments. Le principe énoncé au début de chacun des chapitres suivants souligne les objectifs d'assurance de la qualité de ces chapitres, le texte détaille les points importants qui doivent être considérés par les fabricants lors de la mise en œuvre des principes.

Aux questions d'ordre général concernant les BPF abordées dans les 9 chapitres du guide, ont été ajoutées des lignes directrices particulières apportant des éléments complémentaires dans certains domaines d'activité plus spécifiques. Certains types de fabrications sont concernés par plusieurs lignes directrices particulières (par exemple, la ligne directrice sur les préparations stériles et sur les médicaments radiopharmaceutiques ou les médicaments biologiques).

Un glossaire explicitant certains termes utilisés dans ce guide se trouve en fin de partie I.

Ce 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 hautement actifs, ou encore de médicaments biologiques ou radioactifs, mais ils sont réglementés par d'autres dispositions législatives et réglementaires.

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

Il est admis que d'autres méthodes que celles décrites dans ce guide sont en mesure de répondre aux principes d'assurance de la qualité ; ce guide ne devrait, en aucune façon, freiner l'évolution de nouvelles technologies ou de nouveaux concepts, à condition qu'ils aient été validés et qu'ils procurent un niveau de garantie au moins équivalent à celui prévu par ce guide.

En ce qui concerne la fabrication des principes actifs, il est convenu, au niveau des Etats membres de l'UE ou d'un autre Etat partie à l'accord sur l'Espace Economique Européen, que leurs fabricants peuvent se référer aux Bonnes Pratiques de Fabrication pour les substances actives utilisées comme matières premières dans les médicaments de la partie II de ce guide des Bonnes Pratiques de Fabrication.

CHAPITRE 1 : GESTION DE LA QUALITÉ

PRINCIPE

Le pharmacien responsable de l'établissement de fabrication doit fabriquer des médicaments adaptés à l'emploi, répondant aux exigences du dossier d'autorisation de mise sur le marché et n'exposant les patients à aucun risque lié à des carences en matière de sécurité, de qualité ou d'efficacité. La réalisation de cet objectif de qualité engage la responsabilité de la direction de l'entreprise et du pharmacien responsable. Elle requiert la participation et l'engagement du personnel dans les différents départements et à tous les niveaux de l'entreprise, de ses fournisseurs et des distributeurs. Pour atteindre plus sûrement cet objectif, l'entreprise doit posséder un système d'assurance de la qualité bien conçu, correctement mis en œuvre et effectivement contrôlé, système qui inclut le concept de bonnes pratiques de fabrication de contrôle de la qualité et de gestion du risque qualité et implique une participation active des responsables et du personnel des divers services. Ce système doit bénéficier d'une documentation complète et être dirigé avec efficacité. Chaque poste du système d'assurance de la qualité doit être doté de personnel compétent et en nombre suffisant. Les locaux, le matériel et les installations doivent convenir à leur usage.

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

ASSURANCE DE LA QUALITÉ

- 1.1. L'assurance 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 mesures prises pour s'assurer que les médicaments et les médicaments expérimentaux fabriqués sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés. L'assurance de la qualité comprend donc les bonnes pratiques de fabrication mais également d'autres éléments qui sortent du sujet de ce guide.

Un système d'assurance de la qualité approprié à la fabrication des médicaments doit pouvoir garantir que :

- I. les médicaments sont conçus et développés en tenant compte des exigences des bonnes pratiques de fabrication et des bonnes pratiques de laboratoire ;
- II. les opérations de production et de contrôle sont clairement décrites et les bonnes pratiques de fabrication adoptées ;
- III. les responsabilités de la direction sont définies sans équivoque ;
- IV. des dispositions sont prises pour que la fabrication, l'approvisionnement et l'utilisation des matières premières et des articles de conditionnement soient corrects ;
- V. tous les contrôles nécessaires des produits intermédiaires ont bien été réalisés, de même que tous les contrôles en cours de fabrication et toutes les validations ;
- VI. le produit fini a été convenablement fabriqué et contrôlé selon les procédures définies ;
- VII. les médicaments ne sont pas vendus ou expédiés avant que le pharmacien responsable n'ait certifié que chaque lot de production a bien été fabriqué 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 ;

- VIII. des dispositions satisfaisantes sont prises pour garantir dans la mesure du possible que le stockage, l'expédition et la manutention ultérieure des médicaments se fassent dans des conditions telles que leur qualité soit préservée pendant leur période de validité ;
- IX. une procédure d'auto-inspection existe et que des audits de la qualité évaluent régulièrement l'efficacité et l'application du système d'assurance de la qualité ou que si la procédure d'auto-inspection n'est pas possible, des audits de la qualité évaluent régulièrement l'efficacité et l'application du système d'assurance de la qualité.

LES BONNES PRATIQUES DE FABRICATION DES MÉDICAMENTS (BPF)

- 1.2.** Les bonnes pratiques de fabrication des médicaments constituent un des éléments de l'assurance de la qualité qui garantit que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente et selon les normes de qualité adaptées à leur emploi.

Les bonnes pratiques de fabrication s'appliquent à la fois à la production et au contrôle de la qualité.

Les exigences de base de BPF sont les suivantes :

- I. tout procédé de fabrication est clairement défini et revu systématiquement à la lumière de l'expérience ; il doit être démontré que le procédé est capable de produire de façon répétée des médicaments répondant à leurs spécifications ;
- II. les étapes critiques de la fabrication et toutes les modifications importantes sont validées ;
- III. tous les moyens nécessaires à la mise en œuvre des BPF sont fournis, y compris :
 - a. un personnel qualifié et formé de façon appropriée ;
 - b. des locaux convenables et suffisamment spacieux ;
 - c. du matériel et des services adéquats ;
 - d. des produits, récipients et étiquettes corrects ;
 - e. des procédures et instructions approuvées ;
 - f. un stockage et des moyens de transport appropriés ;
- IV. les instructions et les procédures sont rédigées dans un style approprié et utilisent un vocabulaire clair et sans ambiguïté, particulièrement adapté aux moyens fournis ;
- V. les opérateurs reçoivent une formation afin de mettre correctement en œuvre les procédures ;
- VI. des relevés sont établis manuellement 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. Toute déviation significative est enregistrée de façon détaillée et examinée ;
- VII. des dossiers de fabrication et notamment de distribution (commerce en gros) sont établis en vue de retracer l'historique complet d'un lot ; ils sont rédigés de façon claire et restent facilement accessibles ;
- VIII. la distribution des médicaments comporte le minimum de risques pour leur qualité ;

- IX. un système de rappel est organisé pour le cas où il s'avérerait nécessaire de rappeler un lot de produit ;
- X. les réclamations concernant les produits commercialisés sont examinées, les causes des défauts de fabrication recherchées et les mesures appropriées prises, non seulement en ce qui concerne le produit défectueux lui-même mais également en vue de prévenir le renouvellement de ces défauts.

CONTRÔLE DE LA QUALITÉ

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

Les exigences fondamentales du contrôle de la qualité sont les suivantes :

- I. des installations adéquates, du personnel formé et des procédures agréées 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 de l'environnement en ce qui concerne les bonnes pratiques de fabrication ;
- II. des échantillons des matières premières, des articles de conditionnement, des produits intermédiaires, vrac et finis sont prélevés, selon des méthodes approuvées, par le personnel du contrôle de la qualité ;
- III. les méthodes de contrôle sont validées ;
- IV. des relevés sont établis manuellement ou par des appareils d'enregistrement ou manuellement et par des appareils d'enregistrement ; ils prouvent que les procédures requises pour l'échantillonnage, le contrôle et l'analyse sont effectivement appliquées. Toutes les déviations sont enregistrées de façon détaillée et examinées ;
- V. les produits finis contiennent les principes actifs prévus dans la formule qualitative et quantitative de l'autorisation de mise sur le marché, ils ont la pureté requise, sont contenus dans l'emballage correct et sont correctement étiquetés ;
- VI. des relevés sont établis à partir des résultats 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 critique des documents de fabrication, ainsi qu'une estimation concernant les déviations par rapport aux rapports aux procédures établies ;
- VII. aucun lot de produit n'est libéré pour la vente ou la distribution avant que le pharmacien responsable n'ait certifié qu'il répond aux exigences de l'autorisation de mise sur le marché ;
- VIII. des échantillons de référence des matières premières et des produits sont conservés en quantité suffisante pour permettre un contrôle ultérieur si nécessaire. Le produit est conservé dans son emballage final, sauf lorsqu'il s'agit de conditionnements exceptionnellement grands.

REVUE QUALITÉ DES PRODUITS

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

Elles comprennent notamment :

- I. une revue des matières premières et des articles de conditionnement utilisés pour le produit, en particulier ceux provenant de nouvelles sources d'approvisionnement.
- II. une revue des contrôles en cours de fabrication critiques et des résultats de contrôle des produits finis.
- III. une revue de tous les lots non conformes aux spécifications établies ainsi que les investigations correspondantes.
- IV. une revue de toutes les déviations significatives et des non-conformités, des investigations correspondantes et de l'efficacité des actions correctives et préventives prises.
- V. une revue de tous les changements intervenus sur les procédés ou sur les méthodes d'analyse.
- VI. une revue des variations d'autorisation de mise sur le marché déposées, octroyées ou refusées y compris celles de dossiers pour les pays tiers (exportation seulement).
- VII. une revue des résultats du programme de suivi de stabilité et de toute dérive de tendance.
- VIII. une revue de tous les retours, les réclamations et les rappels liés à des problèmes de qualité des produits ainsi que les investigations correspondantes.
- IX. une revue de la pertinence de toute autre mesure corrective antérieure relative au procédé de fabrication ou aux équipements.
- X. Dans le cas de nouvelles autorisations de mise sur le marché et de variations, une revue des engagements pris après mise sur le marché.
- XI. le statut de qualification des principaux équipements et utilités tels que les systèmes de traitement d'air, de production et de distribution d'eau ou de gaz comprimés, etc...
- XII. une revue des contrats et/ou cahiers des charges techniques afin de s'assurer qu'ils sont à jour.

Le fabricant, l'exploitant et 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 oeuvre des actions correctives ou préventives ou d'effectuer toute revalidation. Les raisons de mise en oeuvre de ces actions correctives doivent être documentées. Les actions correctives ou préventives approuvées doivent être mises en oeuvre de manière efficace et dans le respect des délais. Des procédures doivent décrire la gestion et le suivi de ces actions et l'efficacité de l'application de ces procédures doit être vérifiée lors des auto-inspections.

Les revues de qualité peuvent être regroupées par type de produit, par exemple : les formes sèches, les formes liquides ou les formes stériles etc, quand cela est scientifiquement justifié.

Quand 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 établi entre les différentes parties, définissant leurs responsabilités respectives dans la réalisation des revues qualité. Le pharmacien responsable en charge de la certification des lots en accord avec le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ou l'exploitant doit s'assurer que la revue qualité est réalisée de manière précise et dans les temps.

GESTION DU RISQUE QUALITE

- 1.5. 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.
- 1.6. Le système de gestion du risque qualité doit garantir que :
 - l'évaluation du risque qualité est basée sur la connaissance scientifique, l'expérience du procédé et, au final, est étroitement liée à la protection des patients
 - le degré d'effort, de formalisation et de documentation du processus de gestion du risque qualité est proportionné au niveau de risque considéré.

Des exemples de processus et d'application de la gestion du risque qualité sont présentés, entre autres, dans la ligne directrice 20.

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 l'ensemble du personnel. Pour cette raison, le fabricant doit disposer, 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 doivent être clairement comprises par les intéressés et mises par écrit. Tous les membres du personnel doivent être conscients des principes de bonnes pratiques de fabrication qui les concernent ; il convient d'assurer leur formation initiale et continue et notamment de donner les instructions d'hygiène en rapport avec l'activité exercée.

GÉNÉRALITÉS

- 2.1. L'établissement doit disposer de personnel en nombre suffisant et possédant les qualifications nécessaires ainsi qu'une expérience pratique. L'étendue des responsabilités conférées à une seule personne ne doit entraîner aucun risque pour la qualité.
- 2.2. Un organigramme de l'établissement doit être établi. Les membres du personnel qui occupent des postes à responsabilités doivent avoir leurs tâches spécifiques détaillées dans des "fiches de fonction" écrites ; ils doivent être investis de l'autorité nécessaire pour exercer leurs responsabilités. Leurs fonctions peuvent être déléguées à des remplaçants désignés et possédant des qualifications adéquates. Il ne devrait pas y avoir de lacune ou de double emploi inexpliqué dans les responsabilités du personnel concerné par l'application des bonnes pratiques de fabrication. Les organigrammes et les fiches de fonction sont approuvés suivant les procédures internes du fabricant.

LES POSTES CLÉS

- 2.3. Les postes clés comprennent les postes de pharmacien responsable, de chef du département de production et de chef du département du contrôle de la qualité. Les postes clés doivent normalement être occupés par du personnel travaillant à plein temps. Les chefs des départements de production et de contrôle de la qualité doivent être indépendants l'un de l'autre. Au sein de grandes entreprises, il peut s'avérer nécessaire de déléguer certaines des fonctions citées aux points 2.5., 2.6., et 2.7.
- 2.4. Les tâches des personnes qualifiées peuvent être résumées de la façon suivante :
 - a) en France, pour les médicaments fabriqués dans un Etat membre de l'UE ou dans un autre Etat partie à l'accord sur l'EEE, garantir que chaque lot de médicament a été fabriqué et contrôlé selon les directives européennes et le dossier d'autorisation. Les lots de médicaments ainsi contrôlés dans un Etat membre ou dans un autre Etat partie à l'accord sur l'EEE sont dispensés des contrôles précités lorsqu'ils sont importés en France. Les compte-rendus du contrôle correspondant à ces lots sont détenus par l'établissement situé dans l'UE ou dans un autre Etat partie à l'accord sur l'EEE, titulaire d'une autorisation de fabrication ou d'importation de médicaments, qui assure le suivi de ces lots pour la France. Le titulaire de l'autorisation tient les autorités françaises informées de l'identité du détenteur de ces comptes rendus de contrôle ;
 - b) pour les médicaments fabriqués dans un pays autre que ceux mentionnés au a), garantir que chaque lot de fabrication importé a fait l'objet, dans le pays importateur situé dans l'UE ou dans un autre Etat partie à l'accord sur l'EEE, 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 dans le respect des exigences retenues pour le dossier d'autorisation. Les lots de médicaments ainsi contrôlés dans un Etat

membre ou dans un autre Etat partie à l'accord sur l'EEE sont dispensés des contrôles précités lorsqu'ils sont importés en France. Les comptes rendus du contrôle correspondant à ces lots sont détenus par l'établissement situé dans l'UE ou dans un autre Etat partie à l'accord sur l'EEE, titulaire d'une autorisation de fabrication ou d'importation de médicaments, qui assure le suivi de ces lots pour la France. Le titulaire de l'autorisation tient les autorités françaises informées de l'identité du détenteur de ces comptes rendus de contrôle ;

- c) pour les médicaments directement importés d'un pays autre que ceux mentionnés au a), garantir que chaque lot de fabrication importé a fait l'objet en France du contrôle du produit fini prévu au dossier d'autorisation. Ce contrôle est effectué par l'importateur. Celui-ci s'assure que les médicaments ont été fabriqués par des fabricants dûment autorisés et soumis à des normes de BPF au moins équivalentes à celles que prévoit l'article L. 5121-5 du code de la santé publique ;
- d) certifier, dans un registre ou document équivalent, au moment où les opérations sont effectuées et avant toute libération, que chaque lot satisfait aux dispositions précédemment citées ; ledit registre ou document équivalent 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 une période d'un an après la date de péremption et au moins 5 ans après la libération du dernier lot mentionné.

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

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

- I. s'assurer que les produits sont fabriqués et stockés en conformité avec les instructions correspondantes en vue d'obtenir la qualité requise ;
- II. approuver les instructions concernant les opérations de fabrication et vérifier leur stricte exécution ;
- III. 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 ;
- IV. contrôler l'entretien de son service, de ses locaux et de son matériel ;
- V. vérifier que les validations nécessaires ont bien été effectuées ;
- VI. 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 tâches suivantes :

- I. accepter ou refuser les matières premières, les articles de conditionnement et les produits intermédiaires, vrac et finis ;
- II. évaluer les dossiers de lot ;
- III. vérifier que tous les contrôles requis ont bien été effectués ;
- IV. approuver les spécifications, les instructions d'échantillonnage, les méthodes d'analyse et les autres procédures de contrôle de la qualité ;
- V. agréer et contrôler les sous-traitants chargés des analyses ;
- VI. contrôler l'entretien de son service, de ses locaux et de son matériel ;
- VII. s'assurer de la réalisation des validations nécessaires ;
- VIII. vérifier que la formation initiale et continue requise pour le personnel de son département est assurée et adaptée aux besoins.

D'autres tâches attribuées au département du contrôle de la qualité sont résumées au chapitre 6.

- 2.7.** Les chefs de départements de production et du contrôle de la qualité se partagent, ou exercent conjointement, certaines tâches en rapport avec la qualité. Celles-ci peuvent comprendre, dans le respect des exigences législatives et réglementaires :
- l'approbation des procédures écrites et des autres documents, y compris les modifications;
 - la surveillance et le contrôle de l'environnement en fabrication ;
 - l'hygiène dans l'usine ;
 - les validations des procédés ;
 - la formation ;
 - l'agrément et le contrôle des fournisseurs ;
 - l'agrément et le contrôle des fabricants sous-traitants ;
 - le choix et la surveillance des conditions de stockage des produits ;
 - l'archivage des dossiers ;
 - le contrôle du respect des exigences des bonnes pratiques de fabrication ;
 - toute auto-inspection, enquête et prise d'échantillons en vue de surveiller les facteurs qui peuvent influencer la qualité des produits.

FORMATION

- 2.8.** Le personnel doit recevoir, initialement puis de façon répétée, une formation, dont l'efficacité est vérifiée, comprenant les aspects théoriques et pratiques du concept d'assurance de la qualité et de bonnes pratiques de fabrication et, le cas échéant, les exigences particulières pour la fabrication des médicaments expérimentaux. Le fabricant doit assurer 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 la pratique des bonnes pratiques de fabrication, les membres du personnel nouvellement recrutés doivent recevoir une formation appropriée aux tâches qui leurs sont attribuées. Leur formation continue doit être assurée et son efficacité pratique périodiquement évaluée. Les programmes de formation doivent être disponibles et approuvés, selon le cas, soit par le chef de production, soit par le chef du contrôle de la qualité. Les procès-verbaux des séances de formation doivent être 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 devraient pas de préférence pénétrer dans les zones de production et de contrôle de la qualité. Si cela s'avérait indispensable, une information suffisante devrait leur être donnée au préalable, en particulier au sujet de l'hygiène personnelle et des éventuelles exigences en matière de vêtements protecteurs. Ces personnes doivent alors être 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 doivent être discutés en détail au cours de séances de formation.

HYGIÈNE DU PERSONNEL

- 2.13.** Des programmes détaillés consacrés à l'hygiène doivent être établis et adaptés aux différents besoins de l'entreprise. Ils doivent comporter des procédures relatives à la santé, à l'hygiène et à l'habillement du personnel. Les procédures doivent être comprises et observées de façon stricte par toute personne appelée à pénétrer dans les zones de fabrication et de contrôle. Les programmes d'hygiène doivent être promus par la direction et discutés de façon approfondie au cours de séances de formation.
- 2.14.** Tout membre du personnel doit subir une visite médicale lors de l'embauche. Il est de la responsabilité du fabricant de prévoir des instructions qui garantissent que 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 de médicaments.
- 2.16.** Toute personne pénétrant dans une zone de fabrication doit porter des vêtements protecteurs appropriés aux opérations qui s'y déroulent.
- 2.17.** Dans les zones de production et de stockage, il doit être interdit de manger, de boire, de mâcher ou de fumer, ainsi que de garder de la nourriture, des boissons, du tabac ou des médicaments personnels. D'une façon générale, toute pratique non hygiénique doit être prohibée dans les zones de fabrication et dans toute zone où les produits pourraient en être affectés.
- 2.18.** Le contact direct entre les mains de l'opérateur et les produits non protégés doit être évité, de même qu'avec les éléments du matériel qui entrent en contact avec les produits.
- 2.19.** Le personnel doit être 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.
-

CHAPITRE 3 : LOCAUX ET MATÉRIEL

PRINCIPE

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

Les locaux et le matériel destinés à être utilisés dans les opérations de fabrication critiques pour la qualité des produits sont soumis à une qualification appropriée.

LOCAUX

GÉNÉRALITÉS

- 3.1. Les locaux doivent être 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 doivent être entretenus soigneusement ; les réparations et l'entretien ne doivent présenter aucun risque pour la qualité des produits. Les locaux doivent être nettoyés et, le cas échéant, désinfectés selon des procédures écrites détaillées.
- 3.3. L'éclairage, la température, l'humidité et la ventilation doivent être appropriés afin de ne pas affecter, directement ou indirectement, ni les médicaments durant leur fabrication et leur stockage, ni le bon fonctionnement du matériel.
- 3.4. Les locaux doivent être conçus, construits, équipés et entretenus en vue d'empêcher au mieux l'entrée d'insectes et d'autres animaux.
- 3.5. Des mesures doivent être prises en vue d'empêcher l'entrée de personnes non autorisées. Les zones de production, de stockage et de contrôle de la qualité ne doivent pas être utilisées comme lieu de passage par le personnel qui n'y travaille pas.

ZONES DE PRODUCTION

- 3.6. Afin de réduire les risques d'accidents sérieux imputables à des contaminations croisées, des locaux autonomes doivent être réservés à la production de médicaments particuliers, comme certains agents hautement sensibilisants (par exemple les pénicillines) ou des préparations biologiques (par exemple obtenues à partir de micro-organismes vivants). La production de certains autres médicaments (comme certains antibiotiques, certaines hormones, certains cytostatiques, certains médicaments hautement actifs) ou de produits non médicamenteux ne devrait pas s'effectuer dans les mêmes locaux. Pour ces produits et dans des cas exceptionnels, le principe des fabrications "par campagne" dans les mêmes locaux peut être accepté à condition que des précautions particulières soient prises et les validations nécessaires réalisées. La fabrication de substances chimiques dangereuses, tels que les pesticides et les herbicides, ne peut s'effectuer dans des locaux où l'on fabrique des médicaments.
- 3.7. Les locaux doivent, de préférence, être disposés selon l'ordre logique des opérations de fabrication effectuées et selon les niveaux de propreté requise.
- 3.8. L'agencement de l'espace réservé à la fabrication et au stockage en cours de production doit permettre de ranger de façon ordonnée et logique le matériel et les produits afin que les risques de confusion entre les différents médicaments ou leurs constituants soient minimum, d'éviter la contamination croisée et de diminuer le risque d'omission ou d'erreur dans le déroulement de toute étape de fabrication ou de contrôle.

- 3.9.** Lorsque des matières premières, des articles de conditionnement primaire, des produits intermédiaires ou des produits vrac sont directement en contact avec l'air ambiant, les surfaces intérieures (murs, plafonds et sols) doivent être lisses, exemptes de fissures ou de joints ouverts et ne doivent pas libérer de particules ; elles doivent permettre un nettoyage aisé et efficace et, si nécessaire, la désinfection.
- 3.10.** Les canalisations, les appareils d'éclairage, les conduites de ventilation et les autres équipements devraient être conçus et situés de façon à éviter la création de recoins difficiles à nettoyer. Dans la mesure du possible, ils devraient être accessibles par l'extérieur de la zone de fabrication pour en assurer l'entretien.
- 3.11.** Les canalisations d'évacuation doivent être de taille convenable et être munies de siphons anti-retour. Les canalisations ouvertes doivent être évitées dans la mesure du possible, mais, lorsqu'elles se justifient, elles devraient être peu profondes de façon à faciliter le nettoyage et la désinfection.
- 3.12.** Les zones de production doivent être correctement ventilées par des installations de traitement d'air (température, humidité et, le cas échéant, filtration) adaptés à la fois aux produits manipulés, aux opérations effectuées et à l'environnement.
- 3.13.** La pesée des matières premières doit normalement s'effectuer dans une salle de pesées distincte et conçue à cet effet.
- 3.14.** Aux endroits où de la poussière est libérée (par exemple lors de l'échantillonnage, de la pesée, du mélange, de la fabrication et du conditionnement de formes sèches), il convient de prendre des dispositions spécifiques pour éviter les contaminations croisées et faciliter le nettoyage.
- 3.15.** Les locaux de conditionnement des médicaments doivent avoir été conçus à cette fin et organisés de façon à éviter les risques de confusion ou de contamination.
- 3.16.** Les zones de conditionnement doivent être bien éclairées, particulièrement lorsque des contrôles visuels sont effectués sur la ligne de conditionnement.
- 3.17.** Les contrôles en cours de fabrication peuvent se faire en zone de production s'ils n'introduisent pas de risque pour les médicaments.

ZONES DE STOCKAGE

- 3.18.** Les zones de stockage doivent être de taille suffisante pour permettre un stockage ordonné des différentes catégories de produits : matières premières et articles de conditionnement, produits intermédiaires, vrac et finis, produits en quarantaine, libérés, refusés, retournés ou rappelés.
- 3.19.** Les zones de stockage doivent être conçues et adaptées en vue d'assurer de bonnes conditions de stockage. En particulier, elles doivent être propres et sèches et maintenues dans des limites acceptables de température. Les conditions spéciales de stockage éventuellement requises (par exemple température, humidité) doivent être respectées, mesurées et contrôlées.
- 3.20.** Les zones de réception et de distribution doivent permettre la protection des produits contre les intempéries. Les zones de réception doivent être conçues et équipées de façon à permettre si nécessaire le nettoyage des produits, avant leur stockage.
- 3.21.** Lorsqu'une zone distincte est réservée à la quarantaine, elle doit en porter clairement la mention et son accès doit être réservé au personnel autorisé. Tout autre système remplaçant cette quarantaine physique doit procurer un même niveau de sécurité.
- 3.22.** Normalement, le prélèvement des échantillons des matières premières doit être effectué dans une zone séparée. Si celui-ci est effectué dans la zone de stockage, il doit être réalisé de façon à éviter toute contamination.

- 3.23. Une zone distincte doit être réservée au stockage des produits refusés, rappelés ou retournés.
- 3.24. Les produits extrêmement actifs doivent être conservés en lieu sûr.
- 3.25. Les articles de conditionnement imprimés sont des éléments importants pour la conformité des médicaments et doivent être stockés dans de bonnes conditions de sécurité.

ZONES DE CONTRÔLE DE LA QUALITÉ

- 3.26. Les laboratoires de contrôle doivent normalement être séparés des zones de production. Ceci est particulièrement important pour les laboratoires de contrôle des produits biologiques, microbiologiques et des radio-isotopes, qui devraient également être séparés les uns des autres.
- 3.27. Les laboratoires de contrôle doivent être conçus en vue de leur usage. Ils doivent être suffisamment spacieux pour permettre d'éviter les confusions et les contaminations croisées. Une zone de stockage convenable doit être prévue pour les échantillons et les dossiers.
- 3.28. Des locaux distincts peuvent s'avérer nécessaires pour protéger des appareils sensibles, des vibrations, des interférences électriques ou de l'humidité par exemple.
- 3.29. Des exigences spéciales s'imposent dans les laboratoires où l'on manipule des substances particulières, tels que des échantillons de produits biologiques ou radioactifs.

ZONES ANNEXES

- 3.30. Les zones de repos et de restaurations doivent être séparées des autres zones.
- 3.31. Les vestiaires et les sanitaires doivent être facilement accessibles et adaptés au nombre d'utilisateurs. Les toilettes ne doivent pas communiquer directement avec les zones de production ou de stockage.
- 3.32. Les ateliers d'entretien doivent être autant que possible isolés des zones de production. Lorsque des pièces détachées et des outils sont conservés dans une zone de production, ils doivent être rangés dans des locaux ou armoires réservés à cet effet.
- 3.33. Les animaleries doivent être bien séparées des autres zones, avec un accès distinct pour les animaux et une installation individuelle de traitement d'air.

MATÉRIEL

- 3.34. Le matériel de fabrication et de contrôle doit être conçu, installé et entretenu en fonction de sa destination.
- 3.35. Les opérations de réparation et d'entretien ne doivent présenter aucun risque pour les produits.
- 3.36. Le matériel de fabrication doit être conçu de façon à permettre un nettoyage facile et minutieux. Il doit être nettoyé selon des procédures écrites détaillées et rangé dans un endroit propre et sec.
- 3.37. Le matériel de lavage et de nettoyage doit être choisi et utilisé de façon à ne pas être une source de contamination.
- 3.38. Le matériel doit être installé de façon à éviter tout risque d'erreur ou de contamination.
- 3.39. Le matériel de production ne doit présenter aucun risque pour les produits. Les surfaces en contact avec les produits ne doivent pas réagir avec ceux-ci, ni les absorber, ni libérer d'impuretés, dans la mesure où la qualité pourrait en être affectée.

- 3.40.** Les balances et le matériel de mesure doivent être de portée et de précision appropriées aux opérations de production et de contrôle.
- 3.41.** Le matériel de mesure, de pesée, d'enregistrement et de contrôle doit être étalonné et vérifié à intervalles définis et par des méthodes appropriées. Les comptes rendus de ces contrôles doivent être conservés.
- 3.42.** Les tuyaux et les robinets inamovibles doivent être clairement étiquetés pour indiquer leur contenu et, le cas échéant, le sens du courant.
- 3.43.** Les canalisations d'eau distillée ou désionisée et, lorsque cela s'avère nécessaire, les autres conduites d'eau doivent être désinfectées conformément à des procédures écrites ; celles-ci doivent préciser les seuils d'action en matière de contamination microbienne ainsi que les mesures à prendre.
- 3.44.** Le matériel défectueux doit être retiré des zones de production et de contrôle ou au moins clairement étiqueté en tant que tel.
-

CHAPITRE 4 : DOCUMENTATION

PRINCIPE

De bons documents sont un élément essentiel du système d'assurance de la qualité. Des écrits clairs évitent les erreurs inhérentes aux communications verbales et permettent de retracer l'historique d'un lot. Les spécifications, les formules de fabrication, les instructions de fabrication et de conditionnement, les procédures et les relevés, comptes rendus et enregistrements couvrant les différentes opérations de fabrication ne doivent pas contenir d'erreur et doivent être disponibles par écrit et tenus à jour. La lisibilité des documents est d'importance capitale.

Le fabricant doit disposer de documents préétablis relatifs aux opérations et aux conditions générales de fabrication et de documents particuliers concernant la fabrication de chaque lot. Cet ensemble de documents doit permettre de retracer l'historique de chaque lot fabriqué et des modifications apportées au cours de la mise au point d'un médicament expérimental. Les documents relatifs à un lot de médicaments doivent être conservés au moins un an après la date de péremption du lot concerné et au moins cinq ans après la libération du lot.

GÉNÉRALITÉS

- 4.1** Les *spécifications* décrivent en détail les exigences auxquelles doivent répondre les produits utilisés ou obtenus au cours de la fabrication. Elles servent de base à l'évaluation de la qualité.

Les *formules de fabrication, les instructions de fabrication et conditionnement* indiquent toutes les matières premières et articles de conditionnement utilisés et décrivent toutes les opérations de fabrication et de conditionnement.

Les *procédures* donnent des indications nécessaires à la réalisation de certaines opérations comme le nettoyage, l'habillage, les contrôles de l'environnement, l'échantillonnage, l'analyse, l'utilisation de l'équipement.

Les *relevés, comptes rendus ou enregistrements* (réunis dans les dossiers de lot) retracent l'historique de chaque lot de produit, y compris sa distribution ainsi que tous les autres éléments influençant la qualité du produit final.

- 4.2.** Les documents doivent être soigneusement conçus, préparés, revus et distribués. Ils doivent correspondre aux dossiers d'autorisation de fabrication et de mise sur le marché.
- 4.3.** Les documents doivent être agréés, signés et datés par les personnes compétentes autorisées.
- 4.4.** Les documents ne peuvent être ambigus : le titre, la nature et l'objet doivent être clairement indiqués. Ils doivent être présentés de façon ordonnée et être faciles à vérifier. Les documents reproduits doivent être clairs et lisibles. Le système de reproduction des documents de travail à partir des originaux doit garantir qu'aucune erreur n'est introduite.
- 4.5.** Les documents doivent être régulièrement révisés et tenus à jour. Lorsqu'un document a été révisé, l'utilisation par inadvertance de documents périmés ne doit pas être possible.
- 4.6.** Les documents ne doivent pas être manuscrits ; cependant, lorsqu'un document nécessite l'inscription de données, elles peuvent être écrites à la main, mais de façon claire, lisible et indélébile. L'espace réservé à ces données doit être suffisant.
- 4.7.** Toute correction apportée à un document doit être signée et datée, la correction permettant la lecture de la mention originale. Le cas échéant, le motif de la correction doit être noté.
- 4.8.** Les relevés doivent être effectués au moment où chaque action est réalisée de telle sorte que toutes les opérations concernant la fabrication des médicaments puissent être

reconstituées. Ils doivent être conservés au moins un an après la date de péremption du produit fini et au moins 5 ans après la libération du lot.

4.9. Les données peuvent être enregistrées par des systèmes de traitement électronique, par photographie ou par d'autres moyens fiables ; dans ces cas, les procédures détaillées du fonctionnement du système doivent être disponibles et l'exactitude des enregistrements doit être vérifiée : le fabricant doit avoir validé le système adopté en prouvant que les données pourront être correctement conservées pendant la période envisagée. Si les documents sont traités par des systèmes informatisés, seules les personnes autorisées doivent pouvoir entrer ou modifier des données dans l'ordinateur et les changements ou suppressions doivent être relevés ; l'accès doit être protégé par des mots de passe ou d'autres moyens et la saisie des données critiques doit être vérifiée indépendamment. Les dossiers de lot conservés par un système informatisé doivent être protégés, contre toute perte ou altération de données, par un transfert sur bande magnétique, microfilm, papier ou tout autre système. Il est particulièrement important, pendant toute la durée d'archivage, de pouvoir restituer les données dans un délai convenable et de façon lisible, et de les transmettre sur demande à l'autorité compétente.

DOCUMENTS NÉCESSAIRES

Spécifications

4.10. Des spécifications, dûment approuvées et datées, doivent être établies pour les matières premières, les articles de conditionnement et les produits finis ; le cas échéant, les produits intermédiaires et les produits vrac doivent également faire l'objet de spécifications.

Spécifications pour les matières premières et les articles de conditionnement

4.11. Les spécifications pour les matières et les articles de conditionnement primaire ou imprimés doivent comporter, 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, le producteur d'origine des produits ;
 - un spécimen des articles de conditionnement imprimés ;
- b) des instructions pour l'échantillonnage et le contrôle ou les références des procédures correspondantes ;
- c) les caractéristiques qualitatives et quantitatives avec leurs limites d'acceptation ;
- d) les conditions et les précautions de stockage ;
- e) la durée maximale de stockage avant recontrôle.

Spécifications pour les produits intermédiaires et vrac

4.12. Des spécifications pour les produits intermédiaires et les produits vrac doivent être établis lorsque ceux-ci sont achetés ou livrés tels quels ou si les données obtenues avec ces produits sont exploitées pour l'évaluation du produit fini. Ces spécifications doivent, selon le cas, être comparables à celles des matières premières ou des produits finis.

Spécifications pour les produits finis

4.13. Les spécifications pour les produits finis doivent comporter :

- a) le nom utilisé dans l'établissement et, le cas échéant, le numéro de code ;
- b) la formule ou la référence correspondante ;
- c) une description de la forme pharmaceutique et des particularités du conditionnement ;
- d) les instructions d'échantillonnage et de contrôle ou la référence des procédures correspondantes ;
- e) les caractéristiques qualitatives et quantitatives avec les limites d'acceptation ;
- f) les conditions de stockage et les précautions éventuelles ;
- g) la durée de validité.

Formule de fabrication et instructions de fabrication

Une formule de fabrication et des instructions de fabrication agréées doivent exister pour chaque produit et pour chaque taille de lot à fabriquer. Ces deux documents sont souvent réunis en un seul.

4.14. 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, sous le nom utilisé dans l'établissement et avec leur numéro de référence et les quantités utilisées, ainsi que la mention de toute substance pouvant disparaître au cours de la fabrication ;
- d) une évaluation du rendement final attendu, avec ses limites, ainsi que, le cas échéant, des rendements intermédiaires.

4.15. Les instructions de fabrication doivent au moins comporter :

- a) l'endroit où doit être effectuée la fabrication et les principaux appareils utilisés ;
- b) les méthodes ou la référence des méthodes à utiliser pour la mise en service du matériel important (par exemple pour le nettoyage, l'assemblage, l'étalonnage, la stérilisation) ;
- c) des instructions détaillées pour chaque étape de la fabrication (par exemple la vérification du produit, les pré-traitements, la séquence d'addition des produits, les temps de mélange, les températures...) ;
- d) les instructions pour tous les contrôles en cours de fabrication ainsi que les valeurs limites ;
- e) lorsque cela s'avère nécessaire, les exigences concernant le stockage des produits en vrac, y compris les informations sur le récipient, sur l'étiquetage et sur toute condition particulière de stockage ;
- f) toute précaution particulière à observer.

Instructions de conditionnement

4.16. Des instructions de conditionnement doivent être rédigées et dûment approuvées pour chaque produit ainsi que pour chaque type et chaque taille de conditionnement. Celles-ci comportent normalement les éléments suivants, ou portent les références correspondantes :

- a) le nom du produit ;
- b) la description de la forme pharmaceutique et, le cas échéant, le dosage ;
- c) la présentation exprimée en termes de nombres 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 à la production d'un lot standard, y compris leurs quantités, formats et types, ainsi que le numéro de référence des spécifications de chaque article ;
- e) le cas échéant, un exemple ou une reproduction des articles de conditionnement imprimés et des modèles indiquant où doivent être apposés le numéro de lot et la date de péremption des produits ;
- f) les précautions particulières à observer, y compris l'examen soigneux préalable de la zone de conditionnement et du matériel pour s'assurer de l'absence de tout élément étranger au conditionnement ;
- g) une description des opérations de conditionnement, y compris toute opération secondaire importante et le matériel à utiliser ;
- h) les détails des contrôles en cours de fabrication avec les instructions d'échantillonnage et les limites d'acceptation.

Dossiers de fabrication de lot

4.17. 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. L'élaboration de ce dossier doit se faire avec le souci d'éviter toute erreur de transcription. Le dossier doit porter le numéro du lot fabriqué.

Avant de commencer la fabrication, il convient de vérifier et de noter que le matériel et la zone de travail sont bien débarrassés de tout produit ou document précédemment utilisé et que le matériel est propre et adapté.

Pendant la fabrication, les informations suivantes doivent être relevées au fur et à mesure de chaque opération et, à la fin, le relevé doit être daté et signé pour accord par le responsable des opérations de fabrication :

- a) le nom du produit ;
- b) les dates et heures de début, de chaque étape intermédiaire importante et de la fin de la fabrication ;
- c) le nom du responsable de chaque étape de fabrication ;
- d) les initiales des opérateurs des étapes critiques de la production et, le cas échéant, de la personne responsable de la vérification de ces opérations (par exemple les pesées) ;
- e) le numéro de lot, le numéro d'analyse et la quantité de chaque matière première réellement pesée (y compris le numéro de lot et la quantité de tout produit récupéré ou retraité qui a été ajouté) ;

- f) toute opération de fabrication ou événement d'importance et le matériel principal utilisé ;
- g) un relevé des contrôles en cours de fabrication et les initiales des personnes qui les ont effectués ainsi que les résultats obtenus ;
- h) les quantités de produit obtenu à différentes étapes intermédiaires de la fabrication (rendement) ;
- i) des notes portant sur tout problème particulier, même de détail et l'autorisation signée pour toute modification par rapport à la formule de fabrication et aux instructions de fabrication.

Dossiers de conditionnement de lot

4.18. Un dossier de conditionnement de lot doit être constitué pour chaque lot ou partie de lot conditionné. Il doit se baser sur les éléments correspondants des instructions de conditionnement et l'élaboration d'un tel dossier doit être faite avec le souci d'éviter les erreurs de transcription. Le dossier doit porter le numéro de lot et la quantité de produit vrac à conditionner, ainsi que le numéro de lot et la quantité prévue de produit fini à obtenir.

Avant de commencer toute opération de conditionnement, il convient de vérifier et de noter que le matériel et la zone de travail sont débarrassés de tout produit conditionné précédemment, de documents prévues et que le matériel est propre et bien adapté.

Les informations suivantes doivent être consignées au fur et à mesure de l'avancement des opérations et, à la fin, le dossier doit être daté et signé pour accord par le(les) responsable(s) des opérations de conditionnement :

- a) le nom du produit ;
- b) la(les) date(s) et heures des opérations de conditionnement ;
- c) le nom du responsable effectuant les opérations de conditionnement ;
- d) les initiales des opérateurs des différentes étapes importantes ;
- e) les relevés des vérifications portant sur l'identité et la conformité aux instructions de conditionnement, y compris les résultats des contrôles en cours de conditionnement ;
- f) des indications sur les opérations de conditionnement effectuées, y compris les références du matériel et des lignes de conditionnement utilisées ;
- g) si possible, des échantillons des articles de conditionnement imprimés utilisés, avec les modèles des codes de lot, des dates de péremption et de toute surimpression ;
- h) des notes portant sur tout problème particulier, y compris les précisions sur tout écart par rapport aux instructions de conditionnement avec, dans ce cas, l'autorisation écrite du responsable ;
- i) 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 au stock et les quantités du produit obtenu, avec le bilan comparatif.

Procédures et enregistrements

Réception

4.19. La réception de chaque matière première ou article de conditionnement primaire ou imprimé doit faire l'objet d'une procédure écrite et chaque livraison doit être enregistrée.

- 4.20.** Les enregistrements de réception doivent comporter :
- a) le nom du produit inscrit sur le bon de livraison et sur les récipients ;
 - b) le nom donné au produit dans l'établissement (s'il est différent de a) et son code ;
 - c) la date de réception ;
 - d) le nom du fournisseur et si possible le nom du fabricant ;
 - e) le numéro du lot du fabricant ou son numéro de référence ;
 - f) la quantité totale et le nombre de récipients reçus ;
 - g) le numéro de lot du produit attribué après sa réception ;
 - h) tout autre commentaire pertinent (par exemple l'état des récipients).

- 4.21.** 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

- 4.22.** Des procédures écrites d'échantillonnage doivent être établies ; elles comportent des indications sur la (ou les) personne(s) autorisée(s) à prélever des échantillons, les méthodes et le matériel à utiliser, les quantités à prélever et toute précaution à observer en vue d'éviter la contamination du produit ou toute détérioration de sa qualité (voir chapitre 6, point 13.).

Contrôle

- 4.23.** Des procédures écrites doivent être établies pour le contrôle des produits aux différentes étapes de fabrication, détaillant les méthodes de l'appareillage à utiliser. Les contrôles effectués doivent être enregistrés (voir chapitre 6, point 17.).

Autre documents

- 4.24.** Des procédures écrites pour l'acceptation et le refus des produits doivent être établies et tout particulièrement pour la libération du produit fini par le pharmacien responsable (voir chapitre 2, point 2.4.).
- 4.25.** La distribution de chaque lot de produit doit être consignée afin de faciliter le retrait du lot en cas de nécessité (voir chapitre 8).
- 4.26.** Des procédures écrites et, le cas échéant, les comptes rendus des mesures prises et des résultats obtenus doivent être établis pour :
- les validations ;
 - le montage des appareils et leur étalonnage ;
 - l'entretien, le nettoyage et la désinfection ;
 - les questions de personnel, y compris la formation, l'habillement et l'hygiène ;
 - la surveillance de l'environnement ;
 - la lutte contre les parasites ;
 - les réclamations ;
 - les retraits ;
 - les retours.

- 4.27.** Des modes d'emploi clairs doivent être disponibles pour les appareils de fabrication et de contrôle les plus importants.

- 4.28.** Les équipements importants ou essentiels doivent être accompagnés d'un "cahier de route" mentionnant, selon le cas, toutes les validations, les étalonnages, les opérations

d'entretien, de nettoyage ou de réparation, avec les dates et le nom des personnes ayant effectué ces opérations.

- 4.29.** Chaque utilisation de matériel important doit être convenablement enregistrée, de façon chronologique, de même que les locaux où se sont effectuées les opérations de fabrication.
-

CHAPITRE 5 : PRODUCTION

PRINCIPE

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

Des moyens suffisants et adaptés doivent être disponibles pour effectuer les contrôles en cours de fabrication. Des mesures à caractère technique ou organisationnel doivent être prises pour éviter les contaminations croisées et les substitutions. Toute fabrication nouvelle ou modification importante d'un procédé de fabrication doit avoir été validée. Les phases critiques des procédés de fabrication doivent être périodiquement revalidées.

Tous les écarts dans le procédé et tous les défauts observés dans le produit sont documentés et font l'objet d'investigations approfondies.

GÉNÉRALITÉS

- 5.1.** La production doit être menée et surveillée par des personnes compétentes.
- 5.2.** Toutes les manutentions de produits, à l'occasion de la réception et de la quarantaine, de l'échantillonnage, du stockage, de l'étiquetage, de la fourniture aux ateliers, des opérations de production, du conditionnement et de la distribution doivent être effectuées conformément à des procédures et à des instructions écrites et, si nécessaire, enregistrées.
- 5.3.** La conformité du bon de fourniture à la commande doit être contrôlée à chaque livraison. Les récipients doivent être nettoyés si nécessaire et étiquetés conformément aux instructions.
- 5.4.** Les récipients endommagés ou tout autre incident qui pourrait porter atteinte à la qualité d'un produit doivent être détectés, notés et signalés au contrôle de la qualité.
- 5.5.** Les produits réceptionnés et les produits finis doivent être mis en quarantaine, physiquement ou administrativement, immédiatement après leur réception ou leur fabrication et jusqu'à leur libération en vue de leur usage ou de leur distribution.
- 5.6.** Les produits intermédiaires et vrac achetés en tant que tels doivent être traités lors de leur réception comme des matières premières.
- 5.7.** Tous les produits doivent être stockés dans les conditions appropriées établies par le fabricant et de façon ordonnée en vue de permettre une séparation des lots et une rotation des stocks.
- 5.8.** Dans les opérations de production où cela justifie, les rendements doivent être contrôlés et les bilans comparatifs effectués pour s'assurer qu'il n'y a pas d'écart supérieur aux limites acceptables.
- 5.9.** Des produits différents ne doivent pas faire l'objet d'opérations de fabrication simultanées ou consécutives dans le même local, à moins qu'il n'y ait aucun risque de mélange ou de contamination.
- 5.10.** A chaque étape de la production, les produits doivent être protégés des contaminations microbiennes et autres.
- 5.11.** Lorsque des substances ou des produits secs sont utilisés, des précautions particulières doivent être prises en vue d'éviter la production et la dissémination de poussières. Ceci s'applique particulièrement à la manipulation de produits hautement actifs ou sensibilisants.

- 5.12.** A tout moment de la production, tous les produits, les récipients contenant du vrac, le matériel le plus important et , le cas échéant, les locaux utilisés, doivent être étiquetés ou identifiés par tout autre moyen en indiquant le nom du produit fabriqué, son dosage, si nécessaire et le numéro de lot. S'il y a lieu, le stade de production doit également être mentionné.
- 5.13.** Les étiquettes apposées sur les récipients, le matériel et les locaux doivent être claires, sans ambiguïté et sous la présentation propre de l'établissement. Outre les indications portées sur les étiquettes, il est souvent utile d'utiliser des couleurs pour indiquer le statut du produit (par exemple en quarantaine, accepté, refusé propre, ...).
- 5.14.** La bonne exécution des connexions entre les conduites et les autres appareils utilisés pour transporter certains produits d'une zone à l'autre doit être contrôlée.
- 5.15.** Tout écart par rapport aux instructions ou aux procédures doit être évité dans la mesure du possible. En cas d'écart, celui-ci doit éventuellement faire l'objet d'une dérogation écrite par une personne compétente. Le département du contrôle de la qualité doit être impliqué si nécessaire.
- 5.16.** L'accès aux zones de fabrication doit être limité au personnel autorisé.
- 5.17.** Normalement, il convient d'éviter de fabriquer des produits non médicamenteux dans les locaux et avec le matériel destinés à la fabrication de médicaments.

PRÉVENTION DES CONTAMINATIONS CROISÉES PENDANT LA FABRICATION

- 5.18.** La contamination d'une matière première ou d'un produit par un autre produit doit être évitée. Ce risque de contamination croisée accidentelle a pour origine la libération incontrôlée de poussières, gaz, vapeurs, aérosols ou organismes à partir des matières premières et des produits en cours de fabrication, des résidus provenant du matériel et des vêtements des opérateurs. L'importance du risque varie selon le type de contaminant et de produit contaminé. Parmi les contaminants les plus dangereux, on trouve les substances hautement sensibilisantes, les préparations biologiques contenant par exemple des organismes vivants, certaines hormones; les cytotoxiques ou d'autres médicaments hautement actifs. Les médicaments pour lesquels une contamination croisée revêt probablement une importance majeure sont les médicaments injectables et les médicaments administrés à fortes doses ou pendant une longue période.
- 5.19.** Des mesures techniques ou une organisation appropriée doivent pouvoir limiter la contamination croisée, comme par exemple :
- la production dans des zones séparées (exigée pour des produits comme les pénicillines, les vaccins vivants, les préparations bactériennes vivantes et certains autres produits biologiques), ou en travaillant par campagnes (séparation dans le temps) suivies d'un nettoyage approprié ;
 - l'installation de sas et de systèmes d'extraction d'air ;
 - la diminution du risque de contamination causée par la circulation ou la reprise d'air insuffisamment ou non traité ;
 - le port de vêtements protecteurs dans les zones où sont fabriqués les produits à haut risque de contamination croisée ;
 - l'utilisation de procédures de nettoyage et de décontamination d'efficacité connue (un nettoyage insuffisant du matériel est une source habituelle de contamination croisée);
 - l'utilisation de "systèmes clos" de fabrication ;
 - la vérification de l'absence de résidus et l'usage d'étiquettes mentionnant le statut "nettoyé" ou "non nettoyé" du matériel.

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

VALIDATION

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

5.22. 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.

5.23. 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.

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

MATIÈRES PREMIÈRES

5.25. L'achat de matières premières est une opération importante qui requiert un personnel possédant une connaissance particulière et approfondie des fournisseurs.

5.26. Les matières premières ne doivent être achetées qu'auprès de fournisseurs agréés, cités dans les spécifications correspondantes ; si possible, l'achat doit se faire directement chez le producteur. Il est souhaitable que le fabricant du médicament discute avec les fournisseurs les spécifications qu'il a établies pour les matières premières. De même, il est utile que tous les aspects de la production et du contrôle des matières premières en question, y compris la manutention, l'étiquetage, les exigences de conditionnement ainsi que les procédures de réclamation et de refus soient discutés avec le producteur ou le fournisseur.

5.27. A chaque livraison, l'intégrité des emballages ou des récipients doit être contrôlée, ainsi que leur fermeture et la correspondance entre le bon de livraison et l'étiquette du fournisseur.

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

5.29. Les matières premières stockées doivent être correctement étiquetées (voir chapitre 6, point 13.). Les étiquettes doivent porter au moins les informations suivantes :

- le nom utilisé dans l'établissement pour le produit 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, l'ensemble des informations détaillées ci-dessus ne doit pas nécessairement apparaître en clair sur l'étiquette.

5.30. Une procédure ou des dispositions appropriées doivent donner toutes les garanties concernant l'identité du contenu de chaque récipient de matière première. Les récipients dans lesquels des échantillons ont été pris doivent être identifiés (voir chapitre 6, point 13.).

- 5.31.** 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.
- 5.32.** 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 des récipients propres et correctement étiquetés.
- 5.33.** La nature de chaque substance délivrée, ainsi que son poids ou son volume, doivent être vérifiés indépendamment et la vérification notée.
- 5.34.** Les produits délivrés en vue de la fabrication d'un même lot doivent être rassemblés et étiquetés comme tels de façon visible.

OPÉRATIONS DE FABRICATION : PRODUITS INTERMÉDIAIRES ET VRAC

- 5.35.** Avant de commencer toute opération de fabrication, il convient de s'assurer de la propreté de la zone de travail et du matériel ; toute matière première, produit, résidu de fabrication antérieure ou document devenu inutile doivent être éliminés.
- 5.36.** Les produits intermédiaires et les produits en vrac doivent être conservés dans des conditions convenables.
- 5.37.** Les processus essentiels doivent être validés (voir section "VALIDATION" dans ce chapitre).
- 5.38.** Les contrôles en cours de fabrication et les contrôles de l'environnement qui s'imposent doivent être effectués et enregistrés.
- 5.39.** Tout écart significatif par rapport au rendement attendu doit être analysé.

ARTICLES DE CONDITIONNEMENT

- 5.40.** L'achat, la manutention et le contrôle des articles de conditionnement primaire ou imprimés doivent recevoir la même attention que celle portée aux matières premières.
- 5.41.** Les articles de conditionnement imprimés doivent être particulièrement surveillés. Ils doivent être stockés dans les zones convenablement protégées en vue d'empêcher tout accès non autorisé. Les étiquettes volantes et les autres articles de conditionnement imprimés en vrac doivent être stockés et transportés dans les boîtes individuelles et fermées de façon à éviter toute substitution. Les articles de conditionnement ne peuvent être sortis du magasin que par du personnel autorisé et conformément à une procédure agréée et détaillée.
- 5.42.** Chaque livraison ou chaque lot d'articles de conditionnement primaire ou imprimés doit recevoir un numéro de référence particulier ou un autre moyen d'identification.
- 5.43.** Les articles de conditionnement primaire ou imprimés qui sont périmés ou hors d'usage doivent être détruits et leur destruction enregistrée.

OPÉRATIONS DE CONDITIONNEMENT

- 5.44.** Lors de l'établissement d'un programme de conditionnement, une attention particulière doit être portée à la limitation des risques de contaminations croisée, de mélange ou de substitution. Des produits d'apparence semblable ne doivent pas être conditionnés à proximité les uns des autres sauf s'il existe entre eux une séparation physique.
- 5.45.** Avant le début de toute opération de conditionnement, il convient de vérifier que la zone de travail, les lignes de conditionnement, les machines à imprimer et tout autre matériel sont propres et débarrassés de tout produit, élément ou document utilisé précédemment et devenu inutile.

Cette vérification de "vide de ligne" doit être effectuée suivant une procédure appropriée.

- 5.46.** Le nom et le numéro de lot de chaque produit à conditionner doivent être indiqués sur chaque ligne ou poste de conditionnement.
- 5.47.** La quantité, l'identité et la conformité aux instructions de conditionnement de tous les produits et articles de conditionnement doivent être contrôlées au moment de leur fourniture à l'atelier de conditionnement.
- 5.48.** Les récipients doivent être propres ; avant le remplissage, il faut veiller à l'absence ou à l'enlèvement de tout contaminant tels que fragments de verre ou particules métalliques.
- 5.49.** Normalement, l'étiquetage doit être effectué aussi rapidement que possible après le remplissage et la fermeture. Si ce n'est pas le cas, des procédures appropriées doivent être mises en œuvre afin d'éviter toute substitution ou erreur d'étiquetage.
- 5.50.** Le déroulement correct de toute opération d'impression du numéro de code ou de la date de péremption par exemple, effectuée séparément ou au cours du conditionnement, doit être vérifié et la vérification notée. Il faut prêter une attention particulière à toute impression manuelle, laquelle doit être vérifiée à intervalles réguliers.
- 5.51.** 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.
- 5.52.** Le fonctionnement correct de tout lecteur de code électronique, compteur d'étiquettes ou dispositif semblable doit être contrôlé.
- 5.53.** Les données imprimées ou marquées sur les articles de conditionnement doivent être bien nettes et ne doivent ni s'effacer ni se décolorer.
- 5.54.** Les contrôles du produit en ligne de conditionnement doivent permettre de vérifier au moins les points suivants :
 - a) l'apparence générale du conditionnement ;
 - b) la présence de tous les éléments de conditionnement ;
 - c) l'utilisation des produits et des articles de conditionnement corrects ;
 - d) l'exactitude des surimpressions ;
 - e) le fonctionnement correct des contrôles de ligne.

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

- 5.55.** Les produits qui ont subi un traitement inhabituel ne devraient être réintroduits dans le processus normal qu'après avoir reçu une autorisation délivrée après un contrôle particulier et une enquête menée par du personnel mandaté. Cette opération doit faire l'objet d'un compte rendu.
- 5.56.** Toute différence significative ou inhabituelle observée lors de l'établissement du bilan comparatif de la quantité de produit vrac, du nombre d'articles de conditionnement imprimés et du nombre d'unités produites, doit être analysée et une réponse satisfaisante doit y avoir été apportée avant la libération du lot.
- 5.57.** A la fin d'une opération de conditionnement, tout article non utilisé et portant le numéro du lot doit être détruit et cette destruction enregistrée. Une procédure doit être prévue pour le cas où des articles imprimés sans numéro de lot sont retournés au stock.

PRODUITS FINIS

- 5.58.** Les produits finis doivent être maintenus en quarantaine jusqu'à la libération définitive du lot dans les conditions établies par le fabricant.
- 5.59.** L'examen des produits finis et les documents nécessaires pour la libération du produit destiné à la vente sont décrits au chapitre 6 : CONTROLE DE LA QUALITÉ.
- 5.60.** Après libération, les produits finis constituant le stock courant doivent être conservés selon les conditions établies par le fabricant.

PRODUITS REFUSÉS, RÉCUPÉRÉS ET RETOURNÉS

- 5.61.** Les produits refusés doivent en porter clairement l'indication et être stockés séparément, dans une zone d'accès réservé. Ils doivent être soit retournés au fournisseur soit, le cas échéant, subir un retraitement ou être détruits. Quelle que soit l'action entreprise, elle doit être approuvée par une personne autorisée et faire l'objet d'un compte rendu.
- 5.62.** Le retraitement de produits refusés devrait être exceptionnel. Il ne peut être permis que si la qualité du produit final n'en est pas affectée, si les spécifications sont bien respectées et si l'opération est effectuée conformément à une procédure définie et agréée après évaluation des risques encourus. Le retraitement doit faire l'objet d'un compte rendu.
- 5.63.** L'introduction de tout ou d'une partie de lots précédents, conformes à la qualité requise, dans un lot à un stade donné de la fabrication, doit être préalablement autorisée. Cette récupération doit être effectuée conformément à une procédure établie après évaluation des risques encourus, notamment une quelconque influence sur la période de validité du médicament. La récupération doit faire l'objet d'un compte rendu.
- 5.64.** La nécessité de réaliser des contrôles supplémentaires sur tout produit fini qui a été retraité, ou dans lequel un produit récupéré a été incorporé, doit être prise en considération par le département du contrôle de la qualité.
- 5.65.** Sauf si leur qualité ne fait aucun doute, les produits ayant fait l'objet d'un retour du marché doivent être détruits s'ils ne sont pas restés sous le contrôle du fabricant ; leur remise en vente, leur réétiquetage ou leur incorporation à un lot ultérieur ne peuvent être envisagés qu'après un examen critique effectué par le département du contrôle de la qualité selon une procédure écrite

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

CHAPITRE 6 : CONTRÔLE DE LA QUALITÉ

PRINCIPE

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 des essais nécessaires et appropriés ont bien été effectués, que les matières premières et les articles de conditionnement ne sont pas libérés pour la fabrication, ni les produits finis libérés en vue de leur vente ou de leur distribution, avant que leur qualité n'ait été jugée satisfaisante. Le contrôle de la qualité ne se limite donc pas aux activités de laboratoire, mais doit participer à toutes les décisions qui peuvent concerner la qualité du produit. L'indépendance du contrôle de la qualité par rapport à la production est un élément fondamental de son bon fonctionnement (voir aussi chapitre 1).

GÉNÉRALITÉS

- 6.1. Chaque titulaire d'une autorisation de fabrication doit se doter d'un département de contrôle de la qualité. Ce département doit être indépendant des autres et placé sous l'autorité d'une personne possédant des qualifications et une expérience suffisantes et disposant d'un ou plusieurs laboratoires de contrôle. Des moyens suffisants doivent être disponibles afin de garantir la mise en œuvre efficace et fiable de toutes les dispositions prises par le contrôle de la qualité.
- 6.2. Les principales fonctions 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 des procédures du contrôle de la qualité, la conservation des échantillons de référence des matières premières, des articles de conditionnement et des produits finis, la vérification de l'étiquetage des contenants de matières premières, d'articles de conditionnement, de produits finis et de produits vrac, le contrôle de la stabilité des produits, une participation aux investigations effectuées à la suite de réclamations concernant la qualité des produits, etc. Toutes ces opérations doivent suivre des procédures écrites et, le cas échéant, doivent être enregistrées.
- 6.3. L'évaluation des produits finis doit prendre en compte l'ensemble des éléments pertinents, y compris les conditions de production, les résultats des contrôles en cours de fabrication, l'examen des documents de fabrication (conditionnement compris), la conformité aux spécifications du produit fini et l'examen du conditionnement final.
- 6.4. Le personnel du département de contrôle de la qualité doit avoir accès aux zones de production pour prélever les échantillons et effectuer 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 doivent répondre aux critères correspondants détaillés au chapitre 3.
- 6.6. Le personnel, les locaux et le matériel des laboratoires doivent être adaptés aux tâches imposées par la nature et l'importance des opérations de fabrication. Le recours à des laboratoires extérieurs conformément aux principes détaillés au chapitre 7, analyse en sous-traitance, est acceptable pour des raisons particulières, mais ce recours doit être mentionné dans les dossiers du contrôle de la qualité.

Documentation

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

- les procédures d'échantillonnage
- les procédures de contrôle et les enregistrements (y compris les documents de travail et/ ou les cahiers de laboratoire) ;
- les rapports et/ou les certificats d'analyse ;
- les données concernant la surveillance de l'environnement, lorsque cela s'impose ;
- les enregistrements obtenus lors de validation des méthodes de contrôle, le cas échéant ;
- les procédures et les enregistrements concernant l'étalonnage des instruments et la maintenance du matériel.

6.8. Tout document du contrôle de la qualité concernant un lot doit être conservé un an après la date de péremption du lot et au moins 5 ans après la certification du lot conformément à l'article 51(3) de la Directive 2001/83/EC.

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.

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

Echantillonnage

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

- la méthode d'échantillonnage ;
- le matériel à utiliser ;
- la quantité d'échantillons à prélever ;
- les instructions pour toute division de l'échantillon ;
- le type et la nature du récipient à utiliser pour le prélèvement ;
- l'identification des contenants prélevés ;
- toute précaution particulière à observer, spécialement lors de l'échantillonnage de produits stériles ou dangereux ;
- les conditions de stockage ;
- les instructions de nettoyage et de stockage du matériel de prélèvement.

6.12. Les échantillons de référence doivent être représentatifs du lot dont ils sont issus. D'autres échantillons peuvent également être prélevés, pour surveiller les étapes les plus critiques d'une production (par exemple : le début ou la fin d'un procédé de fabrication).

6.13. Les récipients contenant les échantillons doivent porter une étiquette mentionnant le contenu, le numéro de lot, la date de prélèvement et les contenants dans lesquels les échantillons ont été prélevés.

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

Contrôle

- 6.15.** Les méthodes d'analyse doivent être validées. Tous les contrôles décrits dans l'autorisation de mise sur le marché doivent être effectués conformément aux méthodes approuvées.
- 6.16.** Les résultats doivent être enregistrés et vérifiés en vue de s'assurer de leur cohérence. Tout calcul doit être soigneusement vérifié.
- 6.17.** Les contrôles effectués doivent être enregistrés et les enregistrements comprendre au moins les données suivantes :
- a) le nom du produit et, le cas échéant, son dosage ;
 - b) le numéro de lot et le nom du fabricant et/ou du fournisseur ;
 - c) les références aux spécifications correspondantes et aux procédures de contrôle ;
 - d) les résultats des analyses, y compris les observations et les calculs ainsi que les références à tout certificat d'analyse ;
 - e) les dates des contrôles ;
 - f) les initiales des opérateurs ;
 - g) les initiales des personnes qui ont vérifié les analyses et les calculs ;
 - h) 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.
- 6.18.** Tous les contrôles en cours de fabrication, y compris ceux qui sont effectués en zone de production par du personnel de production, doivent être réalisés selon des méthodes approuvées par le contrôle de la qualité et les résultats doivent être enregistrés.
- 6.19.** Une attention particulière doit être portée à la qualité des réactifs, de la verrerie graduée, des solutions titrées, des substances de référence et des milieux de culture. Leur préparation doit se faire selon des procédures écrites.
- 6.20.** Les réactifs préparés au laboratoire et destinés à un usage prolongé doivent porter la date de leur préparation et la signature de la personne qui les a préparés. La date de péremption des réactifs instables et des milieux de culture doit être indiquée sur l'étiquette, de même que les conditions particulières de conservation. De plus, pour les solutions titrées, la dernière date de titrage et le titre en cours doivent être indiqués.
- 6.21.** Si nécessaire, la date de réception des produits utilisés pour les analyses (par exemple : les réactifs et les substances de référence) doit être indiquée sur le récipient. Les instructions pour l'utilisation et la conservation doivent être respectées. Dans certains cas, il peut s'avérer nécessaire d'effectuer une identification et/ou d'autres contrôles des réactifs lors de leur réception ou avant leur emploi.
- 6.22.** Les animaux destinés au contrôle des produits doivent être, le cas échéant, placés en quarantaine avant leur utilisation. Ils doivent être gardés et surveillés, de manière à s'assurer qu'ils conviennent bien à l'utilisation prévue. Ils doivent être identifiés et faire l'objet d'un dossier retraçant l'historique de leur utilisation.

Programme de suivi de la stabilité

- 6.23.** Après leur mise sur le marché, la stabilité des médicaments doit être surveillée selon un programme approprié et 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.

- 6.24.** L'objet du programme de suivi de la stabilité est de surveiller le produit pendant toute sa durée de validité et de déterminer s'il est, et si on s'attend à ce qu'il reste, toujours conforme aux spécifications définies dans les conditions de stockage indiquées sur l'étiquetage.
- 6.25.** 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 doit être évalué et étudié dans les conditions ambiantes. De plus, le programme doit inclure les produits intermédiaires qui sont stockés et utilisés pendant des périodes prolongées. Les études de stabilité sur les produits reconstitués sont menées pendant la phase de développement et ne nécessitent pas un programme de suivi de la stabilité. Cependant, si nécessaire, le suivi de la stabilité des produits reconstitués peut également être réalisé.
- 6.26.** Le programme de suivi de la stabilité doit être établi dans un protocole écrit suivant les principes énoncés au chapitre 4 et les résultats doivent faire l'objet d'un rapport. Les équipements utilisés pour mener ce programme (notamment les enceintes climatiques) doivent être qualifiés et entretenus conformément aux principes du chapitre 3 et de la ligne directrice 15.
- 6.27.** Le protocole établissant le programme de suivi de la stabilité doit s'appliquer à toute la durée de validité du produit et doit inclure notamment les paramètres suivants :
- le nombre de lot(s) par dosage et, le cas échéant, les différentes tailles de lots ;
 - les méthodes appropriées de contrôles physico-chimiques, microbiologiques et biologiques ;
 - les critères d'acceptation ;
 - les références aux méthodes de contrôle ;
 - la description des conditionnements primaire et extérieur;
 - les intervalles de fréquence des contrôles (échéances d'analyses);
 - la description des conditions de stockage (les conditions ICH normalisées pour les essais à long terme, compatibles avec l'étiquetage du produit, doivent être utilisées) ;
 - tout autre paramètre spécifique du médicament.
- 6.28.** Le protocole pour le programme de suivi de la stabilité peut être différent de celui des études de stabilité en temps réel décrit dans le dossier d'autorisation de mise sur le marché (par exemple en ce qui concerne la fréquence des contrôles ou lors de la mise à jour des recommandations ICH), à condition que cela soit justifié et documenté dans le protocole.
- 6.29.** Le nombre de lots et la fréquence des contrôles doivent fournir suffisamment de données pour permettre une analyse de tendance. Sauf justification et pour chaque produit fabriqué, il doit être 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.

- 6.30.** Dans certains cas, il est nécessaire d'inclure des lots supplémentaires dans le programme de suivi de la stabilité. Par exemple, une étude de stabilité doit être conduite après tout changement ou déviation significatif du procédé de fabrication ou de conditionnement. Tout retraitement partiel ou total et toute opération de récupération de produit doivent être également pris en compte.
- 6.31.** Les résultats des études de stabilité doivent être communiqués aux personnes occupant les postes-clés, en particulier au pharmacien responsable. Lorsque les études de stabilité sont menées sur un site différent du site de fabrication du produit vrac ou du produit fini, un contrat écrit doit être établi entre les parties concernées. Les résultats des études de stabilité doivent être disponibles sur le site de fabrication pour permettre leur examen par l'autorité compétente.
- 6.32.** Les résultats hors spécifications ou les tendances anormales doivent faire l'objet d'une investigation. Tout résultat hors spécification confirmé ou toute dérive significative doit être communiqué à l'autorité compétente. L'impact éventuel sur les lots mis sur le marché doit être examiné selon les principes du chapitre 8 du présent guide et en concertation avec les autorités compétentes.
- 6.33.** Une synthèse de toutes les données du programme obtenues, incluant toute conclusion provisoire, doit être rédigée et conservée. Cette synthèse doit être soumise à une revue périodique.
-

CHAPITRE 7 : FABRICATION ET ANALYSE EN SOUS-TRAITANCE

PRINCIPE

Toute opération de fabrication, ou liée à la fabrication et l'analyse réalisées en sous-traitance doivent être convenablement précisées, convenues et contrôlées en vue d'éviter tout malentendu susceptible de conduire à un travail ou à 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, notamment le respect des principes et lignes directrices des bonnes pratiques de fabrication par le sous-traitant. Le contrat doit préciser la façon selon laquelle le pharmacien responsable libérant chaque lot de produit destiné à la vente, exerce sa pleine responsabilité.

Le sous-traitant ne doit pas lui-même sous traiter tout ou partie du travail confié par contrat par le donneur d'ordre sans y avoir été autorisé par écrit par celui-ci. Le sous-traitant doit respecter les principes et lignes directrices des bonnes pratiques de fabrication qui le concernent et se soumettre aux inspections des autorités compétentes.

Note : ce chapitre traite de la responsabilité des fabricants vis-à-vis des autorités compétentes dans le cadre de la réglementation concernant les autorisations de fabrication et de mise sur le marché. Il ne modifie en rien les responsabilités respectives du sous-traitant et du donneur d'ordre vis-à-vis des consommateurs ; ces responsabilités sont régies par d'autres dispositions des lois communautaires et nationales.

GÉNÉRALITÉS

- 7.1. Toute opération de fabrication, ou liée à la fabrication et l'analyse réalisées en sous-traitance doivent être couvertes par un contrat écrit qui spécifie les dispositions techniques prises à leur sujet.
- 7.2. Tous les accords pris en matière d'opération de fabrication, ou liée à la fabrication et d'analyse réalisée en sous-traitance, y compris toute proposition de modification des dispositions techniques ou autres, doivent être en conformité avec l'autorisation de mise sur le marché du produit concerné.

LE DONNEUR D'ORDRE

- 7.3. Il appartient au donneur d'ordre d'évaluer la capacité du sous-traitant à réaliser correctement le travail demandé ; il est aussi de sa responsabilité de s'assurer, par contrat, que les principes des bonnes pratiques de fabrication décrites dans ce guide sont respectés.
- 7.4. Le donneur d'ordre doit procurer au sous-traitant toute l'information nécessaire à la réalisation correcte des opérations sous contrat et cela en conformité avec l'autorisation de mise sur le marché et avec toute autre exigence légale. Le donneur d'ordre doit s'assurer que le sous-traitant est pleinement conscient de tous les problèmes liés à la fabrication du produit ou au travail demandé, problèmes qui pourraient constituer un risque pour ses locaux, son matériel, son personnel ou d'autres produits ou articles.
- 7.5. Le donneur d'ordre doit s'assurer que tous les produits fabriqués et les articles qui lui sont livrés par le sous-traitant situé en France répondent bien à leurs spécifications ou qu'ils ont été libérés par le pharmacien responsable, si l'opération pharmaceutique est réalisée dans un établissement pharmaceutique en France.

Si le sous-traitant est situé dans un autre Etat membre de l'U.E. ou dans un autre Etat partie à l'accord sur l'EEE, le donneur d'ordre doit s'assurer que tous les produits fabriqués et les articles qui lui sont livrés par le sous-traitant répondent bien à leurs spécifications ou qu'ils ont été libérés par une personne qualifiée reconnue par l'autorité compétente de l'Etat concerné.

LE SOUS-TRAITANT

- 7.6.** Le sous-traitant doit posséder des locaux et du matériel adéquats, une expérience et une connaissance suffisantes et un personnel compétent en vue d'effectuer de façon satisfaisante le travail demandé par le donneur d'ordre. La fabrication en sous-traitance ne peut être effectuée que par un fabricant titulaire d'une autorisation de fabrication.
- 7.7.** Le sous-traitant doit vérifier que tous les produits qui lui sont livrés conviennent à leur destination.
- 7.8.** Le sous-traitant ne peut lui-même sous-traiter à une tierce partie le travail qui lui est confié par contrat sans que le donneur d'ordre n'ait effectué une évaluation préalable et donné son accord par écrit. Les dispositions prises entre le premier sous-traitant et la tierce partie doivent garantir que les informations concernant la fabrication et l'analyse sont disponibles de la même façon qu'entre le premier donneur d'ordre et le premier sous-traitant.
- 7.9.** Le sous-traitant doit s'abstenir de toute activité qui pourrait affecter la qualité des produits fabriqués et de l'analyse pour le donneur d'ordre.

LE CONTRAT

- 7.10.** Un contrat doit être établi entre le donneur d'ordre et le sous-traitant, précisant leurs responsabilités respectives dans la fabrication et le contrôle du produit. Les aspects techniques du contrat doivent être convenus par des personnes compétentes possédant des connaissances appropriées en technologie pharmaceutique, en analyse et en bonnes pratiques de fabrication. Tous les accords pris pour la fabrication et l'analyse doivent être en conformité avec l'autorisation de mise sur le marché et agréés par les deux parties.
- 7.11.** Le contrat doit préciser de quelle façon le pharmacien responsable libérant le lot destiné à la vente doit s'assurer de la conformité de la fabrication et du contrôle de chaque lot aux exigences de l'autorisation de mise sur le marché. Dans les autres Etats membres de l'UE ou dans un autre Etat partie à l'accord sur l'EEE, le contrat doit préciser de quelle façon la personne qualifiée, reconnue par l'autorité compétente de l'Etat membre concerné, libérant le lot destiné à la vente doit s'assurer de la conformité de la fabrication et du contrôle de chaque lot aux exigences de l'autorisation de mise sur le marché.
- 7.12.** Le contrat doit définir clairement qui est responsable de l'achat des matières premières et des articles de conditionnement, de leur contrôle et de leur acceptation, de la décision d'entreprendre la fabrication et les contrôles de qualité, y compris les contrôles en cours de fabrication et qui est responsable du prélèvement d'échantillons et de l'analyse. Dans le cas où l'analyse est sous-traitée, le contrat doit préciser si le sous-traitant doit ou non prélever les échantillons dans les locaux du fabricant.
- 7.13.** Les dossiers de fabrication, d'analyse et de distribution, ainsi que les échantillons de référence doivent être conservés par le donneur d'ordre ou mis à sa disposition. Toute pièce nécessaire à l'évaluation de la qualité du produit, en cas de réclamation ou de suspicion de défaut, doit être immédiatement accessible et sa référence précisée dans les procédures de réclamation ou de rappel du donneur d'ordre.
- 7.14.** Le contrat doit prévoir une disposition autorisant le donneur d'ordre à visiter les locaux du sous-traitant.
- 7.15.** Dans le cas d'analyse sous contrat, le sous-traitant doit admettre qu'il est soumis aux inspections des autorités compétentes.

CHAPITRE 8 : RÉCLAMATIONS ET RAPPELS DE MÉDICAMENTS

PRINCIPE

Tout fabricant doit mettre en œuvre un système d'enregistrement et de traitement des réclamations ainsi qu'un système de rappel rapide et permanent des médicaments présents dans le circuit de distribution. Toute réclamation concernant un défaut de fabrication doit être enregistrée et étudiée par le fabricant.

Toute réclamation ou autre information concernant un médicament supposé défectueux doit être examinée soigneusement selon des procédures écrites. Pour parer à toute éventualité, un système de rappel des médicaments doit être organisé, donnant la possibilité de retirer rapidement et efficacement du marché tout médicament défectueux ou suspecté de l'être.

Le fabricant doit informer l'autorité compétente de tout défaut de fabrication qui pourrait être à l'origine d'un rappel de médicaments ou de l'instauration de mesures de limitation de leur distribution. Dans toute la mesure du possible, il indique les pays de destination.

Pour les médicaments expérimentaux, les modalités de la levée de l'insu en cas d'urgence et/ou de rappel sont décrites dans la ligne directrice particulière 13.

RÉCLAMATIONS

S'il ne l'assure pas lui-même, le pharmacien responsable doit désigner un responsable pour traiter les réclamations et décider des mesures à prendre ; il doit pouvoir disposer de suffisamment de personnel pour l'assister dans sa tâche. Si cette tâche n'est pas assurée par le pharmacien responsable, celui-ci doit être tenu au courant de toute réclamation ou enquête.

Des procédures écrites doivent être établies, décrivant les actions à entreprendre, y compris la nécessité d'envisager un rappel, en cas de réclamation concernant un médicament supposé défectueux.

Toute réclamation concernant un produit défectueux doit être enregistrée avec tous les détails originaux communiqués, puis étudiée de façon approfondie. Le responsable du contrôle de la qualité est normalement concerné par l'étude de tels problèmes.

Lorsque l'on suspecte la non-conformité d'un lot ou que celle-ci a été établie, il convient d'examiner la nécessité de recontrôler également d'autres lots qui pourraient comporter le même défaut. En particulier, les lots qui contiennent une partie récupérée du lot défectueux doivent être contrôlés.

Toutes les décisions et les mesures prises à la suite d'une réclamation doivent être enregistrées et le dossier de lot correspondant doit y faire référence.

Les dossiers de réclamations doivent être régulièrement réexaminés pour rechercher tout indice concernant des problèmes ponctuels ou répétitifs qui méritent une attention et qui pourraient nécessiter le rappel de médicaments commercialisés.

En cas de réclamation, l'éventualité qu'elle soit due à une contrefaçon doit être examinée attentivement.

Les autorités compétentes doivent être informées lorsqu'un fabricant envisage une action après la mise en évidence d'une éventuelle anomalie dans une fabrication, de la dégradation d'un médicament, ou encore de tout autre problème sérieux de qualité.

RAPPELS

Les rappels sont placés sous la responsabilité du pharmacien responsable ; il doit disposer de personnel suffisant pour traiter tous les aspects des rappels avec le degré d'urgence

approprié. Le pharmacien responsable et le personnel qu'il a affecté à cette tâche, sous sa responsabilité, doivent être indépendants des services commerciaux.

Des procédures écrites concernant l'organisation des rappels doivent être établies, régulièrement vérifiées et mises à jour.

Les rappels doivent pouvoir être entrepris rapidement et à tout moment.

Toutes les autorités compétentes de tous les pays dans lesquels les médicaments auraient pu être distribués doivent être rapidement informées s'il est envisagé d'entreprendre un rappel en raison de la mise en évidence ou de la suspicion d'anomalies.

Les dossiers de distribution doivent être rapidement mis à la disposition du pharmacien responsable et doivent contenir suffisamment d'informations sur les grossistes et les acheteurs (adresse, numéro de téléphone pendant ou hors des heures de bureau, lots et quantités délivrées...) même lorsqu'il s'agit de produits exportés ou d'échantillons médicaux.

Les produits rappelés doivent être identifiés et stockés séparément dans une zone sûre, dans l'attente d'une décision sur leur sort.

Le déroulement du rappel doit être enregistré et un rapport final doit être préparé, comportant un bilan comparatif des quantités distribuées et récupérées.

L'efficacité des dispositions prises pour effectuer les rappels doit être régulièrement évaluée.

CHAPITRE 9 :AUTO-INSPECTION

PRINCIPE

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

- 9.1.** Les questions de personnel, les locaux, le matériel, les documents, la production, le contrôle de la qualité, la distribution des médicaments, les dispositions prises pour traiter les réclamations et les rappels et le système d'auto-inspection doivent être examinés à intervalles réguliers, suivant un programme préétabli, de façon à vérifier leur conformité avec les principes d'assurance de la qualité.
 - 9.2.** Des auto-inspections doivent être conduites, de façon indépendante et approfondie, par des personnes compétentes de la firme et désignées à cet effet. Des audits indépendants effectués par des experts externes peuvent également s'avérer utiles.
 - 9.3.** Toutes les auto-inspections doivent faire l'objet d'un compte rendu. Les rapports doivent contenir toutes les observations faites pendant les auto-inspections et, le cas échéant, des propositions de mesures correctives. Des comptes rendus concernant les mesures prises ultérieurement doivent également être élaborés.
-

LIGNES DIRECTRICES PARTICULIERES

LD.1. FABRICATION DES MÉDICAMENTS STÉRILES

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 doit strictement suivre 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.

GENERALITES

1. La fabrication des médicaments stériles doit s'effectuer dans des zones d'atmosphère contrôlée; l'entrée dans ces zones doit se faire par des sas réservés au personnel et/ou au matériel et aux substances. Les zones d'atmosphère contrôlée doivent être 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 remplissage doivent être 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 « en activité » 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 " en activité ", ces zones doivent être conçues de manière à atteindre des niveaux définis de propreté de l'air " au repos ". L'état " au repos ", 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 "en activité", 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 « en activité » et « au repos » doivent être définis pour chaque zone d'atmosphère contrôlée.

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

Classe A : Les points où sont réalisées des opérations à haut risque, tels que le point de remplissage, les bols de bouchons, les ampoules et flacons ouverts ; les points de raccordements aseptiques. Les postes de travail sous flux d'air laminaire doivent normalement garantir les conditions requises pour ce type d'opérations. Les systèmes de flux d'air laminaire doivent délivrer 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 doit être 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 « boîte à gants ».

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 doivent être classés conformément à la norme EN/ISO 14644-1.

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

	<i>Au repos</i>		<i>En activité</i>	
<i>Classe</i>	<i>Nombre maximal autorisé de particules par m³ de taille égale ou supérieure aux tailles précisées.</i>			
	<i>0.5 µm (d)</i>	<i>5 µm</i>	<i>0.5 µm (d)</i>	<i>5 µm</i>
<i>A</i>	<i>3520</i>	<i>20</i>	<i>3520</i>	<i>20</i>
<i>B</i>	<i>3520</i>	<i>29</i>	<i>352000</i>	<i>2900</i>
<i>C</i>	<i>352000</i>	<i>2900</i>	<i>3520000</i>	<i>29000</i>
<i>D</i>	<i>3520000</i>	<i>29000</i>	<i>Non défini</i>	<i>Non défini</i>

5. Lors des essais de classification des zones d'atmosphère contrôlée de classe A, un volume minimal d'échantillon de 1m³ doit être 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 ≥5.0 µm. 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 (au repos et en activité), la classification particulière correspond respectivement à une classe ISO 7 et 8. Pour les zones de classe D (au repos), 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 doivent être utilisés pour la classification des zones et des dispositifs d'atmosphère contrôlée. Des sondes isocinétiques doivent être utilisées sous les flux d'air unidirectionnels.

7. La classification "en activité" 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 doivent être surveillés « en activité » de façon systématique et les emplacements de prélèvements doivent être définis sur la base d'une analyse de risque documentée et des résultats obtenus pendant les essais de classification des locaux et /ou des dispositifs d'atmosphère contrôlée.

9. Pour les zones de classe A, la surveillance particulière doit être conduite pendant toute la durée des étapes critiques y compris pendant le montage des équipements sauf dans les cas justifiés 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 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 doit également être réalisée pendant des simulations de procédés de fabrication. Les zones de classe A doivent être 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 doit être 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 doivent être 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, un réseau de points d'échantillonnage en accès séquentiel raccordé à un compteur unique ou une combinaison des deux. Le système retenu doit être 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 doivent être prises en compte quant aux risques de perte de particules dans la tubulure. Le choix du système de surveillance doit prendre 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 et 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 artefacts. Toutefois, la détection répétée ou régulière de faibles quantités de particules est le signe d'une éventuelle contamination et nécessitent une enquête. De tels événements 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 « au repos » doivent être 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 doit être 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 doivent être 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 doivent être 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	Remplissage de produits, si l'opération présente des risques inhabituels.
C	Préparation de solutions, si l'opération présente des risques inhabituels. Remplissage de produits.
D	Préparation de solutions et d'accessoires aux fins de remplissage.

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

18. Les opérations aseptiques doivent être fréquemment surveillées par des méthodes telles que l'utilisation 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 doivent être pris en compte lors de la revue des dossiers de lots en vue de la libération des produits finis. Les surfaces et le personnel doivent être 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	-

Notes :

(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 doivent être définis pour les résultats de la surveillance particulière et microbiologique. En cas de dépassement de ces limites, des procédures opérationnelles doivent imposer 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 doit permettre 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 double portes ou des 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 doit être contrôlée et correspond au moins à la classe D en cas de fabrication aseptique.

24. Les isolateurs ne doivent être installés qu'après une validation appropriée. Cette validation doit tenir compte de tous les facteurs critiques que comporte cette technologie, 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 doit être effectuée et comprendre des essais fréquents de fuite sur l'isolateur et sur le système manchettes/ gants.

Technologie de formage/remplissage/scellage

26. Les unités de formage/remplissage/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/remplissage/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 se doit être conforme aux limites microbiologiques et particulaires et, « en activité », aux limites microbiologiques seulement. Le matériel de formage/remplissage/scellage utilisé pour la fabrication de produits destinés à être stérilisés dans leur récipient final doit être 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 au remplissage.

Produits stérilisés dans leur récipient final

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

29. Le remplissage des produits destinés à être stérilisés dans leur récipient final doit être réalisé 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 remplissage, de la largeur d'ouverture des récipients ou de la nécessité d'exposer les produits pendant plus de quelques secondes avant de les sceller, le remplissage doit être effectué 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 le remplissage avant stérilisation finale doivent généralement être effectués dans un local de classe C.

Préparation aseptique

31. Après nettoyage, les accessoires doivent être 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 doit être réalisée à un poste de travail de classe A dans un local de classe B.

32. La préparation de solutions qui doivent subir ultérieurement une filtration stérilisante doit être effectuée dans un local de classe C; si non, la préparation du matériel et des produits doit se faire à un poste de travail de classe A, dans un local de classe B.

33. La manipulation et le remplissage des produits fabriqués aseptiquement doivent être effectués 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, doit s'effectuer 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 le remplissage doivent se faire 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 doit être réduit au minimum; ceci est particulièrement important lors des fabrications aseptiques. Les inspections et les contrôles doivent s'effectuer, 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 doivent recevoir une formation continue portant sur les bonnes pratiques de fabrication des médicaments stériles. Cette formation doit comporter des modules relatifs à l'hygiène et aux éléments de base en microbiologie. Quand du personnel extérieur qui n'a 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 doit pas pénétrer 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 doit être 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 doivent être décidées par une personne compétente, désignée à cet effet.

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

41. Le changement et le lavage des vêtements doivent être 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 doivent être adaptés aux fabrications et aux classes des zones de travail. Ils doivent être 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 doivent être couverts. Un vêtement protecteur normal et des chaussures ou des couvre-chaussures adaptés doivent être portés. Des mesures appropriées doivent être prises en vue d'éviter toute contamination provenant de l'extérieur de la zone d'atmosphère contrôlée.

Classe C : les cheveux et, le cas échéant, la barbe et la moustache doivent être couverts. Un vêtement constitué d'une veste et d'un pantalon ou d'une combinaison, serré aux poignets et muni d'un col montant, ainsi que des chaussures ou couvre-chaussures adaptés doivent être portés. Le tissu ne doit, pratiquement pas libérer ni fibres ni particules.

Classe A/B : une cagoule doit totalement enfermer les cheveux et, le cas échéant, la barbe et la moustache ; cette cagoule doit être reprise dans le col de la veste ; un masque doit couvrir 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 doivent être portés. Le bas du pantalon doit être enserré dans les bottes, de même que les manches

dans les gants. Ce vêtement protecteur ne doit pratiquement pas libérer ni fibres ni particules et ~~ne doit pas~~ retenir les particules émises par l'opérateur.

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

45. Les vêtements des zones d'atmosphère contrôlée doivent être nettoyés et manipulés de façon à ce qu'ils ne se chargent pas de contaminants qui pourraient être libérés ultérieurement. Ces opérations doivent s'effectuer 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 doivent être 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 ne doit pas y avoir de recoins difficiles à nettoyer. Les saillies, les étagères, les placards et le matériel doivent être réduits au minimum. Les portes doivent être d'un modèle ne présentant pas d'anfractuosités difficiles à nettoyer. Les portes coulissantes ne sont donc pas souhaitables pour cette raison.

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

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

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

51. Les vestiaires doivent être 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 doivent être efficacement ventilés avec de l'air filtré. La dernière partie du vestiaire doit relever, « au repos », 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 doivent être installés que dans la première partie des vestiaires.

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

53. Une alimentation en air filtré doit maintenir en toutes circonstances une pression positive et une circulation d'air par rapport aux zones voisines de classe inférieure et doit ventiler efficacement la zone. Les écarts de pression entre pièces adjacentes relevant de classes différentes doivent être de 10 à 15 pascals (valeurs guides). Une attention particulière doit être 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 doit être 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 doit être munie d'un système d'alarme détectant toute déficience. Les zones entre lesquelles il est important de maintenir une différence de pression doivent être équipées d'un indicateur de différentiel de pression et ce différentiel de pression doit être régulièrement relevé ou consigné de toute autre manière.

MATERIEL

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 doivent être 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 doit être 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 et/ou de stérilité n'ont pas pu être maintenues pendant les opérations d'entretien, cette zone doit être nettoyée, désinfectée et éventuellement stérilisée avant toute nouvelle fabrication.

59. Les installations de traitement et de distribution de l'eau doivent être conçues, construites et entretenues en vue d'assurer de façon fiable une production d'eau de qualité appropriée. Elles ne doivent pas être utilisées au-delà de leur capacité nominale. L'eau destinée aux préparations injectables doit être 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 stérilisateurs, les systèmes de conditionnement et de filtration de l'air, les filtres événements et les filtres à gaz, les systèmes de traitement, de production, de stockage et de distribution de l'eau, doit être validé et entretenu de façon planifiée. Leur remise en service doit être approuvée.

DESINFECTATION

61. La désinfection des zones d'atmosphère contrôlée est particulièrement importante. Elles doivent être 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 doivent être contrôlés sur le plan de la contamination microbienne ; leurs dilutions doivent être 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 doivent être 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 doivent être prises aux différents stades de la production, y compris avant la stérilisation, pour diminuer les contaminations.

65. Des médicaments d'origine microbienne ne devraient pas être préparés ou faire 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 doit comprendre la simulation du procédé à l'aide d'un milieu de culture (test de répartition aseptique). Le choix du milieu de culture doit dépendre 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 doit se rapprocher le plus possible des procédés de fabrication aseptique habituels et en comprendre les étapes critiques. Il doit également prendre 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 doivent être réalisés pour la validation initiale avec trois essais de simulation consécutifs conformes pour chacune des équipes et doivent être 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 doivent normalement être répétés deux fois par an, pour chaque équipe et chaque procédé.

69. Le nombre de contenants utilisés pour la réalisation des tests de simulation doit permettre d'évaluer correctement le procédé. Pour les lots de petite taille, le nombre de contenants remplis doivent être au moins égal à la taille d'un lot de production. L'objectif doit être de « zéro contenant une contamination micro biologique » et les règles suivantes doivent s'appliquer

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

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

- a- une unité contaminée doit conduire 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 doit conduire 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 doit intégrer 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 doivent être régulièrement contrôlées. Ce contrôle doit porter sur la contamination chimique et biologique et, si nécessaire, les endotoxines. Les résultats des contrôles et de toutes les mesures prises doivent être consignés et conservés.

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

74. La contamination microbienne des matières premières doit être minimale. Les spécifications doivent comporter des normes de propreté microbiologique lorsque les contrôles en ont démontré la nécessité.

75. Dans la mesure du possible, les récipients et les produits susceptibles de libérer des fibres ne doivent pas être introduits dans les zones d'atmosphère contrôlée.

76. Des mesures doivent être 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 doivent être 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, doit être le plus court possible. Une durée limitée doit être 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 doit être 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) doit être contrôlée avant la stérilisation. Une valeur limite doit être 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 doit être 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 doit être réalisée sur chaque lot et est considérée comme un contrôle en cours de procédé. Le niveau de contamination en endotoxines doit être contrôlé si nécessaire. Toutes les solutions et notamment les préparations injectables de grands volumes, doivent être 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 doivent être 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 doivent passer au travers d'un filtre antimicrobien.

82. L'efficacité de toute nouvelle procédure doit être 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.

STERILISATION

83. Toutes les méthodes de stérilisation doivent être validées. Une attention particulière doit être portée aux méthodes de stérilisation non décrites dans l'édition en vigueur de la Pharmacopée européenne, ou lorsque la méthode est appliquée à un produit autre qu'une simple solution aqueuse ou huileuse. Lorsqu'elle est envisageable, la stérilisation par la chaleur est la méthode de choix. Dans tous les cas, le procédé de stérilisation doit être 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 doit être contrôlée à intervalles déterminés, au moins annuellement, et après chaque modification importante apportée au matériel. Les résultats doivent être consignés.

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

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

87. Les indicateurs biologiques ne doivent pas être considérés comme un moyen supplémentaire de contrôler la stérilisation. Ils doivent être stockés et utilisés conformément aux instructions du fabricant. Leur qualité doit être 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 doit être évidente. Chaque panier, chariot ou autre dispositif de transport de produits ou d'accessoires doit être étiqueté de façon claire et porter le nom du produit, son numéro de lot et l'indication de sa stérilisation ou non. Des indicateurs comme les bandelettes 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 elles ne garantissent pas la stérilité du lot.

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

Stérilisation par la chaleur

90. Chaque cycle de stérilisation par la chaleur doit être 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 et/ou le contrôle de la température doit être déterminée au cours de la validation. La température doit être, 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 doivent pas remplacer 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 doit être déterminé pour chaque type de charge à stériliser.

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

Chaleur humide

94. La température et la pression doivent être toutes deux utilisées pour contrôler le procédé. Le système de pilotage doit normalement être 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 doit subir 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 doit être en contact avec l'agent stérilisant, à la température et à la durée requises.

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

Chaleur sèche

97. Le procédé doit comporter une circulation d'air dans la chambre et pouvoir maintenir une surpression pour empêcher l'entrée d'air non stérile. Tout air entrant doit passer sur un filtre à haute efficacité (HEPA). Lorsque la méthode est aussi utilisée pour la destruction des pyrogènes, la validation doit comporter 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 doit être 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, doivent être utilisés. Les dosimètres doivent être 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 doivent être 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 doivent démontrer que les variations de densité des conditionnements ont été prises en considération.

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

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

Stérilisation à l'oxyde d'éthylène

104. Cette méthode ne doit être employée que lorsqu'aucune autre méthode n'est utilisable. Au cours de la validation, l'absence d'effets nuisibles sur le produit doit être démontrée et il doit être prouvé que les conditions et le temps prévu pour la désorption permettent d'abaisser le taux 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 doivent être 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 doivent atteindre le degré d'humidité et la température requis par la méthode. Le temps nécessaire à l'obtention de cet équilibre doit tenir compte de l'exigence de diminuer le temps avant stérilisation.

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

108. Les enregistrements de chaque cycle de stérilisation doivent comporter 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 doivent être enregistrées sur un diagramme durant la totalité du cycle. Ces enregistrements doivent faire partie du dossier de lot.

109. Après la stérilisation, la charge doit être 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 doit être 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 doit être 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 doit être effectuée aussi près que possible du point de répartition.

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

113. L'intégrité des filtres stérilisés doit être 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 doivent être déterminées pendant la validation et toute divergence significative durant le processus habituel de fabrication notée et examinée. Les résultats de ces contrôles doivent faire partie du dossier de lot. L'intégrité des filtres évents et des filtres à gaz situés aux points critiques

doit être confirmée après usage. L'intégrité des autres filtres doit être confirmée à intervalles de temps appropriés.

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

115. Le filtre ne doit pas altérer le produit, ni en absorbant ses constituants, ni en relargant d'autres substances.

DERNIERES ETAPES DE LA FABRICATION

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

117. Les récipients doivent être fermés selon des méthodes convenablement validées. Les récipients fermés par fusion, par exemple les ampoules de verre et de plastique, doivent être soumis à 100% à des essais démontrant leur intégrité. Pour les autres types de récipients, le test d'intégrité doit être réalisé sur la base d'un d'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 doit intervenir 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 doit être 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 doivent être 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 doivent être rejetés avant le sertissage de la capsule. Quand l'intervention d'un opérateur est nécessaire au niveau du sertissage, des mesures appropriées doivent être utilisées pour éviter le contact direct avec les récipients et pour minimiser les risques de contamination microbienne.

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

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

124. Après la répartition, les produits à usage parentéral doivent subir un contrôle individuel destiné à détecter tout corps étranger ou autre défaut. Lorsque ce contrôle est effectué visuellement, il doit être fait dans des conditions appropriées de lumière et d'arrière-plan préalablement déterminées. 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 doit être validé et le bon fonctionnement de l'appareillage contrôlé régulièrement. Les résultats des contrôles doivent être enregistrés.

CONTROLE DE LA QUALITE

125. L'essai de stérilité appliqué au produit fini doit être considéré comme le dernier d'une série de mesures permettant de garantir la stérilité. L'essai doit être 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.

LD.2. FABRICATION DES MÉDICAMENTS BIOLOGIQUES À USAGE HUMAIN

CHAMP D'APPLICATION

La méthode de fabrication des médicaments biologiques joue un rôle essentiel dans la détermination des contrôles réglementaires ; la classification qui en découle fournit une bonne approche pour la définition de ces produits. La présente ligne directrice est applicable aux produits biologiques préparés selon les méthodes de fabrication suivantes (les médicaments biologiques fabriqués selon ces méthodes comprennent : les vaccins, les immunosérums, les antigènes, les hormones, les cytokines, les enzymes et les autres produits de fermentation, notamment les anticorps monoclonaux et les produits dérivés de l'ADNr) :

- a) cultures de microorganismes, à l'exclusion de celles obtenues par des techniques d'ADN recombinant ;
- b) cultures de microorganismes et de cellules, y compris celles obtenues par des techniques d'ADN recombinant ou des hybridomes ;
- c) extraction à partir de tissus biologiques ;
- d) propagation d'agents vivants chez l'embryon ou l'animal.

(Tous les points de cette ligne directrice ne s'appliquent pas nécessairement aux médicaments repris sous a).

Note : il a été tenu compte, lors de la rédaction de ce document, des dispositions générales proposées par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) à l'intention des fabricants et des laboratoires de contrôle.

La présente ligne directrice n'établit pas les exigences détaillées relatives à des catégories précises de médicaments biologiques ; à cet égard, il est conseillé de se reporter à d'autres notes explicatives publiées par le Comité des spécialités pharmaceutiques (CSP), comme par exemple la note relative aux anticorps monoclonaux et aux produits issus des techniques de l'ADN recombinant (« La réglementation des médicaments dans la Communauté européenne », volume III).

PRINCIPE

La fabrication des médicaments biologiques soulève certains problèmes spécifiques liés à la nature des médicaments et aux procédés employés. Les modes de production, de contrôle et d'administration des médicaments biologiques rendent certaines précautions particulières nécessaires.

Contrairement aux préparations pharmaceutiques classiques qui sont fabriquées selon des techniques chimiques et physiques assurant une bonne reproductibilité, la production des médicaments biologiques fait intervenir des processus et des matériaux biologiques tels que la culture cellulaire ou d'extraction de matière d'organismes vivants. Ces processus biologiques sont, par nature, susceptibles de varier de sorte que la gamme et les propriétés des sous-produits sont variables. En outre, les matériaux utilisés dans ce type de culture offrent de bons substrats pour le développement de contaminants microbiens.

Le contrôle des médicaments biologiques fait presque toujours intervenir des techniques d'analyse biologiques qui présentent une plus grande variabilité que les déterminations physico-chimiques. Les contrôles effectués en cours de fabrication peuvent donc devenir une composante essentielle de la fabrication des médicaments biologiques.

PERSONNEL

1. Toutes les personnes (y compris le personnel de nettoyage, d'entretien ou de contrôle de la qualité) employées dans des zones de fabrication de médicaments

biologiques doivent recevoir une formation complémentaire portant spécifiquement sur les médicaments qui y sont fabriqués et sur leur travail. Elles doivent être convenablement formées et informées en matière d'hygiène et de microbiologie.

2. Les personnes responsables de la production et du contrôle de la qualité doivent posséder une formation adéquate dans les disciplines scientifiques pertinentes suivantes : bactériologie, biologie, biométrie, chimie, médecine, pharmacie, pharmacologie, virologie, immunologie et médecine vétérinaire, de même qu'une expérience pratique suffisante pour leur permettre d'exercer correctement leur responsabilité dans l'activité concernée.
3. Il peut être nécessaire de prendre en considération l'état immunologique des membres du personnel afin de garantir la sûreté des médicaments. Toutes les personnes participant à la production, à l'entretien, aux essais et aux soins des animaux (ainsi que les inspecteurs) doivent, le cas échéant, être vaccinées de façon appropriée et se prêter régulièrement à un examen de santé. Outre le problème évident que pose l'exposition du personnel aux agents infectieux, aux toxines ou allergènes très actifs, il est nécessaire d'éviter tout risque de contamination d'un lot de production par des agents infectieux. Les visiteurs ne doivent généralement pas être admis dans les zones de production.
4. Toute modification de l'état immunologique pouvant avoir des effets néfastes sur la qualité du médicament doit donner lieu à une interdiction de travailler dans la zone de production. La production du vaccin BCG et de produits tuberculiques ne peut être assurée que par des personnes placées sous une étroite surveillance médicale consistant en des examens réguliers de l'état immunologique ou des radiographies thoraciques.
5. Au cours d'une journée de travail, les membres du personnel ne doivent pas se rendre de zones où ils peuvent avoir été exposés à des organismes ou animaux vivants à des zones où d'autres produits ou organismes sont manipulés. Dans les cas où cela s'avère inévitable, les personnes participant à ce type de production doivent respecter certaines mesures de décontamination clairement définies comme le changement de vêtements et de chaussures et, le cas échéant, se doucher.

LOCAUX ET MATÉRIEL

6. Le degré de contrôle de la contamination particulaire et microbienne de l'environnement dans les locaux de production doit s'adapter au produit et à chaque stade de production, compte tenu du niveau de contamination des matières premières et du risque présenté pour le produit fini.
7. Le risque de contamination croisée entre les médicaments biologiques, en particulier au cours des étapes de fabrication comprenant l'utilisation d'organismes vivants, peut requérir des précautions supplémentaires en ce qui concerne les installations et le matériel. On distingue en principe trois méthodes : le recours à des locaux et à un matériel spécifiques, la production par campagne et l'utilisation de systèmes fermés. Le niveau de ségrégation nécessaire pour éviter une contamination croisée est déterminé en fonction de la nature du médicament et du matériel utilisé.
8. En principe, il convient d'utiliser des locaux spécifiques pour la production du vaccin BCG, pour la manipulation d'organismes vivants servant à la production de médicaments tuberculiques..
9. Il convient d'utiliser des locaux spécifiques pour la manipulation du *Bacillus anthracis*, du *Clostridium botulinum*, du *Clostridium tetani* jusqu'au terme du processus d'inactivation.

10. La production par campagne peut être admise pour la manipulation d'autres organismes producteurs de spores pourvu que les locaux soient consacrés à ce groupe de médicaments et que jamais plus d'un produit ne soit traité à la fois.
11. La production simultanée dans les mêmes locaux grâce à l'utilisation de systèmes fermés de fermentation biologique peut être admise pour des productions telles que celle des anticorps monoclonaux et celle des médicaments préparés à l'aide des techniques de l'ADNr.
12. Les différentes étapes de production suivant la récolte peuvent être effectuées de façon simultanée dans les mêmes locaux de production à condition que des mesures adéquates soient prises pour éviter les contaminations croisées. Pour les vaccins tués et les toxoïdes, ces traitements ultérieurs ne doivent être effectués qu'après l'innovation de la culture ou après détoxification.
13. Le traitement des médicaments stériles doit se dérouler dans des zones de pression positive ; cependant, pour des raisons de confinement, une pression négative est admise dans des zones spécifiques, à l'endroit où sont exposés des agents pathogènes.

Lorsqu'une zone de pression négative ou des cabinets de sûreté sont employés en vue de traitement aseptique d'agents pathogènes, il faut qu'une zone stérile de pression positive les entoure.
14. Le matériel de filtration d'air doit être réservé à chaque zone de production et l'air des zones où sont manipulés des organismes pathogènes ne doit pas être remis en circulation.
15. L'agencement et la conception des zones de production et du matériel doivent permettre un nettoyage et une décontamination efficaces (par fumigation par exemple). L'efficacité des procédures de décontamination et de nettoyage doit être validée.
16. Le matériel utilisé au cours de la manipulation d'organismes vivants doit être conçu de façon à conserver aux cultures leur pureté et l'absence de toute contamination par des sources extérieures et ce tout au long de leur traitement.
17. Les systèmes de tuyauterie, les valves et les filtres des bouches d'aération doivent être conçus de manière à faciliter le nettoyage et la stérilisation. Le recours aux systèmes de nettoyage et de stérilisation « en place » doit être encouragé. Les valves des récipients de fermentation doivent pouvoir être entièrement stérilisées à la vapeur. Les filtres des bouches d'aération doivent être hydrophobes et validés pour leur durée de vie escomptée.
18. Le matériel de confinement primaire doit être conçu et testé de façon à prouver qu'il ne comporte aucun risque de fuite.
19. Les effluents susceptibles de renfermer des microorganismes pathogènes doivent être efficacement décontaminés.
20. Eu égard à la variabilité des médicaments ou des processus biologiques, il importe de mesurer ou de peser certains additifs ou ingrédients pendant le déroulement de la production (par exemple les tampons). Dans ces cas, il est permis de conserver de petites quantités de ces substances dans la zone de production.

ANIMALERIES ET SOINS DES ANIMAUX

21. Des animaux sont utilisés dans la fabrication d'un certain nombre de médicaments biologiques comme par exemple le vaccin antipoliomyélique (singes), les anti-venins de serpent (chevaux et chèvres), le vaccin antirabique (lapins, souris et hamsters) et le sérum-gonadotrophine (chevaux). En outre, les animaux peuvent également être utilisés lors du contrôle de la qualité de la plupart des sérums et vaccins, par exemple

le vaccin anticoquelucheux (souris), la recherche des pyrogènes (lapins), le vaccin BCG (cobayes).

22. Les dispositions générales relatives aux animaleries, aux soins des animaux et à la quarantaine sont établies par le décret 87-848 du 19 octobre 1987 (Journal Officiel du 20 octobre 1987) et l'arrêté du 19 avril 1988 (Journal Officiel du 27 avril 1988). Les animaleries qui abritent les animaux servant à la production et au contrôle de médicaments biologiques doivent être séparées des autres zones de production et de contrôle. L'état de santé des animaux dont sont tirées certaines matières premières ou qui sont utilisés dans le contrôle de la qualité ou en toxicologie doit être surveillé et enregistré. Un habillement spécial et des vestiaires doivent être mis à la disposition des employés travaillant dans ces zones. Un soin particulier doit être pris lorsque des singes sont utilisés pour la production ou le contrôle de la qualité de médicaments biologiques, comme l'établit le texte en vigueur des « exigences de l'OMS relatives aux substances biologiques, n°7 ».

DOCUMENTATION

23. Les spécifications relatives aux matières premières biologiques peuvent nécessiter une documentation supplémentaire quant à leur source, à leur origine, à leur méthode de fabrication et aux contrôles mis en œuvre, notamment les contrôles microbiologiques.
24. Des spécifications sont couramment exigées pour les médicaments biologiques intermédiaires et en vrac.

PRODUCTION

Matières Premières

25. Il importe de définir précisément la source, l'origine et l'adéquation des matières premières. Lorsque les essais durent un certain temps, il peut être nécessaire de traiter les matières premières préalablement à l'obtention des résultats des contrôles analytiques. Dans de pareils cas, la libération d'un produit fini n'est permise que si les résultats des essais effectués sur les matières premières s'avèrent satisfaisants.
26. Lorsqu'une stérilisation des matières premières s'impose, elle doit si possible être réalisée à la chaleur. En cas de nécessité, d'autres méthodes appropriées peuvent également être utilisées en vue de l'inactivation des matières biologiques (par exemple l'irradiation).

Système du lot de semence et de la banque de cellules

27. Afin de prévenir la dégénérescence non souhaitée de propriétés qui pourraient résulter de sous-cultures répétées ou de générations multiples, la production de médicaments biologiques obtenue à partir de cellules ou par propagation chez l'embryon ou l'animal, doit reposer sur un système de lot de semence ou de banque de cellules (primaire et de travail).
28. Le nombre de générations (doublements de population, passages) existant entre le lot de semence ou la banque de cellules et le produit fini doit correspondre aux indications figurant dans le dossier d'autorisation de mise sur le marché. La transposition d'échelle du processus ne doit pas donner lieu à une modification de ce rapport fondamental.
29. Les lots de semence et les banques de cellules doivent être correctement caractérisés et testés pour vérifier qu'ils ne sont pas contaminés ; il faut également prouver qu'ils sont propres à l'emploi en mettant en évidence l'uniformité des caractéristiques et de la qualité des lots de produits successifs. Les lots de semence et les banques de cellules doivent être créés, stockés et utilisés de sorte que les risques de contamination ou d'altération soient réduits au minimum.

30. La création du lot de semence et de la banque de cellules doit se dérouler dans un environnement convenablement contrôlé afin de protéger l'un et l'autre et, s'il y a lieu, le personnel chargé de leur manipulation. Pendant la création du lot de semence et de la banque de cellules, aucune autre matière vivante ou infectieuse (par exemple des virus, des lignées cellulaires ou des souches de cellules) ne doit être manipulée simultanément dans les mêmes locaux ni par les mêmes personnes.
31. La preuve de la stabilité et de la reprise des semences et des banques doit être documentée. Les récipients de stockage doivent être scellés hermétiquement, étiquetés de façon claire et conservés à une température appropriée. Il convient d'en dresser un inventaire scrupuleux. La température des congélateurs requise pour le stockage doit être constamment enregistrée et celle de l'azote liquide correctement surveillée. Tout écart par rapport aux limites fixées et toute action entreprise pour y remédier doivent être enregistrés.
32. Seules les personnes autorisées ont le droit d'accéder aux produits et ce sous la surveillance d'un responsable. L'accès aux produits stockés doit être contrôlé. Les différents lots de semence ou banques de cellules doivent être stockés de façon à éviter toute confusion ou contamination croisée. Il est souhaitable de diviser les lots de semence et les banques de cellules et de stocker les différentes parties à divers endroits de manière à éviter les risques de perte complète.
33. Tous les récipients contenant les banques de cellules et lots de semence mères ou de travail doivent subir un traitement identique au moment du stockage. Une fois retirés de leur lieu de stockage, les récipients ne doivent pas regagner le stock.

Principes opérationnels

34. La capacité des milieux de culture à assurer le degré de croissance recherché doit être démontrée.
35. L'ajout de substances ou de cultures aux récipients de fermentation et autres récipients de même que le prélèvement d'échantillons doivent être effectués dans des conditions soigneusement maîtrisées, afin de garantir que l'absence de contamination est maintenue. Il faut veiller à ce que les récipients soient correctement reliés au moment du rajout ou de l'échantillonnage.
36. La centrifugation et le mélange des produits peuvent donner lieu à la formation d'aérosols ; aussi le confinement de telles activités est-il nécessaire pour prévenir la dissémination de microorganismes vivants.
37. Les milieux doivent si possible être stérilisés in situ. Pour les ajout ordinaires de gaz, de milieux, d'acides ou de bases, d'agents antimousse etc..., dans les récipients de fermentation, des filtres de stérilisation en ligne doivent si possible être utilisés.
38. Il importe d'accorder une importance particulière à la validation de tout processus d'élimination ou d'inactivation de virus (cf. les notes explicatives du Comité des spécialités pharmaceutiques).
39. Lorsque le processus d'inactivation ou d'élimination d'un virus est engagé au cours de la fabrication, des mesures doivent être prises pour éviter les risques de nouvelle contamination des produits traité par les autres.
40. La chromatographie fait intervenir une grande variété d'appareils ; ceux-ci ne doivent généralement servir qu'à la purification d'un seul produit et doivent être stérilisés ou désinfectés entre chaque lot. L'utilisation du même matériel à différents stades du traitement doit être évitée. Les critères d'acceptation, la durée de vie et la méthode de nettoyage ou de stérilisation des colonnes doivent être définis.

CONTRÔLE DE LA QUALITÉ

41. Les contrôles effectués en cours de fabrication jouent un rôle particulièrement important pour garantir l'uniformité de la qualité des médicaments biologiques. Ces contrôles qui sont fondamentaux pour la qualité (par exemple l'élimination virale) mais ne peuvent être effectués sur le produit fini, doivent intervenir à un stade approprié de la production.
 42. 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.
 43. Une surveillance continue de certaines opérations de production s'avère nécessaire, comme par exemple pour la fermentation. Les enregistrements des mesures forment alors un des éléments du dossier de lot.
 44. Une attention particulière doit être accordée aux exigences du contrôle de la qualité lorsqu'un système de culture continue est utilisé.
-

LD.3. FABRICATION DES MEDICAMENTS RADIOPHARMACEUTIQUES

PRINCIPE

La fabrication des médicaments radiopharmaceutiques doit être entreprise conformément aux principes énoncés dans les Parties I et II du Guide des bonnes pratiques de fabrication des médicaments (BPF). La présente annexe aborde, tout particulièrement, certaines de ces pratiques, qui peuvent être spécifiques aux médicaments radiopharmaceutiques.

Note i. : La préparation de médicaments radiopharmaceutiques dans les services de pharmacie des établissements de santé, en liaison avec les services de médecine nucléaire, impliquant l'utilisation de générateurs, de trousse et de précurseurs qui bénéficient d'une autorisation de mise sur le marché ou d'une autorisation délivrée par l'Afssaps, n'est pas concernée par la présente ligne directrice, à moins d'être régie par la réglementation nationale.

Note ii. : Conformément aux prescriptions en vigueur en matière de protection contre les radiations, il convient de veiller à ce que toute exposition à des fins médicales s'effectue sous la responsabilité d'un praticien. Une personne compétente en matière de radioprotection du secteur médical doit être disponible lors de toute pratique de médecine nucléaire thérapeutique et diagnostique.

Note iii. : La présente annexe s'applique également aux médicaments radiopharmaceutiques utilisés dans les recherches biomédicales.

Note iv. : Le transport de médicaments radiopharmaceutiques est réglementé par l'Agence internationale de l'énergie atomique (AIEA) et les exigences en vigueur en matière de protection contre les radiations.

Note v. : Il est admis qu'il existe des méthodes acceptables, autres que celles décrites dans la présente annexe, permettant de satisfaire les principes d'assurance qualité. Les autres méthodes doivent faire l'objet d'une validation et fournir un niveau d'assurance qualité au moins équivalent à ceux visés dans la présente annexe.

INTRODUCTION

1. La fabrication et la manipulation de médicaments radiopharmaceutiques comportent un risque. Le niveau de risque dépend, en particulier, des types de radiation, de l'énergie des radiations, et de la demie-vie des isotopes radioactifs. Il est indispensable de prêter une attention particulière à la prévention de la contamination croisée, à la rétention des radionucléides (contaminants radioactifs), et à l'élimination des déchets.
2. En raison de la courte durée de vie des radionucléides qu'ils contiennent, certains médicaments radiopharmaceutiques peuvent être libérés avant l'achèvement de tous les tests de contrôle de la qualité. En pareil cas, il est essentiel de décrire de manière détaillée et exacte l'intégralité de la procédure de libération, notamment les responsabilités du personnel impliqué et l'évaluation continue de l'efficacité du système d'assurance qualité.
3. La présente ligne directrice s'applique aux procédures de fabrication suivies par les fabricants industriels, les centres et instituts nucléaires, ainsi que les centres de tomographie par émission de positons (TEP) pour la production et le contrôle de la qualité des types de produits suivants :
 - Médicaments radiopharmaceutiques,
 - Médicaments radiopharmaceutiques émetteurs de positons (TEP),
 - Précurseurs radioactifs destinés à la production de médicaments radiopharmaceutiques, et
 - Générateurs de radionucléides.

Type de fabrication	Non inclus dans le périmètre des BPF*	BPF - Parties II et I y compris les annexes correspondantes			
Médicaments radiopharmaceutiques Médicaments radiopharmaceutiques TEP Précurseurs radioactifs	Réacteur/Cyclotron <i>Production</i>	Synthèse chimique	Étapes de purification	Traitement, formulation et distribution	Répartition aseptique ou stérilisation finale
Générateurs de Radionucléides	Réacteur/Cyclotron <i>Production</i>	<i>Traitement</i>			

* La cible et le système de transfert du cyclotron à l'enceinte de synthèse peuvent être considérés comme la première étape de la fabrication des substances actives.

4. Le fabricant de la forme finale des médicaments radiopharmaceutiques décrit et justifie les étapes de fabrication de la substance active et du médicament final, ainsi que la partie (I ou II) des BPF qui s'applique aux étapes de traitement/fabrication concernées.
5. La préparation des médicaments radiopharmaceutiques exige de se conformer aux prescriptions en vigueur en matière de protection contre les radiations.
6. Les médicaments radiopharmaceutiques destinés à être administrés par voie parentérale satisfont aux exigences de stérilité applicables aux médicaments parentéraux et, lorsqu'il y a lieu, aux conditions de travail aseptiques fixées pour la fabrication des médicaments stériles, exposées dans la ligne directrice 1 (LD.1) de la partie 1 du présent guide.
7. Les spécifications et les procédures relatives aux essais de contrôle de la qualité des médicaments radiopharmaceutiques les plus couramment utilisés sont précisées dans la Pharmacopée européenne ou dans l'autorisation de mise sur le marché.

Essais cliniques

8. Les médicaments radiopharmaceutiques expérimentaux destinés à des recherches biomédicales doivent être, en outre, conformes aux principes énoncés dans la ligne directrice 13 (LD.13) de la partie I du présent guide.

ASSURANCE QUALITE

9. Il est plus particulièrement important de s'assurer de la qualité des médicaments radiopharmaceutiques lors de leur fabrication en raison de leurs caractéristiques propres, des faibles volumes et, dans certains cas, de la nécessité d'administrer le produit avant l'achèvement de tous les contrôles.
10. À l'instar de tous les produits pharmaceutiques, ces médicaments doivent être correctement protégés contre les risques de contamination (croisée ou non). Il faut toutefois protéger également l'environnement et les opérateurs des radiations. Ceci implique qu'il est très important de disposer d'un système d'assurance qualité efficace.
11. Il est important que les données de contrôle continu des locaux et des processus soient rigoureusement enregistrées et évaluées et fassent partie intégrante du processus de libération.

12. Les principes de qualification et de validation s'appliquent à la fabrication des médicaments radiopharmaceutiques. Par ailleurs, le recours à une démarche de gestion des risques doit servir à déterminer l'étendue de qualification/validation, en privilégiant une combinaison du Guide des bonnes pratiques de fabrication et des exigences en vigueur en matière de protection contre les radiations.

PERSONNEL

13. Toutes les opérations de fabrication sont exécutées sous la responsabilité d'un personnel justifiant d'une compétence supplémentaire en matière de radioprotection. Le personnel participant à la production, au contrôle analytique, et à la libération des médicaments radiopharmaceutiques reçoit une formation appropriée sur les aspects du système de gestion qualité qui sont spécifiques à ce type de médicaments. Il incombe au pharmacien responsable d'assumer l'entière responsabilité de la libération des produits.
14. L'ensemble du personnel (y compris celui affecté au nettoyage et à la maintenance) qui travaille dans les zones de fabrication de produits radioactifs doit également avoir reçu une formation complémentaire spécifique adaptée à ces types de procédures et de produits.
15. Lorsque les installations de production sont partagées avec des instituts de recherche, le personnel de recherche doit avoir reçu une formation appropriée sur les BPF ; de plus, l'assurance qualité doit évaluer et approuver les activités de recherche afin de s'assurer qu'elles ne présentent aucun danger pour la fabrication de médicaments radiopharmaceutiques.

LOCAUX ET MATERIEL

Dispositions générales

16. Les produits radioactifs doivent être fabriqués dans des locaux contrôlés (sur le plan de l'environnement et de la radioactivité). Toutes les étapes de fabrication doivent avoir lieu dans des locaux indépendants dédiés aux médicaments radiopharmaceutiques.
17. Il convient d'établir et de mettre en œuvre des mesures destinées à prévenir les risques de contamination croisée par le personnel, les matériaux, les radionucléides, etc. Des équipements fermés ou totalement isolés sont utilisés lorsque cela est nécessaire. Lorsque des équipements ouverts sont utilisés ou lorsque les équipements sont ouverts, des dispositions sont prises pour minimiser le risque de contamination. L'évaluation des risques doit démontrer que le niveau de propreté de l'environnement proposé convient au type de produit en cours de fabrication.
18. L'accès aux zones de fabrication se fait par un vestiaire réservé au personnel autorisé.
19. Les postes de travail et leur environnement sont soumis à un contrôle de la radioactivité, de la qualité particulaire et microbiologique, conformément aux exigences établies lors de la qualification de performance.
20. La maintenance préventive, les programmes d'étalonnage et de qualification sont suivis de manière à s'assurer que l'ensemble des installations et du matériel utilisés lors de la fabrication de médicaments radiopharmaceutiques sont adaptés et qualifiés. Ces activités sont menées par du personnel compétent et les enregistrements doivent être tenus à jour.
21. La contamination par des produits radioactifs est surveillée soit directement en utilisant des détecteurs de radioactivité, soit indirectement par des frottis pratiqués sur les surfaces, et des précautions doivent être prises.

22. Le matériel est conçu de sorte que les surfaces entrant en contact avec le produit ne doivent pas réagir avec celui-ci, ni l'absorber, ni libérer d'impuretés susceptibles d'altérer la qualité du médicament radiopharmaceutique.
23. Il convient d'éviter toute recirculation de l'air provenant de la zone de manipulation de produits radioactifs, sauf si cela est justifié. Les conduites d'évacuation d'air seront conçues pour minimiser le risque de contamination de l'environnement par des particules et gaz radioactifs. Par ailleurs, il conviendra de prendre des mesures adaptées pour protéger les zones d'atmosphère contrôlée contre toute contamination microbienne ou particulaire.
24. Afin de contenir les particules radioactives, il peut être nécessaire d'abaisser la pression de l'air dans les zones où les produits sont exposés, par rapport aux zones environnantes. Toutefois, il reste indispensable de protéger le produit contre toute contamination de l'environnement. Cela est possible en utilisant par exemple des systèmes barrière ou des sas agissant comme des puits de pression.

Production stérile

25. Les médicaments radiopharmaceutiques stériles peuvent être répartis en deux catégories : ceux qui sont fabriqués aseptiquement et ceux qui font l'objet d'une stérilisation terminale. Un niveau de propreté de l'environnement adapté au type d'opération à réaliser est maintenu dans les locaux. S'agissant de la fabrication de produits stériles, les exigences de propreté sont conformes à celles décrites dans la LD.1 de la partie I du présent guide dans la zone de travail où les produits ou les conteneurs peuvent être exposés à l'environnement.
26. Pour la fabrication de médicaments radiopharmaceutiques, une évaluation des risques peut être effectuée afin de déterminer les différentiels de pression appropriés, le sens de l'écoulement de l'air, et la qualité de l'air.
27. En cas d'utilisation de systèmes fermés et automatisés pour la synthèse chimique, la purification et la répartition aseptique en enceintes blindées (ou « Hot cell »), un environnement de classe C est approprié. Une fois fermées, les enceintes blindées doivent atteindre un haut niveau de propreté de l'air, par filtration de l'air entrant. Les activités aseptiques doivent être réalisées dans une zone de classe A.
28. Avant le début du processus de fabrication, l'assemblage du matériel et des consommables stérilisés comme les cathéters, les filtres, les flacons stériles bouchés et les flacons connectés de façon étanche pour recevoir les fluides provenant de l'enceinte de synthèse, doit être réalisé dans des conditions aseptiques.

DOCUMENTATION

29. L'ensemble des documents relatifs à la fabrication de médicaments radiopharmaceutiques sont rédigés, examinés, approuvés et diffusés suivant des procédures écrites.
30. Il convient d'établir par écrit les spécifications des matières premières, de l'étiquetage et des matériaux d'emballage, des produits intermédiaires essentiels, et du médicament radiopharmaceutique fini. Il convient également de prévoir des spécifications pour tout autre élément important intervenant dans le processus de fabrication, comme les auxiliaires de traitement, les joints et les kits de filtration stérile, qui peuvent avoir une incidence sur la qualité.
31. Des critères d'acceptation sont établis pour les médicaments radiopharmaceutiques, incluant les critères de libération et les spécifications de stabilité (par exemple, l'identification isotopique, l'activité volumique, la pureté et l'activité spécifique).
32. Les registres tenus pour l'utilisation du matériel important, pour le nettoyage, la désinfection ou la stérilisation et l'entretien doivent faire figurer le nom et le numéro de

lot du produit, la date, l'heure et la signature des personnes ayant effectué ces opérations.

- 33.** Les registres sont conservés pendant une durée d'au moins trois ans, sauf si un délai de conservation autre est prévu dans la réglementation nationale.

PRODUCTION

- 34.** Il faut éviter de fabriquer simultanément différents produits radioactifs à un même poste (par exemple dans une même enceinte blindée ou sous un même flux d'air laminaire) afin de minimiser le risque de contamination croisée radioactive ou de substitution.
- 35.** Une attention particulière doit être apportée aux validations, notamment à la validation des systèmes informatisés. La production des lots de validation doit être effectuée avant l'introduction des nouvelles procédures de fabrication. La validation des systèmes informatisés doit être effectuée conformément aux principes énoncés dans la ligne directrice 11 (LD.11) de la partie I du présent guide.
- 36.** Les paramètres critiques doivent normalement être identifiés avant ou pendant la validation et les limites de reproductibilité du processus doivent être établies.
- 37.** Les tests d'intégrité des filtres à membranes sont effectués pour les produits remplis aseptiquement en tenant compte des exigences de radioprotection et de maintien de la stérilité du filtre.
- 38.** En raison du risque d'exposition aux radiations, il est admis que l'étiquetage des contenants primaires soit effectué avant la fabrication. Les flacons vides et pré-bouchés peuvent être pré-étiquetés en n'apposant qu'une partie des informations, avant filtration et remplissage. Cette procédure ne doit avoir aucune incidence sur la stérilité ou ne doit pas empêcher le contrôle visuel des flacons remplis.

CONTROLE DE LA QUALITE

- 39.** Certains médicaments radiopharmaceutiques peuvent être distribués et utilisés après évaluation du dossier de lot, même si les contrôles microbiologiques et chimiques ne sont pas encore tous réalisés. La libération des produits radiopharmaceutiques peut être effectuée en deux étapes ou plus, avant et après la réalisation de tous les contrôles analytiques requis :
- a) Evaluation par une personne désignée des dossiers de lot qui doivent comprendre les conditions de production et les données de contrôles analytiques, avant expédition vers les services hospitaliers.
- b) Evaluation des données analytiques finales, en s'assurant que tous les écarts par rapport aux procédures normales sont documentés, justifiés et approuvés, avant certification écrite par le Pharmacien Responsable et utilisation du produit. Quand les résultats des contrôles ne sont pas disponibles avant l'utilisation du produit, le Pharmacien responsable doit certifier la conformité du lot de manière conditionnelle avant son utilisation et doit également le certifier après obtention de tous les résultats des contrôles.
- 40.** La plupart des médicaments radiopharmaceutiques est destinée à être utilisée dans un délai court et la durée de validité au regard de la stabilité radioactive doit être clairement indiquée.
- 41.** Les médicaments radiopharmaceutiques contenant des radionucléides dont la demie-vie est longue doivent faire l'objet de tests visant à démontrer qu'ils satisfont à tous les critères d'acceptation applicables avant d'être libérés et certifiés par le pharmacien responsable.

42. Avant la réalisation des tests, il est possible de stocker des échantillons afin de permettre une décroissance suffisante de la radioactivité. Tous les tests, y compris le test de stérilité, doivent être effectués dès que possible.
43. Il convient d'établir une procédure écrite détaillant l'évaluation des données analytiques et des données de production qui doivent être examinées avant l'expédition du lot.
44. Les produits qui ne répondent pas aux critères d'acceptation doivent être rejetés. Si le produit est retraité, il convient de suivre des procédures préétablies et le produit fini doit être conforme aux critères d'acceptation avant libération. Les produits finis retournés ne peuvent être retraités et doivent être stockés comme des déchets radioactifs.
45. Une procédure doit aussi décrire les mesures à prendre par le Pharmacien responsable si des résultats de contrôle non conformes (hors spécifications) sont obtenus après expédition et avant l'expiration du produit. De tels incidents doivent faire l'objet d'investigations et d'actions correctives appropriées et suivies. Des mesures doivent être prises afin d'éviter la répétition des incidents. Cette activité doit faire l'objet de compte-rendus.
46. Les informations sont transmises, si nécessaire, à la personne responsable du service hospitalier. Dans ce but, un système de traçabilité des médicaments radiopharmaceutiques doit être mis en place.
47. Un système permettant de vérifier la qualité des matières premières doit être mis en place. L'agrément d'un fournisseur doit comprendre une évaluation qui garantisse que la matière première respecte rigoureusement ses spécifications de qualité. Les matières premières, les articles de conditionnement et les auxiliaires de fabrication indispensables sont achetés auprès de fournisseurs approuvés.

ÉCHANTILLONS DE REFERENCE ET DE RESERVE

48. Des échantillons en nombre suffisant de médicaments radiopharmaceutiques prélevés sur chaque lot de produits finis sont conservés pendant au moins six mois après l'expiration de la date de validité du médicament fini, ou moins, si cela est justifié par une analyse de risque.
49. Des échantillons des matières premières, autres que les gaz, les solvants ou l'eau utilisée dans le processus de fabrication, doivent être conservés pendant au moins deux ans après la libération du produit. Cette durée peut être écourtée si la période de stabilité du matériau indiquée dans les spécifications correspondantes est plus courte.
50. D'autres conditions peuvent être définies avec l'accord de l'autorité compétente, pour l'échantillonnage et la conservation des matières premières et des produits fabriqués individuellement ou en petites quantités, ou lorsque leur stockage peut éventuellement poser des problèmes particuliers.

DISTRIBUTION

51. La distribution du produit fini dans des conditions contrôlées, avant obtention de tous les résultats des contrôles, est acceptable pour les produits radiopharmaceutiques, à condition que le produit ne soit pas administré par le destinataire avant que des résultats de contrôle satisfaisants n'aient été reçus et évalués par une personne désignée.

GLOSSAIRE

- PREPARATION

Manipulation et marquage radioactif de trousse avec un radionucléide élué de générateurs ou avec des précurseurs radioactifs, dans un hôpital. Les trousse, générateurs et précurseurs doivent avoir obtenu une autorisation de mise sur le marché ou délivrée par l'Afssaps.

- FABRICATION

Production, contrôle de la qualité, libération et livraison de médicaments radiopharmaceutiques fabriqués à partir de la substance active et des matières premières.

- ENCEINTES BLINDEES (« Hot-Cells »)

Postes de travail blindés destinés à la fabrication et la manipulation de matières radioactives. Les enceintes blindées ne sont pas obligatoirement conçues comme des isolateurs.

- PERSONNE QUALIFIEE

Comme indiqué dans les directives 2001/82/CE et 2001/83/CE. Les responsabilités de la personne qualifiée sont détaillées dans la ligne directrice 16 (LD.16) de la partie I du présent guide.

LD.4 et LD 5 (Sans objet)

LD.6. FABRICATION DES GAZ À USAGE MÉDICAL ¹

1. PRINCIPE

La présente annexe traite de la fabrication des gaz à usage médical, activité industrielle spécialisée menée en général par d'autres entreprises que les entreprises pharmaceutiques. Elle ne couvre pas la fabrication et la manipulation des gaz à usage médical dans les hôpitaux, qui relèvent de dispositions spécifiques. Toutefois, certaines parties de la présente annexe peuvent servir de base à l'exercice de ces activités.

La fabrication des gaz à usage médical se déroule généralement en circuit fermé. De la sorte, la contamination du produit par l'environnement est minimale. Il subsiste cependant un risque de contamination croisée avec d'autres gaz.

La fabrication des gaz à usage médical doit se conformer aux exigences de base des BPF et de ses annexes applicables, aux normes de la pharmacopée et aux lignes directrices énoncées ci-dessous.

2. PERSONNEL

- 2.1.** Le pharmacien responsable doit avoir une connaissance approfondie de la production et du contrôle des gaz à usage médical.
- 2.2.** Tous les membres du personnel impliqués dans la fabrication des gaz à usage médical doivent comprendre les exigences des BPF applicables à ces gaz et doivent être conscients des aspects critiques importants et des risques potentiels que présentent ces gaz pour les patients.

3. LOCAUX ET MATÉRIEL

3.1. Locaux

- 3.1.1.** Le remplissage des gaz à usage médical et celui des gaz à usage non médical doivent s'effectuer dans des zones distinctes et aucun échange de récipients ne doit avoir lieu entre ces zones. A titre exceptionnel, il peut être admis d'avoir recours à un remplissage par campagnes dans une même zone, à condition que des précautions particulières soient prises et qu'il soit procédé à la validation nécessaire.
- 3.1.2.** Les locaux doivent être suffisamment spacieux pour que les opérations de fabrication, de contrôle et de stockage se déroulent sans risque de confusion. Ils doivent être propres et ordonnés de façon à favoriser un travail méthodique et un stockage adéquat.
- 3.1.3.** Les zones de remplissage doivent être suffisamment grandes et bien agencées pour pouvoir :
 - a) Disposer de zones distinctes et délimitées en fonction des différents gaz ;
 - b) Séparer et identifier de façon claire les bouteilles vides et les bouteilles à différents stades de production (ex. « en attente de remplissage », « rempli », « en quarantaine », « libéré », « refusé »).

La méthode employée pour réaliser ces différents niveaux de séparation dépend de la nature, de l'importance et de la complexité de l'ensemble de l'opération, mais des zones délimitées au sol, des cloisons, des barrières, des panneaux ou tout autre moyen approprié peuvent être utilisés.

¹ Arrêté du 10 août 2004.

3.2. Matériel

- 3.2.1. Tout le matériel de fabrication et de contrôle doit être qualifié et étalonné régulièrement, de manière appropriée.
- 3.2.2. Il est indispensable de s'assurer que chaque gaz est introduit dans le récipient adéquat. Excepté pour des procédés de remplissage automatisés qui ont été validés, les canalisations transportant des gaz différents ne doivent pas être reliées entre elles. Les rampes de remplissage doivent être équipées de raccords qui s'adaptent uniquement aux robinets des récipients contenant le gaz ou le mélange de gaz donné, de sorte que seuls des récipients appropriés puissent être raccordés à la rampe de remplissage (les raccords des rampes de remplissage et des robinets des récipients peuvent faire l'objet de normes nationales ou internationales).
- 3.2.3. Les opérations de réparation et d'entretien ne doivent pas affecter la qualité des gaz à usage médical.
- 3.2.4. Le remplissage des gaz à usage non médical doit être évité dans des zones et avec du matériel destinés à la production de gaz à usage médical. Des exceptions peuvent être envisageables à condition que la qualité du gaz utilisé à des fins non médicales soit au moins égale à celle du gaz à usage médical et que les principes des BPF soient respectés. Une méthode validée doit permettre de prévenir tout reflux dans la canalisation alimentant la zone de remplissage des gaz à usage non médical, afin d'empêcher toute contamination des gaz à usage médical.
- 3.2.5. Les réservoirs de stockage et les citernes mobiles doivent être dédiés à un gaz et à une qualité bien définie de ce gaz. Toutefois, un gaz à usage médical liquéfié peut être stocké ou transporté dans les mêmes réservoirs que le gaz de même nature destiné à d'autres applications, à condition que la qualité de ce dernier soit au moins égale à celle du gaz à usage médical.

4. DOCUMENTATION

- 4.1. Les données incluses dans les dossiers de chaque lot de bouteilles remplies doivent garantir la traçabilité de chaque bouteille eu égard aux principaux aspects des opérations de remplissage concernées. Il convient d'enregistrer les données suivantes :
 - nom du produit ;
 - date et heure des opérations de remplissage ;
 - référence au poste de remplissage utilisé ;
 - matériel utilisé ;
 - nom et référence de la spécification du gaz ou de chaque gaz d'un mélange ;
 - opérations effectuées préalablement au remplissage (voir point 30) ;
 - quantité et capacité des bouteilles avant et après remplissage ;
 - nom de la personne exécutant l'opération de remplissage ;
 - initiales des opérateurs de chaque étape importante (vide de ligne, réception des bouteilles, vidage des bouteilles...) ;
 - paramètres clés nécessaires pour garantir un remplissage correct dans des conditions standard ;

- résultats des essais de contrôle de la qualité et, lorsque le matériel de contrôle est étalonné avant chaque utilisation, spécification du gaz de référence et résultats des contrôles d'étalonnage ;
- résultats des contrôles appropriés afin de s'assurer que les récipients ont été remplis ;
- exemplaire de l'étiquette portant le numéro du lot ;
- renseignements concernant tout problème ou événement inhabituel, et autorisation signée pour toute dérogation aux instructions de remplissage ;
- en signe d'accord, date et signature de la personne responsable de la surveillance de l'opération de remplissage.

5. PRODUCTION

5.1. Toutes les étapes critiques des différents procédés de fabrication doivent faire l'objet d'une validation.

5.2. *Production de vrac*

- 5.2.1. Les gaz en vrac destinés à être utilisés en tant que médicaments peuvent être préparés par synthèse chimique, ou obtenus à partir de ressources naturelles après avoir été le cas échéant purifiés (par exemple, dans une centrale de distillation fractionnée de l'air). Ces gaz peuvent être considérés comme des principes actifs pharmaceutiques ou comme des produits pharmaceutiques en vrac, selon la décision de l'autorité nationale compétente.
- 5.2.2. Les documents relatifs à la pureté, à la présence d'autres composants et d'éventuelles impuretés dans le gaz source et aux étapes de purification doivent être disponibles, chaque fois que cela s'avère nécessaire. Des logigrammes des différents procédés doivent être disponibles.
- 5.2.3. Toutes les étapes de séparation et de purification doivent être conçues de façon à fonctionner de manière optimale. Par exemple, il importe d'éliminer les impuretés susceptibles d'interférer sur l'étape de purification suivante.
- 5.2.4. Les étapes de séparation et de purification doivent être validées en termes d'efficacité et contrôlées en s'appuyant sur les résultats de la validation. Chaque fois que cela s'avère nécessaire, les contrôles en cours de fabrication doivent comporter une analyse en continu afin d'assurer la surveillance du processus. La maintenance et le remplacement du petit matériel d'usage courant, tels les filtres de purification, doivent se fonder sur les résultats du contrôle et de la validation.
- 5.2.5. Chaque fois que cela s'avère nécessaire, les limites de température du procédé doivent être documentées et les contrôles en cours de fabrication doivent inclure la mesure des températures.
- 5.2.6. Les systèmes informatiques utilisés dans les procédés de contrôle ou de surveillance doivent être validés.
- 5.2.7. Pour les processus continus, la définition du lot doit être documentée et rapportée à l'analyse du gaz en vrac.
- 5.2.8. Le niveau de qualité et d'impuretés du gaz doit être contrôlé en continu au cours de sa production.
- 5.2.9. La qualité microbiologique de l'eau utilisée pour le refroidissement au cours de la compression de l'air doit être contrôlée si celle-ci est en contact avec le gaz.
- 5.2.10. Toutes les opérations de transfert de gaz liquéfiés depuis le premier réservoir de stockage, ainsi que les contrôles effectués avant ces transferts, doivent s'effectuer conformément à des procédures écrites, rédigées afin d'éviter toute contamination.

La ligne de transfert doit être équipée d'un clapet anti-retour ou de tout autre dispositif approprié. Une attention particulière doit être accordée à la purge des flexibles et à la connexion des raccords.

- 5.2.11. Des livraisons de gaz peuvent être ajoutées aux réservoirs de stockage de vrac contenant un reliquat du même gaz provenant de livraisons différentes. Les résultats d'analyse d'un échantillon doivent démontrer que la qualité du gaz livré est acceptable. Le prélèvement peut être fait :
- sur le gaz livré avant l'ajout de la livraison ;
 - ou sur le réservoir de stockage du vrac après l'ajout et le mélange.
- 5.2.12. Les gaz en vrac destinés à être utilisés en tant que médicaments doivent être définis en tant que lots, contrôlés conformément aux monographies de la pharmacopée et libérés en vue du remplissage.

5.3. Remplissage et étiquetage

- 5.3.1. Le lot doit être défini pour le remplissage des gaz à usage médical.
- 5.3.2. Les récipients destinés aux gaz à usage médical doivent être conformes aux spécifications techniques appropriées. Les sorties de robinet doivent être munies après remplissage d'un système de garantie d'inviolabilité. Il est préférable que les bouteilles soient munies de robinets à pression résiduelle (positive) en vue d'assurer une protection adéquate contre toute contamination.
- 5.3.3. Les rampes de remplissage des gaz à usage médical et les bouteilles doivent être dédiées à un gaz simple ou à un mélange de gaz donné (voir aussi 7). Un système doit être mis en place en vue d'assurer la traçabilité des bouteilles et des robinets.
- 5.3.4. Le nettoyage et la purge du matériel de remplissage et des canalisations doivent se dérouler selon des procédures écrites. Cela est particulièrement important après des opérations de maintenance ou après rupture de l'intégrité du système. La vérification de l'absence de contaminants doit être effectuée préalablement à la mise en service de la ligne. Des enregistrements doivent être conservés.
- 5.3.5. L'aspect intérieur des bouteilles doit être examiné visuellement :
- lorsqu'il s'agit de nouvelles bouteilles ;
 - après toute épreuve hydraulique ou test équivalent.
- Après fixation du robinet, celui-ci doit être maintenu en position fermée en vue de prévenir toute contamination de la bouteille.
- 5.3.6. Les vérifications à effectuer avant le remplissage doivent notamment consister à :
- contrôler la pression résiduelle (> 3 à 5 bars) en vue de s'assurer que la bouteille n'est pas vide ;
 - mettre de côté les bouteilles sans pression résiduelle en vue de les soumettre à des opérations supplémentaires afin de s'assurer qu'elles ne sont pas contaminées par de l'eau ou d'autres contaminants. Dans ce cas, il peut être procédé à un nettoyage selon des méthodes validées ou à un examen visuel, selon ce qui est justifié ;
 - s'assurer que toutes les étiquettes de lot et autres étiquettes endommagées ont été enlevées ;
 - examiner l'aspect extérieur de chaque robinet et bouteille afin de repérer les bosselures, les brûlures dues à l'arc de soudage, les débris et autres dommages, ainsi que la présence de graisse ou d'huile ; les bouteilles doivent être nettoyées, contrôlées et entretenues de manière appropriée ;

- vérifier que le raccord du robinet de chaque bouteille ou récipient cryogénique est du type approprié pour le gaz à usage médical concerné ;
- vérifier que chaque bouteille répond toujours aux exigences de la réglementation nationale ou internationale en contrôlant la date de la dernière épreuve hydraulique, ou test équivalent ;
- vérifier que chaque récipient est de la couleur appropriée selon la norme en vigueur.

5.3.7. Les bouteilles retournées au fabricant en vue d'un nouveau remplissage doivent être soigneusement préparées afin de minimiser les risques de contamination. Pour les gaz comprimés, le niveau d'impureté théorique maximal doit être de 500 ppm v/v pour une pression de remplissage de 200 bars (et valeurs équivalentes pour d'autres pressions de remplissage).

Les bouteilles doivent être préparées de la manière suivante :

- le gaz résiduel de chaque bouteille doit être éliminé en procédant à une mise sous vide (à une pression absolue résiduelle inférieure à 150 millibars) ;
- ou chaque récipient doit être vidangé, puis purgé selon des méthodes validées (pressurisation partielle minimale de 7 bars, puis vidange).

Pour les bouteilles munies de robinets à pression résiduelle (positive), il suffit de procéder à une mise sous vide à 150 millibars lorsque la pression est positive. L'alternative consiste à effectuer une analyse complète du gaz résiduel de chaque récipient individuel.

- 5.3.8. Il importe de procéder aux vérifications appropriées pour garantir que les récipients ont été remplis. On peut avoir une indication du remplissage correct d'une bouteille en vérifiant que sa surface extérieure est chaude si on la touche légèrement au cours du remplissage.
- 5.3.9. Chaque bouteille doit être étiquetée et peinte de la couleur appropriée. Le numéro de lot et/ou la date de remplissage et la date de péremption peuvent figurer sur une étiquette séparée.

6. CONTRÔLE DE QUALITÉ

- 6.1. L'eau utilisée pour l'épreuve hydraulique doit être de qualité au moins équivalente à celle de l'eau potable et doit faire l'objet d'une surveillance microbiologique régulière.
- 6.2. Tout gaz à usage médical doit être contrôlé et libéré conformément à ses spécifications. En outre, sa conformité à l'intégralité des exigences pertinentes de la pharmacopée doit être vérifiée à une fréquence suffisante pour s'assurer de son respect dans le temps.
- 6.3. Le gaz en vrac doit être libéré en vue du remplissage (voir 24).
- 6.4. Lorsqu'un gaz à usage médical simple est conditionné sur une rampe de remplissage comportant plusieurs bouteilles, il faut contrôler l'identité, le dosage et, si nécessaire, la teneur en eau du contenu d'au moins une bouteille pour chaque cycle de remplissage, à chaque changement de bouteilles sur la rampe.
- 6.5. Lorsqu'un gaz à usage médical simple est conditionné dans des bouteilles une par une par des opérations de remplissage individuelles, l'identité et le dosage du produit doivent être contrôlés sur au moins une bouteille pour chaque cycle de remplissage continu. Par cycle de remplissage continu, on entend par exemple, la production réalisée par une même équipe, utilisant le même matériel et le même lot de gaz en vrac.
- 6.6. Dans le cas d'un gaz à usage médical obtenu par mélange dans une bouteille d'au moins deux gaz provenant de la même rampe de remplissage, l'identité, le dosage et si

nécessaire la teneur en eau de chaque gaz principe actif (component gas), ainsi que l'identité du gaz excipient (balance gas), doivent être contrôlés sur au moins une bouteille pour chaque cycle de remplissage. Lorsque les bouteilles sont remplies une par une, il faut contrôler l'identité et le dosage des gaz principes actifs sur chaque bouteille et l'identité du gaz excipient sur au moins une bouteille pour chaque cycle de remplissage continu.

- 6.7.** Lorsque les gaz sont mélangés dans la canalisation avant le remplissage (par exemple un mélange de protoxyde d'azote et d'oxygène), il est nécessaire d'analyser en continu le mélange au cours du remplissage.
- 6.8.** Lorsqu'une bouteille est remplie avec plusieurs gaz, le procédé de remplissage doit garantir que les gaz sont correctement mélangés dans chaque bouteille, de façon homogène.
- 6.9.** Afin de repérer les fuites, chaque bouteille remplie doit être contrôlée par une méthode appropriée préalablement à la mise en place du système de garantie d'inviolabilité. Lorsqu'un prélèvement et des contrôles sont effectués, le test de fuite doit être réalisé après les contrôles.
- 6.10.** Pour les récipients cryogéniques livrés au domicile des utilisateurs, l'identité et le dosage du contenu de chaque récipient doivent être contrôlés.
- 6.11.** Il n'est pas nécessaire que les récipients cryogéniques conservés par les clients et remplis sur place à l'aide de citernes mobiles dédiées soient analysés après le remplissage si l'entreprise qui a effectué ce remplissage fournit le certificat d'analyse d'un échantillon prélevé dans la citerne mobile. Les récipients cryogéniques conservés par les clients doivent être régulièrement contrôlés en vue de confirmer la conformité de leur contenu aux exigences de la pharmacopée.
- 6.12.** Sauf indication contraire, l'échantillothèque n'est pas requise.

7. STOCKAGE ET LIBÉRATION

- 7.1.** Après remplissage, toutes les bouteilles doivent être mises en quarantaine jusqu'à ce que le pharmacien responsable procède à leur libération.
- 7.2.** Les bouteilles de gaz doivent être stockées sous abri et ne doivent pas être soumises à des températures extrêmes. Les zones de stockage doivent être propres, sèches, bien ventilées et dépourvues de matières inflammables, afin que les bouteilles restent propres jusqu'à leur utilisation.
- 7.3.** L'agencement des zones de stockage doit permettre la séparation des différents gaz et des bouteilles pleines et vides, ainsi que la rotation des stocks selon la méthode « premier entré - premier sorti ».
- 7.4.** Les bouteilles de gaz doivent être protégées des intempéries au cours du transport. Des conditions de stockage et de transport particulières doivent être mises en œuvre pour les mélanges de gaz pour lesquels un démixage survient en cas de gel.

GLOSSAIRE

- BOUTEILLE

Récipient transportable et sous pression, dont la capacité en eau n'excède pas 150 litres. Dans le présent document, le terme bouteille recouvre également la notion de cadre de bouteilles, le cas échéant.

- CADRE DE BOUTEILLES

Ensemble de bouteilles maintenues dans une armature et reliées par une tubulure multivoies, transportées et utilisées en tant qu'unité.

- CENTRALE DE DISTILLATION FRACTIONNEE DE L'AIR

Installation qui, à partir de l'air atmosphérique et par des procédés de purification, nettoyage, compression, refroidissement, liquéfaction et distillation, sépare l'air en oxygène, azote et argon.

- CITERNE MOBILE

Réceptacle fixé sur un véhicule pour le transport de gaz liquéfié ou cryogénique.

- CLAPET ANTI-RETOUR

Clapet muni d'un dispositif permettant un flux de gaz unidirectionnel uniquement.

- EPREUVE HYDRAULIQUE

Contrôle effectué à des fins de sécurité conformément aux règles nationales ou internationales en vue de s'assurer que les bouteilles ou les réservoirs peuvent résister à de fortes pressions.

- GAZ

Substance ou mélange de substances entièrement gazeux à 1,013 bars (101,325 kPa) et + 15 °C ou ayant une pression de vapeur excédant 3 bars (300 kPa) à + 50 °C (ISO 10286).

- GAZ COMPRIME

Gaz entièrement sous forme gazeuse à - 50 °C lorsqu'il est conditionné sous pression (ISO 10286).

- GAZ CRYOGENIQUE

Gaz se liquéfiant à 1,013 bars à une température inférieure à - 150 °C.

- GAZ EN VRAC

Tout gaz destiné à être utilisé en tant que médicament, ayant passé tous les stades de la fabrication à l'exclusion du conditionnement final.

- GAZ LIQUEFIE

Gaz partiellement liquide (une phase gazeuse surmontant une phase liquide) à - 50 °C lorsqu'il est conditionné sous pression.

- GAZ A USAGE MEDICAL

Tout gaz ou mélange de gaz destiné à être administré à des patients à des fins thérapeutiques, diagnostiques ou prophylactiques, exerçant son action par des moyens pharmacologiques et classé en tant que médicament.

- IMPURETE RESIDUELLE THEORIQUE MAXIMALE

Impureté gazeuse provenant d'une éventuelle rétropollution et subsistant après le pré-traitement des bouteilles avant remplissage. Le calcul de l'impureté théorique maximale ne s'applique qu'aux gaz comprimés et s'effectue en assimilant les gaz à des gaz parfaits.

- MISE SOUS VIDE

Élimination du gaz résiduel d'un récipient en le mettant sous vide.

- PURGE

Opération visant à vider et nettoyer une bouteille :

par vidange et mise sous vide ;

ou par vidange, pressurisation partielle avec le gaz concerné puis vidange.

- RAMPE DE REMPLISSAGE

Equipement ou appareillage permettant de vider et de remplir simultanément un ou plusieurs récipients.

- RECIPIENT

Réceptacle cryogénique, réservoir, citerne mobile, bouteille, cadre de bouteilles ou tout autre emballage se trouvant en contact direct avec le gaz à usage médical.

- RECIPIENT CRYOGENIQUE

Réceptacle isolé thermiquement, statique ou mobile, conçu pour contenir des gaz liquéfiés ou cryogéniques. Le gaz est soutiré sous forme gazeuse ou liquide.

- RESERVOIR

Réceptacle statique destiné au stockage de gaz liquéfié ou cryogénique.

- ROBINET

Dispositif destiné à ouvrir et à fermer les récipients.

- ROBINET A PRESSION RESIDUELLE (POSITIVE)

Robinet équipé d'un système anti-retour maintenant une pression définie (environ 3 à 5 bars au-dessus de la pression atmosphérique) en vue d'éviter toute contamination lors de l'utilisation.

- VIDANGE

Action visant à abaisser la pression jusqu'à la pression atmosphérique.

- ZONE

Partie des locaux consacrée à la fabrication des gaz à usage médical.

LD.7. FABRICATION DES MÉDICAMENTS À BASE DE PLANTES

PRINCIPE

Compte tenu de la nature souvent complexe et variable, du nombre et de la faible teneur en principes actifs définis de beaucoup de médicaments à base de plantes, le contrôle des matières premières, le stockage et le traitement de ces produits revêtent une importance toute particulière.

LOCAUX

Zones de stockage

1. Les plantes à l'état brut (non traitées) doivent être stockées dans des zones séparées. La zone de stockage doit être bien ventilée et disposer d'un équipement de protection contre la pénétration d'insectes ou d'autres animaux et spécialement les rongeurs. Des mesures efficaces doivent être prises pour limiter la prolifération d'espèces animales et de microorganismes introduits avec les plantes à l'état brut et pour éviter les contaminations croisées. Les récipients doivent être disposés de telle sorte qu'ils permettent à l'air de circuler librement.
2. Il convient d'accorder une attention particulière à la propreté et au bon entretien des zones de stockage particulièrement lorsqu'une grande quantité de poussière est produite.
3. Le stockage des plantes, extraits, teintures et autres produits peut réclamer des conditions particulières d'humidité, de température et de protection contre la lumière ; ces conditions doivent être assurées et vérifiées.

Zone de production

4. En vue de faciliter le nettoyage et d'éviter une contamination croisée, des dispositions particulières telles que l'extraction d'air, l'utilisation de locaux spécifiques etc..., doivent être prises en présence de dégagements de poussières dus à des opérations d'échantillonnage, de pesée, de mélange et de transformation des plantes à l'état brut.

DOCUMENTATION

Spécifications pour les matières premières

5. Outre les données décrites dans le guide général (chapitre 4, point 4.11.), les spécifications des plantes utilisées comme matières premières doivent comporter :
 - le nom botanique (avec, le cas échéant, le nom de l'auteur de la classification, exemple Linné);
 - les données sur la source de la plante (pays ou région d'origine et, le cas échéant, sur la culture, l'époque de la récolte, les méthodes de cueillette, les pesticides éventuellement utilisés, etc...) ;
 - l'indication d'une utilisation totale ou partielle de la plante ;
 - la description du système de séchage lorsque la plante achetée est sèche ;
 - la description de la plante et ses caractéristiques macroscopiques et microscopiques ;
 - les essais d'identification appropriés portant, le cas échéant, sur des composants actifs connus ou des marqueurs. Un spécimen authentique de référence doit être disponible en vue des essais d'identification ;
 - la méthode de dosage, le cas échéant, des constituants d'activité thérapeutique connue ou de marqueurs ;

- les méthodes appropriées pour la détermination d'une éventuelle contamination par des pesticides et les limites admises ;
- les essais visant à déterminer les contaminations fongique et microbienne, y compris les aflatoxines et les infestations parasitaires et les limites admises ;
- les essais pour rechercher les métaux toxiques ainsi que les contaminants et les produits de falsification éventuels ;
- les essais de recherche de substances étrangères.

Tout traitement destiné à réduire la contamination fongique ou microbienne doit être documenté. Les spécifications comportant des données sur le traitement, les essais et les limites de résidus doivent être disponibles.

Instructions relatives au traitement

6. Les instructions relatives au traitement doivent, d'une part, décrire les différentes opérations que subit la plante à l'état brut, comme par exemple le séchage, le concassage et le criblage et indiquer d'autre part le temps et les températures de la phase de séchage et les méthodes utilisées pour le contrôle de la taille des fragments ou des particules. Elles doivent également contenir une description du tamisage de sécurité ou d'autres méthodes servant à éliminer les substances étrangères.

Pour la production de préparations à base de drogues végétales, les instructions doivent comporter des indications relatives au véhicule ou au solvant, à la durée et la température d'extraction et une description de tous les stades de concentration et des méthodes utilisées (voir aussi la note explicative "Qualité des médicaments à base de plantes", volume III de "La réglementation des médicaments dans la Communauté européenne").

ÉCHANTILLONNAGE

7. Comme la plante à l'état brut est constituée d'un mélange de plantes individuelles et qu'elle présente par conséquent une certaine hétérogénéité, l'échantillonnage doit être réalisé avec un soin particulier par du personnel possédant les connaissances nécessaires. Chaque lot doit être identifié par les documents qui s'y rapportent.

CONTRÔLE DE LA QUALITÉ

8. Les personnes responsables du contrôle de la qualité doivent être spécialisées dans le domaine des médicaments à base de plantes pour pouvoir procéder aux essais d'identification, reconnaître les cas d'altération, relever la présence du développement fongiques, repérer les infestations, déceler l'absence d'uniformité d'une livraison de plantes à l'état brut etc...
9. L'identité et la qualité des médicaments à base de plantes et des produits finis doivent être contrôlées en conformité avec la note explicative "Qualité des médicaments à base de plantes".

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

PRINCIPE

L'échantillonnage est une opération importante au cours de laquelle on ne prélève qu'une petite partie d'un lot. On ne peut tirer de conclusions valables pour l'ensemble du lot à partir d'essais effectués sur des échantillons non représentatifs. Un échantillonnage correct constitue donc un élément essentiel d'un système d'assurance de la qualité.

Note : l'échantillonnage fait l'objet du chapitre 6 (points 11 à 14) du guide des bonnes pratiques de fabrication des médicaments. Cette ligne directrice donne des indications supplémentaires sur l'échantillonnage des matières premières et des articles de conditionnement.

PERSONNEL

1. Le personnel chargé de l'échantillonnage doit recevoir une formation initiale et continue pour pouvoir procéder à un échantillonnage correct. Cette formation doit porter sur :
 - les plans d'échantillonnage,
 - les procédures écrites d'échantillonnage,
 - les techniques et le matériel de prélèvement,
 - les risques de contamination croisée,
 - les précautions à prendre en ce qui concerne les substances instables ou stériles,
 - l'importance de l'examen de l'aspect extérieur des matériaux, des récipients et des étiquettes,
 - l'importance de l'enregistrement de toute circonstance imprévue ou inhabituelle.

MATIÈRES PREMIÈRES

2. L'identité d'un lot entier de matières premières ne peut normalement être garantie que si des échantillons individuels sont prélevés dans tous les récipients contenant ce même lot et qu'un essai d'identification est effectué sur chaque échantillon. Il est possible de ne prélever qu'un certain nombre de récipients lorsqu'une procédure validée a été établie afin de garantir que l'identité mentionnée sur l'étiquette de chaque récipient renfermant des matières premières n'est jamais incorrecte.
3. Cette validation doit notamment tenir compte des éléments suivants :
 - la nature et le statut du fabricant et du fournisseur et leur connaissance des bonnes pratiques de fabrication de l'industrie pharmaceutique,
 - le système d'assurance de la qualité du fabricant des matières premières,
 - les conditions de production et de contrôle des matières premières,
 - la nature des matières premières et des médicaments auxquels elles sont destinées.

Dans ces conditions, il est possible qu'une procédure validée dispensant de l'essai d'identification sur chaque récipient puisse être admise pour :

- des matières premières provenant d'un fabricant ou d'une usine ne produisant qu'un seul produit,
- des matières premières provenant directement d'un fabricant ou livrées dans un récipient scellé par le fabricant, à condition que l'expérience montre sa fiabilité et que l'acheteur (le fabricant du médicament) ou un organisme officiellement agréé procède régulièrement à des audits du système d'assurance de la qualité du fabricant.

Il est peu probable qu'une procédure puisse être validée d'une manière satisfaisante pour :

- des matières premières fournies par un intermédiaire (par exemple un courtier) et dont le fabricant est inconnu ou ne subit pas d'audits,
 - des matières premières destinées à des produits à usage parentéral.
4. La qualité d'un lot de matières premières peut être évaluée grâce au prélèvement et à l'analyse d'un échantillon représentatif. Les échantillons utilisés pour les essais d'identification peuvent être employés à cet effet. Le nombre d'échantillons prélevés pour la préparation d'un échantillon représentatif doit être défini statistiquement et mentionné dans un plan d'échantillonnage. Le nombre d'échantillons individuels pouvant être mélangés pour former un échantillon moyen doit également être défini en tenant compte de la nature de la matière première, du fournisseur et de l'homogénéité de l'échantillon moyen.

ARTICLES DE CONDITIONNEMENT

5. Le plan d'échantillonnage des articles de conditionnement doit notamment tenir compte des éléments suivants : la quantité reçue, la qualité exigée, la nature du matériel (par exemple, articles de conditionnement primaire ou imprimés), les méthodes de production, ainsi que la connaissance du système d'assurance de la qualité du fabricant de ces articles, fondée sur des audits. Le nombre d'échantillons prélevés doit être défini statistiquement et mentionné dans un plan d'échantillonnage.
-

LD.9. LIQUIDES, CRÈMES ET POMMADES

PRINCIPE

Au cours de leur fabrication, les liquides, crèmes et pommades peuvent s'avérer particulièrement vulnérables aux diverses contaminations, notamment celles d'origine microbienne. Par conséquent, des mesures particulières doivent être prises pour éviter tout type de contamination.

LOCAUX ET MATÉRIEL

1. L'utilisation de systèmes fermés pour la fabrication et le transfert est recommandée en vue de protéger le produit contre les contaminations. Les locaux de production dans lesquels les produits ou les récipients propres non fermés sont exposés à l'air doivent normalement être ventilés avec efficacité à l'aide d'air filtré.
2. Les réservoirs, les récipients, les canalisations et les pompes doivent être conçus et installés de sorte qu'ils puissent être facilement nettoyés et, si nécessaire, désinfectés. En particulier, le matériel doit être conçu de façon à comprendre un minimum de bras morts et d'emplacements où des résidus s'accumulent et contribuent à la prolifération microbienne.
3. L'utilisation de matériel en verre doit être évitée partout où cela est possible. L'acier inoxydable de qualité supérieure est souvent le matériau choisi pour les pièces destinées à entrer en contact avec les produits.

PRODUCTION

4. La qualité chimique et microbiologique de l'eau utilisée pour la production doit être précisée et contrôlée. Il faut éviter, grâce à l'entretien des systèmes d'alimentation en eau, tout risque de prolifération microbienne. Après toute désinfection chimique de ces systèmes, il convient de suivre une procédure de rinçage validée afin de garantir l'élimination de tout agent désinfectant.
5. La qualité des matières livrées en vrac dans des citernes doit être contrôlée avant leur transfert vers des réservoirs de stockage en vrac.
6. Lorsque des matières premières sont acheminées par des conduites, il faut vérifier qu'elles sont effectivement livrées à leur lieu de destination.
7. Les matériaux susceptibles de libérer des fibres ou d'autres contaminants (comme le carton ou les palettes en bois) ne doivent pas pénétrer dans les zones où les produits ou des récipients propres sont exposés à l'air.
8. Il faut veiller à conserver l'homogénéité des mélanges, des suspensions etc..., au cours du remplissage. Les procédés de mélange et de remplissage doivent être validés. Il faut être particulièrement vigilant au début d'un processus de remplissage, après chaque interruption et à la fin du processus afin de garantir le maintien de l'homogénéité.
9. Lorsque le produit fini n'est pas emballé immédiatement, la période maximale de stockage et les conditions de stockage doivent être spécifiées et respectées.

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

PRINCIPE

La fabrication de médicaments pressurisés en aérosol à inhaler présentés dans des récipients munis d'une valve doseuse requiert des dispositions particulières eu égard à la nature même de cette forme pharmaceutique. Elle doit se dérouler dans des conditions garantissant un degré de contamination microbienne et particulaire faible. L'assurance de la qualité des composants de la valve et, dans le cas des suspensions, l'homogénéité du produit est également importante.

GÉNÉRALITÉS

1. Deux méthodes générales de fabrication et de remplissage sont actuellement utilisées :
 - a. le système à deux étapes (remplissage sous pression). Le principe actif est en suspension dans un propulseur à point d'ébullition élevé, la dose est introduite dans le récipient, la valve est sertie et le propulseur à point d'ébullition moins élevé est injecté par le tuyau de la valve afin d'obtenir le produit fini. La suspension du principe actif dans le propulseur est maintenue à basse température pour réduire la perte par évaporation ;
 - b. le système à une étape (remplissage à froid). Le principe actif est mis en suspension dans un mélange de propulseurs et maintenu soit sous haute pression et à basse température, soit sous haute pression ou à basse température. La suspension est introduite directement dans le récipient en une seule opération.

LOCAUX ET MATÉRIEL

2. La fabrication et le remplissage doivent être effectués, dans la mesure du possible, en système fermé.
3. Lorsque les produits ou les accessoires propres sont exposés à l'air, la zone doit être alimentée en air filtré et doit au minimum être conforme aux exigences de la classe d'air D ; son accès doit se faire par des sas.

PRODUCTION ET CONTRÔLE DE LA QUALITÉ

4. Les valves doseuses pour préparations pressurisées en aérosol sont des articles dont la fabrication est plus complexe que celle de la plupart des autres accessoires pharmaceutiques. Les spécifications, l'échantillonnage et les essais doivent être adaptés à cette situation. L'audit du système d'assurance de la qualité chez le fabricant de valves revêt une importance particulière.
5. Tous les fluides (par exemple, les propulseurs liquides ou gazeux) doivent être filtrés en vue de retenir des particules dont la taille est supérieure à 0,2 micron. Il est souhaitable de procéder, si possible, à une nouvelle filtration immédiatement avant le remplissage.
6. Les récipients et les valves doivent être nettoyés selon une procédure validée conforme à la destination du produit pour garantir l'absence de contaminants, qu'ils soient d'origine microbologique ou qu'il s'agisse d'auxiliaires de fabrication (par exemple des lubrifiants). Après le nettoyage, les valves doivent être stockées dans des récipients propres et fermés et des précautions doivent être prises en vue de ne pas introduire de contamination au cours d'une manipulation ultérieure, par exemple lors du prélèvement d'échantillons. Les récipients arrivant au niveau de la chaîne de remplissage doivent soit être propres, soit être nettoyés juste avant le remplissage.

7. Des précautions doivent être prises pour garantir l'homogénéité des suspensions au point de remplissage pendant tout le processus.
 8. Dans le cas d'une fabrication en deux étapes, il est indispensable de faire en sorte que les deux remplissages soient de poids correct en vue d'obtenir la composition désirée. Dans ce but, le contrôle systématique du poids à chaque étape est souvent souhaitable.
 9. Après le remplissage, des contrôles doivent permettre de garantir l'absence de fuite. Tout contrôle de fuite doit être effectué de façon à éviter le développement de contamination microbienne ou la formation d'humidité résiduelle.
-

LD.11. SYSTÈMES INFORMATISÉS

PRINCIPE

L'introduction des systèmes informatisés dans les systèmes de fabrication comprenant le stockage, la distribution et le contrôle de la qualité n'enlève rien à l'obligation d'appliquer les principes figurant dans le guide. Lorsqu'un système informatisé remplace une opération manuelle, il ne faut pas que la qualité du produit ou l'assurance de la qualité en soit affectée. Il faut tenir compte du risque de perdre certains aspects du système précédent en réduisant l'implication des opérateurs.

PERSONNEL

1. Il est essentiel de veiller à ce qu'il y ait une coopération étroite entre le personnel occupant les postes clés et le personnel chargé des systèmes informatisés. Les personnes assumant des responsabilités doivent recevoir une formation appropriée en vue de la gestion et de l'utilisation de systèmes informatisés dans leur domaine de responsabilité. Cela devrait garantir que la compétence appropriée est disponible et mise à profit pour fournir toute assistance dans le domaine de la conception, de la validation, de l'installation et du fonctionnement des systèmes informatisés.

VALIDATION

2. Le degré de validation nécessaire dépend d'un certain nombre de facteurs et notamment de l'usage auquel le système va être destiné, de sa nature prospective ou rétrospective et de l'introduction ou non de nouveaux éléments. La validation doit être considérée comme une partie de l'ensemble du cycle de vie d'un système informatique. Ce cycle comprend plusieurs étapes qui sont la planification, la spécification, la programmation, les essais, la réception, la documentation, l'exploitation, le contrôle et les modifications.

SYSTÈME

3. Le matériel doit être installé dans un cadre approprié de sorte que des facteurs extérieurs ne puissent causer des interférences.
4. Une description écrite et détaillée du système doit être établie (éventuellement avec des diagrammes) et mise à jour régulièrement. Les principes, les objectifs, les mesures de sécurité et la portée du système, ainsi que les principales caractéristiques du fonctionnement de l'ordinateur et de son interaction avec d'autres systèmes et procédures devront être décrits.
5. Le logiciel est un composant primordial de tout système informatisé. L'utilisateur du logiciel doit prendre toutes les mesures qui peuvent être raisonnablement requises pour s'assurer que le logiciel a été produit conformément à un système d'assurance de la qualité.
6. Le cas échéant, le système doit comprendre des contrôles automatiques de la saisie et du traitement exacts des données.
7. Avant sa mise en service, tout système informatisé doit être minutieusement contrôlé et jugé capable d'atteindre les objectifs fixés. S'il doit remplacer un système manuel, les deux doivent fonctionner en parallèle pendant un certain temps dans le cadre de la procédure d'essai et de validation.
8. Les données ne doivent être introduites ou modifiées que par des personnes autorisées. Afin d'éviter l'introduction non autorisée de données, les moyens les plus appropriés comprennent l'usage d'une clé, d'une carte d'accès ou d'un code personnel ou encore la limite d'accès aux terminaux. Il faut prévoir une procédure pour l'octroi, le retrait et le changement de l'autorisation d'introduire et de modifier les données, y compris pour la modification des mots de passe personnels. Il convient d'envisager des

systèmes permettant l'enregistrement des tentatives d'accès de personnes non autorisées.

9. Lorsque les données importantes sont introduites manuellement (par exemple, le poids et le numéro du lot d'un ingrédient au cours d'une préparation), il est nécessaire de prévoir un contrôle supplémentaire pour vérifier l'exactitude de ce qui est enregistré. Ce contrôle peut être effectué par un deuxième opérateur ou par des moyens électroniques validés.
10. Le système doit enregistrer l'identité des opérateurs qui introduisent ou confirment des données importantes. L'autorisation de modifier les données introduites doit être réservée à des personnes désignées nommément. Toute modification de données importantes doit être autorisée et enregistrée, avec le motif du changement. Il convient d'envisager le système capable de produire un enregistrement complet de toutes les entrées et modifications (« succession d'audits » ou « piste pour audits »).
11. Toute modification d'un système ou programme informatisé doit être réalisée conformément à une procédure définie prévoyant des dispositions relatives à la validation, au contrôle, à l'autorisation et à la mise en œuvre de la modification. Cette modification ne peut être exécutée qu'avec l'autorisation de la personne responsable de la partie du système concernée et doit être enregistrée. Toute modification importante doit être validée.
12. En vue d'un audit sur la qualité, il doit être possible d'obtenir des sorties en clair de données stockées électroniquement.
13. Les données doivent être protégées par des moyens physiques, ou électroniques contre les dommages accidentels ou volontaires et ce conformément au point 4.9. du guide. Les données stockées doivent être contrôlées en vue de garantir leur accessibilité, leur stabilité et leur précision. Si des modifications de l'équipement informatique ou des programmes sont proposées, les contrôles susmentionnés doivent être effectués à une fréquence appropriée au support du stockage de l'information.
14. Les données doivent être protégées par des opérations de sauvegarde effectuées à intervalles réguliers. Les données sauvegardées doivent être stockées aussi longtemps que cela est nécessaire dans des emplacements séparés et sûrs.
15. Il convient de prévoir des mesures de remplacement adéquates permettant le fonctionnement des systèmes qui doivent être mis en œuvre en cas de panne. Le temps nécessaire à la mise en place des mesures de remplacement doit être en rapport avec le degré d'urgence. A titre d'exemple, les données nécessaires aux rappels doivent être disponibles rapidement.
16. Les procédures à suivre en cas de défaillances ou d'arrêts doivent être définies et validées. Toutes les défaillances et les mesures prises pour y remédier doivent être enregistrées.
17. Une procédure doit être établie pour l'enregistrement et l'analyse des erreurs et pour leur correction.
18. Lorsqu'il est fait appel à une entreprise extérieure pour une prestation de service dans le domaine de l'informatique, il faut prévoir un accord formel précisant clairement les responsabilités de ce contractant (cf. chapitre 7).
19. Lorsque la libération des lots en vue de la vente ou de la distribution est effectuée au moyen d'un système informatisé, ce système devra être programmé de sorte que seul le pharmacien responsable ou le pharmacien qu'il a autorisé à le faire puisse libérer ces lots. L'identité de la personne qui a libéré ces lots doit être clairement relevée et enregistrée.

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

Note : le titulaire ou le demandeur d'une autorisation de mise sur le marché d'un médicament dont la fabrication comprend une opération d'irradiation doit se référer à la note explicative préparée par le Comité des spécialités pharmaceutiques sur l'utilisation des rayonnements ionisants dans la fabrication des médicaments.

INTRODUCTION

L'utilisation de rayonnements ionisants au cours de la fabrication peut avoir diverses fins, notamment la réduction de la contamination microbienne, la stérilisation des matières premières, des articles de conditionnement ou des médicaments et le traitement des produits sanguins.

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

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

(i) traitement par lots : le produit est disposé à des emplacements fixés autour de la source de rayonnement et ne peut-être chargé ou déchargé tant que celle-ci est active ;

(ii) traitement en continu : un système automatique achemine les produits dans la cellule d'irradiation, puis les fait passer devant la source de rayonnement active selon une trajectoire définie et à une vitesse appropriée avant de les entraîner hors de la cellule.

Irradiation par faisceau électronique ; un convoyeur fait passer le produit devant un faisceau continu ou pulsé d'électrons d'énergie élevée (rayons bêta) qui balaie le produit sur son parcours dans un mouvement de va-et-vient.

RESPONSABILITÉS

1. Le traitement par irradiation peut être exécuté par le fabricant "pharmaceutique" ou en sous-traitance par l'exploitant d'une installation d'irradiation (sous-traitant) ; ils doivent l'un comme l'autre être titulaires d'une autorisation de fabrication appropriée.
2. Le fabricant "pharmaceutique" est responsable de la qualité du produit y compris de la réalisation de l'objectif de l'irradiation. L'exploitant de l'installation d'irradiation travaillant en sous-traitance doit garantir que le conteneur pour irradiation (c'est-à-dire le conditionnement extérieur dans lequel les médicaments sont groupés pour l'irradiation) reçoit la dose requise par le fabricant "pharmaceutique".
3. La dose requise et notamment la justification des limites doit être mentionnée dans l'autorisation de mise sur le marché du produit.

DOSIMÉTRIE

4. La dosimétrie se définit comme la mesure de la dose absorbée à l'aide de dosimètres. La compréhension et l'utilisation correcte de cette technique sont essentielles pour la validation, les essais de mise en service et le contrôle de ce procédé.
5. L'étalonnage de chaque lot de dosimètres de routine doit être conforme à une norme nationale ou internationale. La période de validité de l'étalonnage doit être indiquée, justifiée et respectée.
6. Il convient normalement d'utiliser le même instrument pour établir la courbe d'étalonnage des dosimètres de routine et pour mesurer la modification de leur capacité d'absorption après l'irradiation. Si un instrument différent est utilisé, la capacité d'absorption absolue doit être établie pour chaque appareil.

7. Selon le type de dosimètre utilisé, il faut tenir compte des éventuelles causes d'inexactitudes, notamment la modification de la teneur en humidité, le temps écoulé entre l'irradiation et la mesure et le taux d'irradiation.
8. La longueur d'onde de l'instrument utilisé pour mesurer la modification de la capacité d'absorption des dosimètres et l'appareil servant à mesurer leur épaisseur doivent être soumis à des contrôles d'étalonnage réguliers, à des intervalles établis selon des critères de stabilité, d'objectif et d'usage.

VALIDATION DU PROCÉDÉ

9. La validation est l'établissement de la preuve qu'un procédé, dans ce cas la délivrance au produit de la dose absorbée souhaitée, permet d'atteindre le résultat escompté. Les conditions de validation sont données avec plus de détail dans la note explicative sur "l'utilisation des rayonnements ionisants dans la fabrication des médicaments".
10. La validation doit comporter la détermination de la répartition de la dose absorbée à l'intérieur du conteneur pour irradiation pour une configuration définie du médicament contenu.
11. La description d'un procédé d'irradiation doit au moins inclure les éléments suivants :
 - h) la description de l'emballage du produit ;
 - i) la disposition du produit dans le conteneur pour irradiation. Lorsqu'un conteneur pour irradiation contient différents produits, il convient de veiller tout particulièrement à ce qu'un produit dense ne reçoive pas une dose trop faible ou qu'il ne masque pas d'autres produits. Lorsqu'il y a différents produits dans le conteneur, leur disposition doit être précisée et validée;
 - j) la disposition des conteneurs pour irradiation autour de la source (traitements par lots) ou le circuit parcouru à travers la cellule (mode continu) ;
 - k) les limites maximales et minimales de la dose absorbée par le produit (et la dosimétrie de routine associée) ;
 - l) 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 ;
 - m) les autres paramètres intervenant dans le procédé notamment le débit de dose, le temps maximal d'exposition, le nombre d'expositions etc...

Lorsque l'irradiation est effectuée en sous-traitance, le contrat doit au moins inclure les points e) et f) de la description du procédé d'irradiation.

ESSAI DE MISE EN SERVICE DE L'INSTALLATION

Généralités

12. L'essai de mise en service est l'opération qui consiste à prouver, pièces justificatives à l'appui, que l'installation d'irradiation fonctionne de manière infaillible dans les limites prédéterminées lorsqu'elle est exploitée conformément à la description du procédé. Dans le cadre de la présente ligne directrice, les limites prédéterminées sont les doses maximales et minimales d'absorption prévues pour le conteneur pour irradiation. Les paramètres de l'installation ne doivent pas pouvoir varier à l'insu de l'exploitant au point que la dose administrée au récipient dépasse les limites fixées.
13. L'essai de mise en service doit porter sur les éléments suivants :
 - a) conception ;

- b) répartition de la dose ;
- c) documentation ;
- d) exigence d'un nouvel essai de mise en service.

Irradiateurs gamma

Conception

14. La dose absorbée par une partie donnée du conteneur pour irradiation, quelle que soit sa position spécifique dans l'irradiateur, dépend essentiellement des facteurs suivants :
- a) l'activité et la configuration de la source ;
 - b) la distance entre la source et le conteneur ;
 - c) la durée d'irradiation contrôlée grâce au réglage de la minuterie ou à la vitesse du convoyeurs ;
 - d) la composition et la densité des matériaux, y compris d'autres produits, situés entre la source et la partie donnée du récipient qui a reçu la dose.
15. La dose absorbée totale dépend en outre du passage des récipients à travers un irradiateur en continu ou de leur arrangement dans un irradiateur par lots ainsi que du nombre de cycles d'exposition.
16. Dans le cas d'un irradiateur en continu comprenant une voie de passage déterminée ou d'un irradiateur par lots dont l'arrangement des lots, l'intensité de la source et le type de produit sont définis, le paramètre d'installation essentiel contrôlé par l'exploitant est soit la vitesse du convoyeur soit le réglage de la minuterie.

Répartition de la dose

17. Pour déterminer la répartition de la dose, des récipients d'irradiation remplis de produits fictifs ou d'un produit représentatif de densité homogène doivent être introduits dans l'irradiateur. Des dosimètres doivent être placés dans au minimum trois conteneurs pour irradiation chargés qui cheminent à travers l'irradiateur et sont entourés de conteneurs semblables ou de produits fictifs. Si le produit n'est pas conditionné sous une forme homogène, les dosimètres doivent être placés dans un plus grand nombre de conteneurs.
18. La position des dosimètres dépend de la taille du récipient d'irradiation. Par exemple, pour les récipients mesurant jusqu'à 1m x 1m x 0,5m, il peut être approprié de disposer les dosimètres dans le récipient et sur ses surfaces externes selon une grille en trois dimensions et à intervalles de 20 cm. Si les positions escomptées de dose minimale et de dose maximale sont connues grâce à la détermination antérieure des caractéristiques de l'irradiateur, il est possible de ne pas disposer de dosimètres à certains endroits exposés à une dose moyenne, mais de les répartir aux endroits exposés à une dose extrême de façon à y constituer une grille à intervalles de 10 cm.
19. Les résultats de cette procédure permettront de connaître les doses minimales et maximales absorbées par le produit et par la surface du récipient pour des paramètres d'installation, une densité de produit et un schéma de changement donnés.
20. Pour une répartition parfaite de la dose, il convient d'utiliser des dosimètres de référence en raison de leur plus grande précision. Les dosimètres de routine sont autorisés mais il est conseillé de placer des dosimètres de référence à proximité, aux endroits escomptés de dose maximale et de dose minimale ainsi que dans chaque conteneur pour irradiation, aux points où s'effectue le contrôle de routine. Les valeurs de doses observées s'accompagnent d'une incertitude aléatoire qui peut être estimée d'après les variations des mesures obtenues.

21. La dose observée minimale, mesurée par des dosimètres de routine et indispensable pour garantir que tous les conteneurs pour irradiation reçoivent la dose minimale requise, doit être établie en tenant compte de la variabilité aléatoire des dosimètres de routine utilisés.
22. Les paramètres de l'irradiateur doivent rester constants et être contrôlés et enregistrés au cours du contrôle de la répartition de la dose. Les enregistrements et les résultats de la dosimétrie ainsi que tous les autres relevés effectués doivent être conservés.

Irradiateurs par faisceau électronique

Conception

23. La dose absorbée par une partie donnée d'un produit irradié dépend essentiellement des facteurs suivants :
 - g) les caractéristiques du faisceau, à savoir : énergie des électrons, courant moyen de faisceau, étendue et uniformité du balayage ;
 - h) la vitesse du convoyeur ;
 - i) la composition et la densité du produit ;
 - j) la composition, la densité et l'épaisseur des matériaux placés entre la fenêtre de sortie et la partie donnée du produit .
 - k) la distance qui sépare la fenêtre de sortie du récipient.
24. Les principaux paramètres contrôlés par l'exploitant sont les caractéristiques du faisceau et la vitesse du convoyeur.

Contrôle de la répartition de la dose

25. Pour le contrôle de la répartition de la dose, des dosimètres doivent être placés parmi des couches de feuilles absorbantes homogènes constituant un produit fictif, ou parmi des couches de produits représentatifs de densité uniforme, de sorte qu'au moins dix mesures puissent être effectuées à des points de portée maximale des électrons. Il importe également de se référer aux paragraphes 18 à 21 de cette ligne directrice.
26. Les paramètres de l'irradiateur doivent rester constants, être contrôlés et enregistrés au cours de la répartition de la dose. Les enregistrements ainsi que les résultats de la dosimétrie et tous les autres relevés effectués doivent être conservés.

Nouvel essai de mise en service

27. Il doit être procédé à un nouvel essai de mise en service lorsqu'une modification apportée à l'irradiateur risque d'avoir une incidence sur la répartition de la dose reçue par le conteneur pour irradiation (par exemple le remplacement des barres de combustible). L'ampleur du nouvel essai dépend de l'importance de la modification survenue dans l'irradiateur ou de la charge effective. En cas de doute, il faut procéder à un nouvel essai de mise en service.

LOCAUX

28. Les locaux doivent être conçus et exploités de façon à isoler les récipients irradiés de ceux qui ne le sont pas afin d'éviter une contamination croisée. Lorsque les produits manipulés sont renfermés dans des conteneurs pour irradiation clos, les produits pharmaceutiques ne doivent pas nécessairement être isolés des autres s'il n'y a aucun risque que les premiers soient contaminés par les seconds.

Toute éventuelle contamination des produits par des radio nucléides émanant de la source doit être exclue.

TRAITEMENT

29. Les récipients d'irradiations doivent être conditionnés conformément au(x) schéma(s) de chargement indiqué(s) et établi(s) lors de la validation.
30. Pendant le déroulement des opérations, la dose de rayonnements absorbée par les récipients doit être contrôlée au moyen de procédures de dosimétrie validées. Le rapport entre cette dose et la dose absorbée par le produit à l'intérieur du conteneur doit avoir été établi au cours de la validation du procédé et de l'essai de mise en service de l'installation.
31. Des détecteurs de rayonnements doivent servir à différencier les conteneurs irradiés des autres. Ils ne doivent pas constituer le seul moyen de différenciation utilisé ni servir à indiquer le bon déroulement des opérations.
32. Des charges mixtes de récipients ne peuvent être traitées dans la cellule d'irradiation que lorsque des essais de mise en service ou d'autres éléments ont montré que la dose de rayonnements absorbée par chaque conteneur ne dépasse pas les limites indiquées.
33. Si la dose de rayonnements requise est administrée par plus d'une exposition ou plus d'un passage à travers l'installation, l'accord de la personne qui exploite le médicament est nécessaire à l'opération doit se dérouler dans un laps de temps prédéterminé. Les interruptions imprévues de l'irradiation doivent être notifiées à la personne qui exploite le médicament si celles-ci prolongent le processus d'irradiation au-delà d'une période préalablement convenue.
34. Les produits non irradiés doivent à tout moment être isolés des produits irradiés. L'utilisation de détecteurs de rayonnements (31.) et la conception correcte des locaux (28.) contribuent notamment à cet objectif.

Irradiateurs gamma

35. En ce qui concerne les modes de traitement en continu, des dosimètres doivent être placés de telle sorte qu'au moins deux d'entre eux soient exposés à tout moment à l'irradiation.
36. Dans les modes de traitement par lots, deux dosimètres doivent au moins être exposés à des emplacements proches du point de dose minimale.
37. Dans les modes de traitement en continu, il faut indiquer la position correcte de la source et un dispositif de verrouillage doit être placé entre la position de la source et le mécanisme du convoyeur. La vitesse du convoyeur doit être continuellement contrôlée et enregistrée.
38. Dans les modes de traitement par lots, des déplacements de la source et les temps d'exposition doivent être contrôlés et enregistrés pour chaque lot.
39. Pour une dose spécifique voulue, le réglage de la minuterie ou de la vitesse du convoyeur doivent pouvoir s'adapter à une décroissance ou à une croissance de la source. La période de validité de ce réglage ou de cette vitesse doit être enregistrée et respectée.

Irradiateurs par faisceau électronique

40. Un dosimètre doit être placé sur chaque conteneur.
41. Il convient d'établir un relevé du courant moyen de faisceau, de l'énergie des électrons, de la largeur du balayage et de la vitesse du convoyeur. Hormis cette dernière, lesdites variables doivent être contrôlées dans le cadre de limites précises établies au cours de l'essai de mise en service car elles risquent de subir des modifications instantanées.

DOCUMENTATION

42. Les quantités des produits reçus, irradiés et expédiés doivent concorder entre elles et correspondre aux documents qui les accompagnent. Toute erreur doit être rapportée et comprise.
43. L'exploitant de l'installation d'irradiation doit certifier par écrit la gamme des doses reçues par chaque récipient d'irradiation faisant partie d'un lot ou d'une livraison.
44. Des dossiers relatifs au traitement et au contrôle de chaque lot d'irradiation doivent être vérifiés et signés par un responsable désigné puis conservés. L'exploitant de l'installation et la personne qui exploite le médicament doivent convenir de la méthode et du lieu de conservation de ces documents.
45. La documentation relative à la validation et aux essais de mise en service de l'installation doit être conservée pendant un an au-delà de la date de péremption et au moins cinq ans après la libération du dernier produit traité par l'installation.

CONTRÔLE MICROBIOLOGIQUE

46. Le contrôle microbiologique doit être assuré sous la responsabilité du fabricant "pharmaceutique". Il peut inclure un contrôle de l'environnement dans lequel le produit est fabriqué et un contrôle du produit préalable à l'irradiation comme indiqué dans l'autorisation de mise sur le marché.
-

LD.13. FABRICATION DES MEDICAMENTS EXPERIMENTAUX

PRINCIPE

Les médicaments expérimentaux sont fabriqués selon les bonnes pratiques de fabrication. Il convient également de tenir compte des autres recommandations publiées par la Commission européenne qui s'appliquent selon le niveau de développement du produit. Les procédures mises en place sont flexibles, afin de permettre des modifications, dans la mesure où les connaissances sur les procédés sont susceptibles d'évoluer ; ces procédures sont également adaptées au niveau de développement du produit.

Les personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales peuvent courir un risque supplémentaire par rapport aux patients traités avec des médicaments déjà mis sur le marché. L'application des bonnes pratiques de fabrication à la production des médicaments expérimentaux est donc destinée à garantir d'une part que les personnes qui se prêtent à la recherche ne sont pas mises en danger, et d'autre part que les résultats de la recherche biomédicale ne sont pas affectés par des conditions de fabrication non satisfaisantes ayant un impact sur la sécurité, la qualité ou l'efficacité. De la même façon, ces bonnes pratiques de fabrication visent à garantir l'homogénéité des divers lots d'un même médicament expérimental utilisé dans le cadre d'une recherche biomédicale ou dans le cadre de plusieurs recherches biomédicales différentes ; ces bonnes pratiques de fabrication sont également utilisées pour documenter et justifier de façon adéquate toutes modifications apportées au médicament expérimental lors de son développement.

La fabrication de médicaments expérimentaux représente un niveau de complexité supplémentaire par rapport à celle des produits déjà mis sur le marché, en raison du manque d'habitude existant en matière de production, de la diversité de conception des recherches biomédicales, des modes de conditionnements correspondants et souvent de la nécessité de recourir aux procédures de randomisation et de mise en insu, ainsi que du risque accru de contamination croisée et de mélange de produits. De plus, les connaissances relatives à l'activité et la toxicité du produit peuvent être incomplètes et la validation de tous les procédés peut présenter des lacunes. Il est par ailleurs aussi possible d'utiliser des médicaments déjà commercialisés et ayant subi un reconditionnement ou ayant été modifiés de quelque façon que ce soit dans le cadre de ces recherches.

Face à toutes ces difficultés, une parfaite compréhension et une formation adaptée à l'application des bonnes pratiques de fabrication à la production des médicaments expérimentaux est donc indispensable pour le personnel. Il convient également de veiller à une étroite collaboration avec le promoteur de la recherche qui est responsable de tous les aspects de la recherche biomédicale, et notamment de la qualité des médicaments expérimentaux.

La complexité croissante des opérations de fabrication exige un système de la qualité extrêmement efficace.

La présente ligne directrice fournit également des indications sur les commandes, l'expédition et les retours de médicaments expérimentaux, en complément de celles mentionnées dans les bonnes pratiques cliniques prévues à l'article L. 1121-3 du code de la santé publique.

NOTES :

Médicaments non expérimentaux¹

Des produits répondant à la définition du médicament, autres que le médicament expérimental peuvent être fournis aux personnes qui se prêtent à une recherche biomédicale. De tels produits peuvent être fournis comme médicaments associés ou comme médicaments de secours pour des raisons préventives, diagnostiques ou thérapeutiques et/ou peuvent être nécessaires afin de garantir une prise en charge médicale adaptée de la personne qui se prête à la recherche. Il est possible également que ces produits soient utilisés conformément au protocole afin d'obtenir une réponse physiologique. Ces produits ne répondent pas à la définition des médicaments expérimentaux et peuvent être fournis par le promoteur ou sur le lieu de recherches. Le promoteur veille à ce que ces produits soient conformes à la demande d'autorisation d'essai clinique et qu'ils présentent une qualité appropriée aux objectifs de la recherche, en tenant compte de l'origine des produits, qu'ils soient ou non soumis à une autorisation de mise sur le marché et qu'ils aient ou non fait l'objet d'un reconditionnement. Le pharmacien responsable en France ou la personne qualifiée dans un Etat membre de la Communauté européenne (CE) ou dans un Etat partie à l'accord sur l'Espace économique européen (EEE) peut être sollicité pour veiller au respect de ces exigences.

Autorisation de fabrication et reconstitution

L'autorisation prévue à l'article L. 5124-3 du code de la santé publique transposant l'article 13.1 de la directive 2001/20/CE est exigée tant pour la fabrication totale ou partielle de médicaments expérimentaux que pour les opérations de division, de conditionnement ou de présentation, conformément à l'article 9.1 de la directive 2005/28/CE. Cette autorisation n'est toutefois pas requise pour la reconstitution préalable à l'utilisation lorsque cette opérations est effectuée dans des établissements de santé ou des établissements médico-sociaux, publics ou privés, par les pharmaciens ou par d'autres personnes légalement autorisées dans ces établissements à effectuer cette opération et si les médicaments expérimentaux sont destinés à être utilisés exclusivement dans ces institutions, conformément à l'article 9.2 de la directive 2005/28/CE.

Dans le cadre de cette disposition, on entend par reconstitution une simple opération :

- de dissolution ou de dispersion du médicament expérimental en vue de l'administration du produit à la personne qui se prête à la recherche,
- ou, de dilution ou de mélange du ou des médicament(s) expérimental(aux) avec d'autre(s) substance(s) utilisées comme excipient dans le but de l' (les) administrer.

La reconstitution n'est pas le mélange de plusieurs composants, dont le principe actif, dans le but de fabriquer le médicament expérimental.

On ne peut parler de reconstitution que pour un produit qui est déjà un médicament expérimental.

L'opération de reconstitution est effectuée de manière la plus rapprochée possible de l'administration.

¹ Pour plus d'informations, se reporter aux indications sur les médicaments expérimentaux et autres médicaments utilisés au cours des essais cliniques publiées par la Commission européenne.

Cette opération doit être décrite dans le dossier de demande d'autorisation de l'essai ou dans le dossier du médicament expérimental et dans le protocole de la recherche, ou tout document associé, disponible sur le lieu de recherches.

GESTION DE LA QUALITÉ

1. Le système d'assurance de la qualité conçu, mis en place et contrôlé par le fabricant ou l'importateur est décrit dans des procédures écrites mises à la disposition du promoteur et tient compte des bonnes pratiques de fabrication applicables aux médicaments expérimentaux.
2. Les spécifications du médicament et les instructions de fabrication sont susceptibles d'être modifiées lors du développement du produit mais il convient de veiller à un contrôle et à une traçabilité stricte de ces modifications.

PERSONNEL

3. Toutes les personnes impliquées dans la fabrication de médicaments expérimentaux sont correctement formées aux exigences spécifiques propres à ce type de produits. Même dans les cas où le personnel impliqué est en petit nombre, il doit y avoir, pour chaque lot, des personnes distinctes responsables de la production et du contrôle de la qualité.
4. Le pharmacien responsable veille en particulier à ce que des systèmes soient mis en place pour garantir le respect des exigences énoncées dans la présente ligne directrice et a par conséquent des connaissances approfondies du développement pharmaceutique et des procédures relatives aux essais cliniques. Des indications concernant la libération des médicaments expérimentaux par le pharmacien responsable en France ou par la personne qualifiée dans un Etat membre de la Communauté européenne ou dans un Etat partie à l'accord sur l'EEE sont prévues aux points 38 à 41.

LOCAUX ET MATERIEL.

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

DOCUMENTATION

Spécifications et instructions

6. Les spécifications (relatives aux matières premières, aux articles de conditionnement primaire, aux produits intermédiaires, aux produits vrac et aux produits finis), les formules de fabrication, les instructions de production et de conditionnement doivent être aussi complètes que possible compte tenu du dernier état des connaissances. Ces spécifications doivent être périodiquement réévaluées au cours du développement du produit et actualisées si nécessaire. Chaque nouvelle version doit tenir compte des données les plus récentes, de la technologie actuellement disponible, des exigences réglementaires et de celles de la pharmacopée, et doit faire référence à la version précédente afin de permettre la traçabilité de ce document. Toute modification doit être apportée conformément à une procédure écrite, qui doit prendre en compte toutes les conséquences de cette modification sur le plan de la qualité du produit notamment la stabilité et la bioéquivalence.

7. Les raisons de ces modifications doivent être enregistrées et les conséquences que pourraient avoir de telles modifications sur la qualité des produits et sur tout essai clinique en cours doivent être étudiées et documentées².

Commande

8. La commande peut concerner la production et/ou le conditionnement d'un certain nombre d'unités et/ou leur expédition et doit être passée au fabricant par le promoteur ou par une personne agissant pour son compte. Cette commande doit être formulée par écrit (bien qu'elle puisse être transmise par des moyens électroniques), et doit être suffisamment précise pour éviter toute ambiguïté. Elle doit être autorisée par le promoteur ou par une personne dûment mandatée par lui et doit faire référence au dossier de spécification du médicament et au protocole de la recherche biomédicale correspondant le cas échéant.

Dossier de spécification du médicament

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

- les spécifications et méthodes analytiques pour les matières premières, les articles de conditionnement, les produits intermédiaires, les produits vrac et les produits finis ;
- les méthodes de fabrication ;
- les contrôles en cours et leurs méthodes ;
- un exemplaire d'étiquette approuvée ;
- les protocoles des recherches biomédicales concernés et les codes de randomisation, le cas échéant ;
- les contrats de sous-traitance correspondants avec les donneurs d'ordre, le cas échéant ;
- les données de stabilité ;
- les conditions de stockage et d'expédition.

La liste énumérée ci-dessus n'est ni limitative ni exhaustive. Son contenu pourra varier en fonction du produit et de son niveau de développement. Ces informations doivent constituer une base permettant d'évaluer si le lot de produit répond aux conditions de certification et de libération en France par le pharmacien responsable. Le pharmacien responsable doit donc pouvoir disposer de ces informations. Lorsque différentes étapes de fabrication sont menées sur différents sites sous la responsabilité de différents pharmaciens responsables en France ou personnes qualifiées dans un Etat membre de la Communauté européenne ou dans un Etat partie à l'accord sur l'EEE, il est possible de conserver des dossiers séparés limités aux informations relatives aux activités réalisées sur chaque site.

Formules de fabrication et instructions de fabrication

10. Pour chaque opération de fabrication ou d'approvisionnement, il existe des instructions écrites ainsi que des enregistrements écrits, clairs et adéquats. Si une

² Des indications concernant les changements nécessitant une demande de modification substantielle du dossier du médicament expérimental soumis à l'autorité compétente sont précisées dans la ligne directrice concernant les Exigences relatives à la documentation de la qualité chimique et pharmaceutique des médicaments expérimentaux utilisés dans les essais cliniques, adoptée par le comité des médicaments à usage humain et publiée par l'Agence européenne des médicaments.

opération n'est pas destinée à être répétée, il n'est pas nécessaire d'établir une formule maître et des instructions de fabrication. Les dossiers sont tout particulièrement importants pour la préparation de la version finale des documents à utiliser dans le cadre de la fabrication de routine une fois que l'autorisation de mise sur le marché est accordée.

11. Les informations figurant dans le dossier de spécification du médicament doivent être utilisées pour rédiger les instructions écrites détaillées relatives à la production, au conditionnement, au contrôle de la qualité et aux conditions de stockage et d'expédition.

Instructions de conditionnement

12. Les médicaments expérimentaux sont en général conditionnés individuellement pour chaque personne qui se prête à la recherche biomédicale. Le nombre d'unités à conditionner doit être spécifié avant le début des opérations de conditionnement ; il doit tenir compte du nombre d'unités nécessaires à la réalisation des contrôles de la qualité et du nombre d'échantillons à conserver. Un bilan comparatif doit être établi pour s'assurer que les bonnes quantités de produits ont été utilisées à chaque étape des opérations.

Dossiers de production, de contrôle de la qualité et de conditionnement de lot

13. Les dossiers de lot doivent être suffisamment détaillés pour permettre de reconstituer avec précision l'ordre de déroulement des opérations. Toutes les remarques pertinentes permettant d'améliorer la connaissance du produit, de perfectionner les opérations de fabrication et justifiant les procédures utilisées ainsi que toutes modifications apportées, doivent figurer dans ces dossiers.
14. Les dossiers de fabrication des lots doivent être conservés au moins pendant cinq ans après la fin ou l'arrêt anticipé du dernier essai clinique durant lequel le lot a été utilisé.

PRODUCTION

Articles de conditionnement

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

Opérations de fabrication

16. Pendant la phase de développement, il convient d'identifier les paramètres critiques et les contrôles en cours de fabrication qui permettent de maîtriser les processus. Il est généralement possible de déduire de l'expérience acquise avec des produits analogues des paramètres transitoires de production et des contrôles en cours de fabrication provisoires. Le personnel au poste clé doit faire preuve d'une grande vigilance pour formuler les instructions nécessaires et les adapter en permanence à l'expérience acquise lors de la production. Les paramètres identifiés et contrôlés sont justifiés en s'appuyant sur les connaissances disponibles au moment considéré.
17. Le procédé de fabrication est validé dans son intégralité dans la mesure où cela est nécessaire, en prenant en compte le stade de la mise au point du produit. A minima, les étapes critiques du procédé sont validées. Toutes les étapes de la conception et de la mise au point du procédé de fabrication sont intégralement documentées. Les procédés de production des médicaments expérimentaux ne sont pas toujours validés de façon aussi étendue que dans la production de routine, les locaux et le matériel doivent néanmoins être qualifiés. En ce qui concerne les produits stériles, la validation des procédés de stérilisation répond aux mêmes normes que pour les médicaments déjà pourvus d'une autorisation de mise sur le marché. De même et le cas échéant, l'élimination, l'inactivation des virus et d'autres impuretés d'origine biologique est

démontrée afin de garantir la sécurité des produits issus des biotechnologies, en suivant les principes et techniques scientifiques définis dans les instructions disponibles dans ce domaine.

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

Principes applicables au médicament utilisé comme référence

19. Si un médicament doit subir des modifications, des données sont disponibles (par exemple, stabilité, dissolution comparative, biodisponibilité) pour prouver que ces modifications n'altèrent pas de manière significative les caractéristiques initiales de qualité du médicament.
20. La date de péremption indiquée sur le conditionnement d'origine du médicament utilisé comme référence peut ne plus être valable si le produit a été reconditionné dans un conditionnement différent, n'offrant pas une protection équivalente, ou n'étant pas compatible avec le médicament. Il appartient au promoteur, ou à une personne agissant pour son compte, de déterminer, en fonction de la nature du produit, les caractéristiques du conditionnement, les conditions de stockage auxquelles le produit peut être soumis et la date limite d'utilisation adéquate. Cette date fait l'objet d'une justification et n'est pas postérieure à la date de péremption indiquée sur le conditionnement d'origine. La date de péremption est compatible avec la durée de la recherche biomédicale.

Opérations de mise en insu

Un soin particulier est apporté à la manipulation des produits durant et après toute opération de la mise en insu.

21. A l'occasion de la mise en insu des produits, des systèmes sont mis en place afin de garantir que cette procédure est assurée et maintenue, tout en permettant, si nécessaire, leur identification et l'identification de leurs numéros de lots avant l'opération de mise en insu. Il convient également de prévoir un système d'identification rapide du produit en cas d'urgence.

La libération des médicaments mis en insu s'accompagne notamment d'une vérification en bonne et due forme de la similitude d'aspect et de toute autre caractéristique requise des différents médicaments comparés.

Code de randomisation

22. Des procédures décrivent les modes d'obtention, de sécurisation, de diffusion, d'utilisation et de conservation de tout code de randomisation utilisé pour le conditionnement des médicaments expérimentaux ainsi que le système de levée de l'insu. Il convient de conserver les enregistrements correspondants.

Conditionnement

23. Lors du conditionnement des médicaments expérimentaux, il peut être nécessaire de manipuler en même temps différents produits sur la même ligne de conditionnement. Le risque de confusion, d'erreur ou de contamination croisée est minimisé par l'utilisation de procédures appropriées, d'équipements adaptés et par une formation appropriée du personnel.

24. Le conditionnement et l'étiquetage des médicaments expérimentaux sont probablement plus complexes et sont susceptibles de donner lieu à davantage d'erreurs (également plus difficiles à détecter) que pour des produits commercialisés, en particulier lorsque des produits mis en insu de même apparence sont utilisés. Les précautions contre les erreurs d'étiquetage telles que le bilan comparatif des étiquettes, le vide de ligne et les contrôles en cours effectués par du personnel formé à cet effet sont renforcées en conséquence.
25. Le conditionnement permet la conservation du médicament expérimental en bon état pendant le transport et le stockage aux points de destination intermédiaires. Toute ouverture ou altération intempestive du conditionnement extérieur au cours du transport devrait être facilement décelable.

Etiquetage

Les points 26 à 30 exposés ci-dessous sont résumés dans le tableau 1.

26. L'étiquetage garantit la protection de la personne qui se prête à la recherche et la traçabilité du produit, permet l'identification du produit et de la recherche, et facilite l'usage adéquat du médicament expérimental. Les informations suivantes figurent sur l'étiquetage des médicaments expérimentaux, à moins qu'il y ait un motif à l'absence de l'une ou l'autre d'entre elles, par exemple le recours à un système de randomisation électronique centralisé :
- a) Nom, adresse et numéro de téléphone du promoteur, de l'organisme prestataire de service ou de l'investigateur (c'est à dire le contact principal pour les informations sur le produit, la recherche biomédicale et la levée de l'insu en cas d'urgence) ;
 - b) Forme pharmaceutique, voie d'administration, nombre d'unités de prise ainsi que le nom ou l'identification du produit et son dosage dans le cas d'une recherche conduite en ouvert ;
 - c) Numéro de lot et/ou de code permettant d'identifier le contenu et l'opération de conditionnement ;
 - d) Code de référence de la recherche biomédicale, permettant d'identifier la recherche, le lieu de recherches, l'investigateur et le promoteur si ces informations ne sont pas fournies par ailleurs ;
 - e) Numéro d'identification de la personne qui se prête à la recherche ou le numéro de traitement et, le cas échéant, le numéro de visite de cette personne auprès de l'investigateur ;
 - f) Nom de l'investigateur, s'il n'est pas déjà mentionné en application des a) et d) du présent point 26;
 - g) Mode d'emploi (il est possible de faire référence à une notice ou à un autre document explicatif destiné à la personne qui se prête à la recherche ou à la personne administrant le produit) ;
 - h) Mention « Pour recherche biomédicale uniquement » ou une mention similaire ;
 - i) Conditions de stockage ;
 - j) Période d'utilisation (date limite d'utilisation, date de péremption ou date de re-contrôle, suivant le cas) exprimée en mois/année et d'une façon permettant d'éviter toute ambiguïté ;
 - k) Mention « Ne pas laisser à la portée des enfants » sauf dans le cas où le produit est utilisé dans des recherches au cours desquelles le produit n'est pas emporté au domicile des personnes qui se prêtent à la recherche.

- 27.** Il n'est pas nécessaire de faire apparaître sur l'étiquetage, l'adresse et le numéro de téléphone du contact principal pour des informations relatives au produit, à la recherche biomédicale et à la levée de l'insu à utiliser en cas d'urgence, dans le cas où la personne qui se prête à la recherche s'est vue remettre un document fournissant ces informations et a reçu comme consigne de garder en permanence ce document en sa possession.
- 28.** Les renseignements apparaissent dans la ou les langue(s) officielle(s) du pays dans lequel le médicament expérimental doit être utilisé. Les renseignements énumérés au point 26 figurent sur le conditionnement primaire et sur le conditionnement extérieur du médicament expérimental (excepté pour les conditionnements primaires dans les cas décrits aux points 29 et 30). Ces renseignements peuvent en outre être rédigés dans d'autres langues.
- 29.** Lorsque le produit est dispensé à la personne qui se prête à la recherche ou délivré à la personne administrant le médicament, dans un conditionnement primaire et un conditionnement extérieur destinés à rester associés, et que le conditionnement extérieur mentionne les renseignements figurant au point 26, l'étiquetage du conditionnement primaire ou tout autre dispositif d'administration fermé qui contient le conditionnement primaire du médicament expérimental, comporte les informations suivantes :
- a) Nom du promoteur, de l'organisme prestataire de service ou de l'investigateur ;
 - b) Forme pharmaceutique, voie d'administration (cette mention peut être exclue pour les formes pharmaceutiques solides par voie orale), nombre d'unités de prise et dans le cas d'une recherche conduite en ouvert, le nom ou l'identification du produit et son dosage ;
 - c) Numéro de lot et/ou de code permettant d'identifier le contenu et l'opération de conditionnement ;
 - d) Code de référence de la recherche, permettant d'identifier la recherche, le lieu de recherches, l'investigateur et le promoteur, si ces informations ne sont pas fournies par ailleurs ;
 - e) Numéro d'identification de la personne qui se prête à la recherche ou le numéro de traitement, et le cas échéant, le numéro de visite de cette personne auprès de l'investigateur.
- 30.** Si le conditionnement primaire se présente sous la forme de blisters ou de conditionnement de petite taille telles que des ampoules, sur lesquelles les éléments mentionnés dans le point 26 ne peuvent pas figurer, le conditionnement extérieur comporte une étiquette avec ces éléments d'information. Le conditionnement primaire doit néanmoins comporter les éléments suivants :
- a) Nom du promoteur, de l'organisme prestataire de service ou de l'investigateur ;
 - b) Voie d'administration (cette mention peut être exclue pour les formes pharmaceutiques solides par voie orale) ainsi que le nom ou l'identification du produit et son dosage dans le cas d'une recherche conduite en ouvert ;
 - c) Numéro de lot et/ou de code permettant d'identifier le contenu et l'opération de conditionnement ;
 - d) Code de référence de la recherche, permettant d'identifier la recherche, le lieu de recherches, l'investigateur et le promoteur, si ces informations ne sont pas fournies par ailleurs ;
 - e) Numéro d'identification de la personne qui se prête à la recherche ou le numéro de traitement, et le cas échéant, le numéro de visite de cette personne auprès de l'investigateur.

- 31.** Des symboles ou pictogrammes visant à expliciter certaines des informations susmentionnées peuvent être ajoutés. Des informations supplémentaires, telles les mises en garde ou le mode d'emploi peuvent y figurer.
- 32.** Pour les recherches biomédicales présentant les caractéristiques suivantes :
- la conception de la recherche ne requiert pas de fabrication ou de conditionnement particulier ;
 - la recherche est conduite avec des médicaments bénéficiant dans les Etats membres concernés par la recherche biomédicale, d'une autorisation de mise sur le marché, et fabriqués ou importés conformément aux dispositions réglementaires ;
 - les personnes participant à la recherche présentent les mêmes caractéristiques que celles qui sont visées par l'indication mentionnée dans l'autorisation précitée ;
- Les renseignements suivants sont ajoutés au conditionnement d'origine mais n'occulent pas les mentions figurant déjà sur le conditionnement initial :
- Nom du promoteur, de l'organisme prestataire de service ou de l'investigateur ;
 - Code de référence de la recherche, permettant d'identifier la recherche, le lieu de recherches, l'investigateur et la personne qui se prête à la recherche.
- 33.** S'il s'avère nécessaire de modifier la période d'utilisation mentionnée au point 26, une étiquette supplémentaire est apposée sur le médicament expérimental. Cet étiquette supplémentaire indique la nouvelle période d'utilisation et rappelle le numéro de lot. Pour des raisons de contrôle de la qualité, cette étiquette peut occulter l'ancienne date, mais pas le numéro de lot initial. Cette opération est effectuée dans un établissement pharmaceutique autorisé pour cette activité, dans une pharmacie à usage intérieur autorisée à cet effet sous la responsabilité du pharmacien en assurant la gérance ou par le pharmacien d'un lieu de recherches autorisé à cet effet en application de l'article L. 1121-13 du code de la santé publique. L'opération est effectuée conformément aux principes des bonnes pratiques mentionnées à l'article L. 5121-5 du code de la santé publique, selon des procédures spécifiques et le cas échéant selon un cahier des charges. Cette opération doit faire l'objet d'un contrôle de qualité. Cet étiquetage supplémentaire doit être décrit dans la documentation relative à la recherche et dans les dossiers de lots correspondants.

CONTRÔLE DE LA QUALITÉ

- 34.** Les procédés n'étant pas nécessairement normalisés ni totalement validés, les contrôles sont d'autant plus importants pour garantir la conformité de chaque lot aux spécifications du produit
- 35.** Le contrôle de la qualité est effectué, conformément au dossier de spécification du médicament et conformément aux informations notifiées dans le cadre de la demande d'autorisation de la recherche visée à l'article 9 (2) de la Directive 2001/20/CE ou mentionnée à l'article L. 1123-8 du code de la santé publique. Il convient de vérifier et d'enregistrer l'efficacité de la mise en insu.
- 36.** Les échantillons sont conservés dans le double objectif de réaliser des contrôles analytiques et de conserver un échantillon du produit fini. Deux catégories d'échantillons peuvent ainsi être distinguées :

Echantillon de référence : échantillon d'un lot de matière première, d'article de conditionnement, de produit dans son conditionnement primaire ou de produit fini, conservé pour être analysé si nécessaire. Quand leur stabilité le permet, des échantillons de référence des étapes intermédiaires critiques (par exemple celles nécessitant un contrôle analytique et une libération) ou des produits intermédiaires qui ne sont pas

restés sous le contrôle effectif du fabricant (par exemple au cours du transport), doivent également être conservés.

Echantillon modèle : échantillon d'un lot de produit fini dans son conditionnement final pour chaque campagne de conditionnement et chaque période de la recherche. Il est conservé pour identification si nécessaire, par exemple de la présentation, du conditionnement, de l'étiquetage, de la notice, du numéro de lot, de la date de péremption.

Dans de nombreux cas, les échantillons de référence et les échantillons modèles 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.

Il est recommandé de conserver des échantillons modèles jusqu'à ce que le rapport final de la recherche biomédicale ait été rédigé pour permettre, le cas échéant, la confirmation de l'identité du produit dans le cadre d'investigations portant sur des résultats d'essai incohérents.

Les échantillons de référence et les échantillons modèles du médicament expérimental, sont conservés pendant au moins deux années après la fin ou l'arrêt anticipé des recherches biomédicales dans lesquelles le lot a été utilisé y compris pour les produits mis en insu.

- 37.** Les échantillons de référence et des échantillons modèles sont conservés dans des locaux définis dans un cahier des charges entre le promoteur et le(s) fabricant(s), et doivent être facilement accessibles pour les autorités compétentes.

Les échantillons de référence sont conservés dans l'EEE ou dans un pays tiers dans le cas où des accords appropriés existent entre la Communauté européenne et le pays exportateur afin d'assurer que le fabricant du médicament expérimental se conforme à des exigences de bonnes pratiques de fabrication au moins équivalentes à celles de la Communauté européenne. Dans des circonstances exceptionnelles, les échantillons de référence du produit fini peuvent être conservés par le fabricant dans un autre pays tiers. Ce cas doit être justifié et documenté dans un cahier des charges établi entre le promoteur, l'importateur dans l'EEE et le fabricant établi dans le pays tiers.

L'échantillon de référence doit être d'une taille suffisante pour permettre de réaliser au moins deux analyses complètes en conformité avec le dossier du médicament expérimental soumis dans le cadre de la demande d'autorisation de l'essai clinique.

Dans le cas des échantillons modèles, il est acceptable de conserver les informations concernant le conditionnement final sous la forme d'enregistrements écrits ou électroniques à condition que de tels enregistrements comportent des informations suffisantes. En cas d'enregistrement électronique, le système doit être conforme aux exigences de la ligne directrice 11 de la partie I du présent guide.

LIBÉRATION DES LOTS

- 38.** La libération des médicaments expérimentaux en France n'a pas lieu tant que le pharmacien responsable n'a pas certifié que les exigences requises par les dispositions des articles R. 5124-57-1 à R. 5124-57-6 du code de la santé publique transposant l'article 13.3 de la Directive 2001/20/CE sont respectées (voir point 39). Le pharmacien responsable prend en compte les éléments énumérés dans le point 40 le cas échéant.
- 39.** Les obligations du pharmacien responsable en France ou de la personne qualifiée dans un Etat membre de la Communauté européenne ou dans un Etat partie à l'accord sur l'EEE relatives aux médicaments expérimentaux dépendent des différents cas de figure qui peuvent survenir et auxquels il est fait référence ci-dessous. Le Tableau 2 résume les éléments à prendre en compte dans les circonstances les plus fréquentes :

- (a) i) Les produits fabriqués au sein de l'Union européenne (UE) mais qui ne sont pas soumis à une autorisation de mise sur le marché européen : les obligations sont celles définies dans l'article R. 5124-57-3 du code de la santé publique.
- (b) ii) Les produits provenant de l'UE en conformité avec l'article 80(b) de la Directive 2001/83/CE et soumis à une autorisation de mise sur le marché de l'Union européenne, quelle que soit leur origine de fabrication : les obligations sont les mêmes que celles du a)i). Cependant le champ de la certification peut se limiter à garantir que les produits sont conformes à la demande d'autorisation de conduire une recherche biomédicale et à toute autre procédure ultérieure visant à la mise en insu et aux modalités de conditionnement et d'étiquetage spécifiques aux essais cliniques. Le dossier de spécification du médicament aura les mêmes limitations (voir point 9).
- (c) Les produits directement importés d'un pays tiers : les obligations sont celles définies à l'article R. 5124-57-4 du code de la santé publique. Dans le cas où les médicaments expérimentaux sont importés d'un pays tiers et qu'ils sont soumis à des accords conclus entre la Communauté Européenne et le pays concerné, tels qu'un accord de reconnaissance mutuelle (ARM), les normes équivalentes de bonnes pratiques de fabrication s'appliquent à condition que de tels accords soient adaptés au produit en question. En l'absence d'un accord de reconnaissance mutuelle, le pharmacien responsable en France ou la personne qualifiée dans un Etat membre de la Communauté européenne ou dans un Etat partie à l'accord sur l'EEE s'assure que des normes équivalentes aux bonnes pratiques de fabrication sont appliquées, par une bonne connaissance du système de la qualité employé par le fabricant. La connaissance de ce système s'acquiert généralement par le biais d'un audit des systèmes de la qualité mis en place par le fabricant. Dans les deux cas, le pharmacien responsable en France ou la personne qualifiée dans un Etat membre de la Communauté européenne ou dans un Etat partie à l'accord sur l'EEE pourra alors certifier les lots sur la base des documents fournis par le fabricant dans le pays tiers (voir point 40).
- (d) Pour les médicaments utilisés comme référence importés, lorsqu'il n'est pas possible d'obtenir une garantie appropriée permettant de certifier que chaque lot a été fabriqué conformément à des normes équivalentes aux bonnes pratiques de fabrication, les obligations du pharmacien responsable en France ou de la personne qualifiée dans un Etat membre de la Communauté européenne ou dans un Etat partie à l'accord sur l'EEE sont celles définies à l'article R. 5124-57-4 du code de la santé publique.

40. L'évaluation de chaque lot en vue de sa certification avant sa libération inclut le cas échéant les documents suivants :

- les dossiers de lots, y compris les bulletins de contrôle, les bulletins de contrôle en cours et les comptes rendus de libération démontrant la bonne conformité avec le dossier de spécification du médicament, la commande, le protocole et le code de randomisation. Ces dossiers incluent tout écart ou modification prévu ainsi que tout contrôle ou tests additionnels réalisés ; ils sont constitués, approuvés et signés par le personnel autorisé en vertu du système de la qualité ;
- la description des conditions de production ;
- les informations concernant la qualification des locaux, du matériel et la validation des procédés et des méthodes ;
- les résultats de l'examen des produits conditionnés ;
- le cas échéant, les résultats des analyses ou des contrôles effectués après importation ;

- les rapports de stabilité ;
- les informations concernant l'origine des produits et la vérification des conditions de stockage et d'expédition ;
- les rapports d'audit relatifs au système de la qualité adopté par le fabricant ;
- les documents certifiant que le fabricant est autorisé à fabriquer des médicaments expérimentaux ou des médicaments utilisés comme référence destinés à l'exportation par les autorités compétentes du pays d'exportation ;
- le cas échéant, les exigences réglementaires relatives à l'autorisation de mise sur le marché, les normes des bonnes pratiques de fabrication applicables et toute autre vérification officielle du respect des bonnes pratiques de fabrication ;
- tous les autres facteurs dont aura connaissance le pharmacien responsable en France ou la personne qualifiée dans un Etat membre de la Communauté européenne ou dans un Etat partie à l'accord sur l'EEE et qui concernent la qualité du lot.

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

Le promoteur veille à ce que les éléments pris en compte par le pharmacien responsable lors de la certification du lot sont bien conformes aux informations notifiées dans le cadre de la demande d'autorisation de la recherche visée à l'article 9 (2) de la Directive 2001/20/CE ou mentionnée à l'article L. 1123-8 du code de la santé publique. (Voir également point 44).

41. Lorsque les médicaments expérimentaux sont fabriqués et conditionnés dans des sites différents sous la surveillance de pharmaciens responsables en France ou de personnes qualifiées dans un Etat membre de la Communauté européenne ou dans un Etat partie à l'accord sur l'EEE qui sont différents, les recommandations énumérées dans la ligne directrice 16 de la partie I du présent guide transposant l'annexe 16 du guide communautaire des bonnes pratiques de fabrication relative à la certification par la personne qualifiée et à la libération des lots, sont applicables.
42. Lorsque le conditionnement ou l'étiquetage sont effectués dans une pharmacie à usage intérieur autorisée à cet effet, sous la surveillance du pharmacien en assurant la gérance, ou par le pharmacien d'un lieu de recherches autorisé en application de l'article L.1121-13 du code de la santé publique, il n'est pas nécessaire que le pharmacien responsable ou la personne qualifiée de l'établissement pharmaceutique qui a initialement libéré le lot, certifie l'activité en question. Néanmoins après consultation du pharmacien responsable ou de la personne qualifiée, le promoteur est tenu de veiller à ce que les opérations soient convenablement documentées et réalisées conformément aux bonnes pratiques en vigueur.

EXPÉDITION

43. Les médicaments expérimentaux restent sous le contrôle du promoteur tant que la procédure de libération n'a pas été effectuée. Cette procédure de libération comprend les deux étapes suivantes :
 - certification par le pharmacien responsable en France ou par la personne qualifiée dans un Etat membre de la Communauté européenne ou dans un Etat partie à l'accord sur l'EEE,
 - libération par le promoteur pour utilisation dans l'essai clinique, dans le respect des exigences énoncées dans la demande d'autorisation de la recherche visée à l'article 9 (Commencement d'un essai clinique) de la Directive 2001/20/CE et mentionnée à

l'article L. 1123-8 du code de la santé publique. Ces deux étapes sont consignées³ et la documentation correspondante conservée dans les documents essentiels relatifs à la recherche biomédicale par le promoteur ou par une personne agissant pour son compte.

Le promoteur s'assure que les informations décrites dans la demande d'autorisation de l'essai clinique et prises en compte par le pharmacien responsable en France ou par une personne qualifiée dans un Etat membre de la Communauté européenne ou dans un Etat partie à l'accord sur l'EEE sont conformes à ce qui a été réellement accepté par les autorités compétentes. Afin de respecter de façon optimale cette exigence, des dispositions appropriées sont établies en élaborant une procédure de gestion des modifications du dossier de spécification du médicament et en mettant en place une convention entre le promoteur et le pharmacien responsable en France ou la personne qualifiée dans un Etat membre de la Communauté européenne ou dans un Etat partie à l'accord sur l'EEE.

44. Les médicaments expérimentaux sont expédiés conformément aux instructions données dans la demande d'expédition par le promoteur ou par une personne agissant en son nom
45. Avant l'envoi des médicaments expérimentaux vers le lieu de recherches, les dispositions relatives à la levée de l'insu doivent être disponibles auprès du personnel responsable désigné par le promoteur.
46. Le fabricant ou l'importateur établit un inventaire détaillé des expéditions qu'il a effectué, identifiant notamment les destinataires de ces expéditions.
47. Les transferts des médicaments expérimentaux d'un lieu de recherches à un autre restent exceptionnels. De tels transferts font l'objet de procédures opératoires standards. Il convient d'évaluer l'aptitude du médicament à être transféré en examinant d'une part, l'historique du produit depuis que le fabricant n'en a plus le contrôle à l'aide, par exemple, des comptes-rendus de monitoring des recherches biomédicales et des dossiers relatifs aux conditions de stockage sur le lieu initial de la recherche et en demandant d'autre part, l'avis du pharmacien responsable en France ou celui de la personne qualifiée dans un Etat membre de la Communauté européenne ou dans un Etat partie à l'accord sur l'Espace économique. Le médicament est, si nécessaire, retourné au fabricant ou à un autre fabricant autorisé pour un réétiquetage et, le cas échéant, pour être certifié par le pharmacien responsable ou par la personne qualifiée dans un Etat membre de la Communauté européenne ou dans un Etat partie à l'accord sur l'Espace économique. Les données de ces opérations sont enregistrées et conservées pour que soit garantie la traçabilité.

RÉCLAMATIONS

48. Les conclusions de toute enquête menée à la suite d'une réclamation pouvant être liée à la qualité du produit doivent faire l'objet d'une discussion entre le fabricant ou l'importateur et le promoteur (s'ils sont distincts). Aux vues de ces conclusions, le pharmacien responsable ainsi que les personnes responsables de la recherche biomédicale concerné sont amenés à évaluer toute conséquence sur la recherche, le développement du médicament et sur les personnes qui se prêtent à la recherche.

Le fabricant, en collaboration avec le promoteur, met en œuvre un système d'enregistrement et de traitement des réclamations ainsi qu'un système efficace pour rappeler rapidement et à tout moment des médicaments expérimentaux qui sont déjà

³ Un modèle harmonisé de certificat de lot est fourni en annexe 3 pour faciliter les échanges entre les Etats membres.

distribués. Le fabricant enregistre et examine toute réclamation concernant un défaut du produit.

Il informe l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé de tout défaut qui pourrait être à l'origine d'un rappel de médicament ou d'un défaut d'approvisionnement des lieux de recherches susceptible d'affecter la sécurité des personnes ou la conduite de la recherche. Tous les lieux de recherches doivent être identifiés ainsi que, dans la mesure du possible, les pays de destination.

Dans le cas d'un médicament expérimental pour lequel une autorisation de mise sur le marché a été délivrée, son fabricant, en collaboration avec le promoteur, informe le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de tout défaut qui pourrait avoir trait à ce médicament.

RAPPELS ET RETOURS

Rappels

Le promoteur met en place une procédure d'urgence de levée de l'insu des médicaments expérimentaux lorsque cela est nécessaire pour un rappel rapide. Le promoteur veille à ce que la procédure ne révèle l'identité du produit mis en insu qu'en cas de stricte nécessité.

49. Des procédures visant à rappeler les médicaments expérimentaux et à consigner ces opérations sont fixées par le promoteur en collaboration avec le fabricant ou l'importateur s'ils sont distincts. L'investigateur et le moniteur ont connaissance de leurs obligations dans le cadre de cette procédure de rappel.
50. Le promoteur s'assure que le fournisseur du médicament utilisé comme référence ou de tout autre médicament devant être utilisé dans la recherche biomédicale, dispose d'un système lui permettant de rappeler tout produit fourni.

Retours

51. Les médicaments expérimentaux non utilisés sont retournés dans des conditions définies par le promoteur et spécifiées dans des procédures écrites.
52. Les médicaments expérimentaux retournés sont clairement identifiés et stockés dans une zone réservée à cet effet et placée sous un contrôle adéquat. Des inventaires de ces médicaments sont établis et conservés.

DESTRUCTION

53. Le promoteur est responsable de la destruction des médicaments expérimentaux non utilisés. La destruction des médicaments expérimentaux ne peut être réalisée sans l'accord écrit préalable du promoteur.
54. Les quantités expédiées de médicaments et les quantités utilisées et retournées de médicaments sont enregistrées, comptabilisées et vérifiées pour chaque lieu de recherche et pour chaque période de la recherche par le promoteur ou par une personne agissant pour son compte. La destruction des médicaments expérimentaux non utilisés est effectuée par lieu de recherches ou par période de la recherche après que les écarts constatés entre les quantités mentionnées ci-dessus ont été étudiés et motivés de façon satisfaisante, et qu'un bilan comparatif a été accepté. Les opérations de destruction sont enregistrées afin de pouvoir être comptabilisées. Il appartient au promoteur de conserver les dossiers afférents à ces opérations.
55. Lors de la destruction des médicaments expérimentaux, il est remis au promoteur un certificat daté ou une attestation confirmant la réalisation de cette opération. Ces documents identifient clairement ou permettent d'assurer la traçabilité des lots et/ou du nombre de personnes incluses dans la recherche biomédicale concernés, ainsi que les quantités effectivement détruites.

TABLEAU 1. RÉSUMÉ DES MENTIONS D'ÉTIQUETAGE (points 26 à 30)

CAS GENERAL POUR LE
CONDITIONNEMENT EXTERIEUR ET POUR
LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE
(point 26)

RENSEIGNEMENTS
a¹ à k

CONDITIONNEMENT PRIMAIRE LORSQUE
LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE ET LE
CONDITIONNEMENT EXTERIEUR RESTENT
ASSOCIES (point 29)⁵

a² b³ c d e

CONDITIONNEMENT PRIMAIRE BLISTERS
OU CONDITIONNEMENT DE PETITE TAILLE
(point 30)⁵

a² b^{3 4} c d e

- f) nom, adresse et numéro de téléphone du promoteur, de l'organisme prestataire de service ou de l'investigateur (c'est-à-dire le contact principal pour les informations sur le produit, la recherche biomédicale et la levée de l'insu en cas d'urgence) ;
- g) forme pharmaceutique, voie d'administration, nombre d'unités de prise, ainsi que le nom ou l'identification du produit et son dosage dans le cas d'une recherche conduite en ouvert ;
- h) numéro de lot et/ou de code permettant d'identifier le contenu et l'opération de conditionnement ;
- i) code de référence de la recherche, permettant d'identifier la recherche, le lieu de recherches, l'investigateur et le promoteur si ces informations ne sont pas fournies par ailleurs ;
- j) numéro d'identification de la personne qui se prête à la recherche ou le numéro de traitement et, le cas échéant, le numéro de visite de cette personne auprès de l'investigateur ;
- k) nom de l'investigateur (s'il n'est pas déjà mentionné en application des a) et d) ci-dessus mentionné) ;
- l) Mode d'emploi (il est possible de faire référence à une notice ou à un autre document explicatif destiné à la personne qui se prête à la recherche ou à la personne administrant le produit) ;
- m) mention « Pour recherche biomédicale uniquement » ou une mention similaire ;
- n) conditions de stockage ;
- o) période d'utilisation (date limite d'utilisation, date de péremption ou date de re-contrôle suivant le cas) exprimée en mois/année et d'une façon permettant d'éviter toute ambiguïté ;
- p) mention « Ne pas laisser à la portée des enfants » sauf dans le cas où le produit est utilisé dans des recherches au cours desquelles le produit n'est pas emporté au domicile des personnes qui se prêtent à la recherche.

1 Il n'est pas nécessaire de faire apparaître sur l'étiquetage, l'adresse et le numéro de téléphone du contact principal pour les informations relatives au produit, à la recherche biomédicale et à la levée de l'insu à utiliser en cas d'urgence, dans le cas où la personne qui se prête à la recherche s'est vue remettre un document fournissant ces informations et a reçu comme consigne de garder en permanence ce document en sa possession (point 27).

2 Dans ce cas, il n'est pas nécessaire d'inclure, l'adresse et le numéro de téléphone du contact principal pour des informations relatives au produit, à la recherche biomédicale et à la levée de l'insu à utiliser en cas d'urgence.

3 Dans le cas des formes pharmaceutiques solides par voie orale, Il n'est pas nécessaire de préciser la voie d'administration.

4 Il n'est pas nécessaire de préciser la forme pharmaceutique et le nombre d'unités de prise.

5 Lorsque le conditionnement extérieur mentionne les renseignements énumérés dans le point 26.

TABLEAU 2 : LIBÉRATION DES LOTS DES PRODUITS

ELEMENTS A PRENDRE EN COMPTE (3)	PRODUIT DISPONIBLE DANS L'UE		PRODUIT IMPORTE DE PAYS TIERS		
	Produit fabriqué dans l'UE sans AMM	Produit avec AMM et disponible sur le marché de l'UE	Produit sans aucune AMM européenne	Produit avec une AMM européenne	Médicament utilisé comme référence lorsque la documentation certifiant que chaque lot a été fabriqué dans des conditions au moins équivalentes à celles prévues par la Directive 2003/ 94/CE ne peut être obtenue.
AVANT LES OPERATIONS SPECIFIQUES A LA RECHERCHE BIOMÉDICALE					
a) conditions d'expédition et de stockage	Oui				
b) tous les facteurs pertinents (1) montrant que chaque lot a été fabriqué et libéré conformément à : - la Directive 2003/94/CE, ou - des normes de BPF au moins équivalentes à celles prévues par la Directive 2003/94/CE	Oui		Oui (2)		
c) documentation attestant que chaque lot a été libéré au sein de l'UE conformément aux exigences stipulées dans les BPF de l'UE (article L. 5121-5 du code de la santé publique et article 51 de la directive 2001/83/CE) , ou documentation attestant que le produit est disponible sur le marché européen et a été fourni conformément à l'article 80 (b) de la Directive 2001/83/CE ou à l'article R. 5124-3 du code de la santé publique.		Oui			
d) documentation attestant que le produit est disponible sur le marché local et documentation permettant d'établir le respect des exigences réglementaires locales pour l'autorisation de mise sur le marché et la commercialisation sur le marché local.					Oui

<p>e) résultats de toutes les analyses, contrôles et vérifications effectués en vue d'évaluer la qualité du lot importé conformément :</p> <ul style="list-style-type: none"> - aux exigences de l'AMM (article R. 5124-52 du code de la santé publique ou article 51 de la directive 2001/83/CE), ou - au dossier de spécification du médicament, à la commande, et aux éléments mentionnés dans la demande d'autorisation de la recherche visée à l'article 9.2 de la directive 2001/20/CE ou mentionnée à l'article L. 1123-8 du code de la santé publique. <p>Lorsque ces analyses, contrôles et vérifications ne sont pas effectués dans l'UE, une justification doit être fournie et le pharmacien responsable en France ou la personne qualifiée dans la CE/EEE doit garantir que les analyses ont été menées en conformité avec des normes de BPF au moins équivalentes à celles prévues dans la Directive 2003/94/CE.</p>		-	Oui	-
		Oui	-	Oui
		Oui	Oui	Oui
APRES LES OPERATIONS SPECIFIQUES A LA RECHERCHE BIOMEDICALE				
<p>a) en plus de l'évaluation avant les opérations spécifiques à la recherche biomédicale, tous les autres facteurs pertinents (1) montrant que chaque lot a été traité en vue de la mise en insu, du conditionnement spécifique à la recherche, de l'étiquetage et des contrôles conformément :</p> <ul style="list-style-type: none"> - aux bonnes pratiques de fabrication, ou - des normes de BPF au moins équivalentes à celles prévues par la Directive 2003/94/CE 	<p>Oui</p> <p>-</p>			<p>(2)</p> <p>oui</p>

(1) Ces facteurs sont résumés dans le point 40.

(2) Lorsqu'un accord de reconnaissance mutuelle ou un accord similaire est en vigueur pour les produits concernés, les normes de bonnes pratiques de fabrication équivalentes s'appliquent.

(3) Dans tous les cas, les informations notifiées dans le cadre de la demande d'autorisation d'essai clinique visée à l'article 9(2) de la Directive 2001/20/CE ou mentionnée à l'article L. 1123-8 du code de la santé publique sont cohérentes avec les éléments réellement pris en compte par le pharmacien responsable en France ou la personne qualifiée dans la CE/EEE qui certifie le lot avant sa libération.

ANNEXE 3 : Contenu du certificat de lot

[EN-TETE DU FABRICANT]

Contenu du certificat de lot

**prévu aux articles R. 5124-57-1 à R. 5124-57-6 du code de la santé publique
transposant l'article 13.3 de la directive 2001/20/CE**

- (1) Nom(s) ou identification du ou des produit(s) tel(s) que prévu(s) dans la demande d'autorisation de l'essai clinique, si applicable.
- (2) Numéro EudraCT et code de référence de la recherche attribué par le promoteur, si disponibles.

(3) Dosage

Nom ou identification et composition unitaire pour toutes les substances actives de chaque médicament expérimental (y compris le placebo). La façon dont cette information est fournie ne doit pas permettre de lever l'insu dans le cadre de l'essai clinique.

(4) Forme pharmaceutique

(5) Composition de l'unité de conditionnement : présentation(s) (c'est-à-dire, flacons, bouteilles, blisters....) et quantité(s)

(6) Numéro de lot

(7) Date de péremption/date de re-contrôle/date limite d'utilisation

(8) Nom et adresse du fabricant où se trouve la personne qualifiée délivrant le certificat

(9) Numéro d'autorisation du fabricant cité au point 8

(10) Commentaires / Remarques

(11) Toute information complémentaire pertinente selon le pharmacien responsable en France ou la personne qualifiée dans un Etat membre la Communauté européenne ou dans un Etat partie à l'accord sur l'EEE

(12) Déclaration de conformité

(13) « Je certifie par le présent certificat que ce lot est conforme aux exigences des articles R. 5124-57-1 à R. 5124-57-6 du code de la santé publique transposant l'article 13.3 de la directive 2001/20/CE »

(14) Nom du pharmacien responsable en France ou de la personne qualifiée dans un Etat membre la Communauté européenne ou dans un Etat partie à l'accord sur l'EEE personne qualifiée qui signe le certificat de lot

(15) Signature

(16) Date de la signature

Note explicative :

Les médicaments expérimentaux ne peuvent pas être utilisés dans une recherche biomédicale conduite dans un Etat partie à l'accord sur l'EEE avant la fin de la procédure en deux étapes prévue au point 43 de la présente ligne directrice. La première étape est la certification de chaque lot par le pharmacien responsable en France ou la personne qualifiée dans un Etat membre la Communauté européenne ou dans un Etat partie à l'accord sur l'EEE du fabricant ou de l'importateur indiquant que les dispositions des articles R. 5124-57-2 et R. 5124-57-4 du code de la santé publique transposant l'article 13.3 (a), (b) ou (c) de la directive 2001/20/CE ont été respectées et documentées conformément à l'article 13.4 de la même directive.

Selon la directive 2001/20/CE, un lot de médicament expérimental ne fait pas l'objet des contrôles supplémentaires prévus aux articles 13.3 (a), (b) ou (c) de la même directive quand il circule entre les Etats membres de la Communauté européenne accompagné du certificat de lot signé par le pharmacien responsable ou la personne qualifiée (point transposé par l'article R. 5124-57-3 du code de la santé publique). Afin de faciliter la libre circulation des médicaments expérimentaux entre les Etats membres de la Communauté européenne, le contenu de ces certificats doit être conforme au format harmonisé présenté ci-dessus. Ce format peut aussi être utilisé pour certifier les lots destinés à être utilisés au sein de l'Etat membre du fabricant ou de l'importateur.

GLOSSAIRE

- COMMANDE

Instruction de fabriquer, de conditionner et/ou d'expédier un certain nombre d'unités de médicaments expérimentaux.

- DOSSIER DE SPECIFICATION DU MEDICAMENT

Dossier de référence contenant, ou faisant référence aux documents recueillant toutes les informations nécessaires à la rédaction d'instructions détaillées concernant la production, le conditionnement, les essais de contrôle de la qualité, la libération des lots et l'expédition des lots du médicament expérimental.

- ESSAI CLINIQUE

Toute recherche biomédicale portant sur un ou plusieurs médicaments visant à déterminer ou à confirmer leurs effets cliniques, pharmacologiques et les autres effets pharmacodynamiques ou à mettre en évidence tout effet indésirable ou à en étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination dans le but de s'assurer de leur innocuité ou de leur efficacité.

- EXPEDITION

Ensemble des opérations de colisage en vue de l'expédition et de l'envoi de commandes de médicaments expérimentaux.

- FABRICANT / IMPORTATEUR DE MEDICAMENTS EXPERIMENTAUX

Toute personne impliquée dans des activités pour lesquelles l'autorisation de fabrication ou d'importation de médicaments expérimentaux mentionnée à l'article L. 5124-3 du code de la santé publique est requise.

- INVESTIGATEUR

La ou les personnes physiques qui dirigent et surveillent la réalisation de la recherche sur un lieu.

- MEDICAMENT EXPERIMENTAL

Tout principe actif sous une forme pharmaceutique ou placebo expérimenté ou utilisé comme référence dans une recherche biomédicale, y compris les médicaments bénéficiant déjà d'une autorisation de mise sur le marché, mais utilisés ou présentés ou conditionnés différemment de la spécialité autorisée, ou utilisés pour une indication non autorisée ou en vue d'obtenir de plus amples informations sur la forme de la spécialité autorisée.

- MEDICAMENT UTILISE COMME REFERENCE

Médicament en expérimentation ou commercialisé (c'est à dire témoin actif) ou placebo, utilisé comme référence dans une recherche biomédicale.

- MISE EN INSU

Procédure dans laquelle, une ou plusieurs parties intervenant dans la recherche ne sont pas informées de l'identité des traitements attribués aux personnes qui se prêtent à la recherche. Dans une procédure en simple insu, la personne qui se prête à la recherche n'est généralement pas informée de l'identité du traitement qui lui est attribué. Dans une procédure en double insu, ni la personne qui se prête la recherche, ni l'investigateur, ni le moniteur, ni même parfois la personne qui analyse les données ne sont informés de l'identité des traitements attribués. Pour un médicament expérimental, la mise en insu consiste à cacher délibérément l'identité du produit conformément aux instructions du promoteur. Un essai pour lequel aucune mise en insu n'est réalisée est dit « conduit en ouvert ».

Levée de l'insu : Communication de l'identité d'un médicament ayant fait l'objet d'une mise en insu.

- MONITEUR

Personne mandatée par le promoteur chargée d'assurer pour ce dernier le suivi de la recherche biomédicale et le contrôle de sa qualité.

- ORGANISME PRESTATAIRE DE SERVICES

Personne physique ou morale à laquelle un promoteur délègue par contrat certaines de ses fonctions liées à la recherche, tout en gardant les responsabilités y afférentes.

- PROMOTEUR

La personne physique ou la personne morale qui prend l'initiative d'une recherche biomédicale sur l'être humain, qui en assure la gestion et qui vérifie que son financement est prévu.

- RANDOMISATION (ou TIRAGE AU SORT)

Procédé selon lequel l'attribution d'un traitement à une personne se prêtant à la recherche, est réalisée de façon aléatoire en vue de réduire les biais dans la réalisation de la recherche.

Code de randomisation : liste permettant d'identifier le traitement attribué à chaque personne qui se prête à la recherche dans le cadre de la randomisation.

LD.14. FABRICATION DES MÉDICAMENTS DÉRIVÉS DU SANG OU DU PLASMA HUMAINS

PRINCIPE

En vertu de la directive n°2001-83/CE, les matières premières des médicaments biologiques dérivés du sang ou du plasma humains comprennent les matières de départ telles que cellules ou liquides d'origine biologique, y compris le sang ou le plasma. Les médicaments dérivés du sang ou du plasma humains ont des caractéristiques particulières qui tiennent à la nature biologique de la matière de départ. Par exemple, des agents infectieux et particulièrement des virus peuvent contaminer la matière de départ. La sécurité de ces produits repose donc sur le contrôle des matières de départ et de leur origine, ainsi que sur les procédures ultérieures de fabrication, notamment d'élimination et d'inactivation des virus.

Sauf indication contraire, les chapitres généraux du guide des bonnes pratiques de fabrication (BPF) s'appliquent aux médicaments dérivés du sang ou du plasma humains. Certaines des lignes directrices particulières s'y appliquent également, notamment celles concernant la fabrication des médicaments stériles, l'utilisation des rayonnements ionisants dans la fabrication des médicaments, la fabrication des médicaments biologiques et les systèmes informatisés. Dans la mesure où toutes les étapes de la fabrication, y compris la collecte du sang ou du plasma, influent sur la qualité des produits finis, il importe que toutes les opérations soient réalisées suivant un système adéquat d'assurance de la qualité et conformément aux bonnes pratiques de fabrication en vigueur.

Aux termes de la directive n°2001-83/CE, les mesures nécessaires sont prises pour éviter la transmission de maladies infectieuses, et les dispositions et normes des monographies de la pharmacopée européenne concernant le plasma destiné au fractionnement et les médicaments dérivés du sang ou du plasma humains sont applicables.

Ces mesures comprennent la recommandation 98-463/CE du Conseil du 29 juin 1998 concernant l'admissibilité des donneurs de sang et de plasma et le dépistage pratiqué sur les dons de sang dans la Communauté européenne, les recommandations du Conseil de l'Europe (voir « Guide pour la préparation, l'utilisation et l'assurance de qualité des composants sanguins », Council of Europe Press) et de l'Organisation mondiale de la santé (voir rapport du comité d'experts de l'OMS sur la normalisation biologique, série de rapports techniques de l'OMS n° 840, 1994).

La présente ligne directrice doit également être interprétée à la lumière des notes explicatives adoptées par le comité des spécialités pharmaceutiques, notamment celles intitulées « Note explicative relative aux médicaments dérivés du plasma (CPMP/BWP/269-95 révision 2) », « Etudes de validation : conception, apport et interprétation des études de validation des méthodes d'inactivation et d'élimination des virus » (Volume 3A de la série « La réglementation des médicaments dans la Communauté européenne ») et « Contribution à la partie II du dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché. - Contrôle des matières premières destinées à la fabrication de dérivés sanguins » (III/5272-94).

Ces documents sont régulièrement révisés, et les références doivent renvoyer aux dernières versions qui correspondent aux orientations en vigueur. Les médicaments dérivés du sang fabriqués en France à partir de sang ou de plasma collectés en France relèvent des dispositions de la première partie (livre II) et de la cinquième partie (livre premier) du code de la santé publique, notamment les articles L. 1221-1 à L. 1221-8, L. 1223-3, L. 5121-3, L. 5121-11, L. 5124-14 et L. 5124-15, ainsi que des textes réglementaires pris pour leur application.

Les médicaments dérivés du sang fabriqués en France à partir de sang ou de plasmas collectés hors de France et destinés au marché français relèvent des dispositions de la première partie (livre II) et de la cinquième partie (livre premier) du

code de la santé publique et notamment des articles L. 1221-3 à L. 1221-8, L. 1221-12 et L. 5121-11.

Les médicaments dérivés du sang fabriqués en France à partir de sang ou de plasma collectés hors de France et destinés à l'exportation relèvent des dispositions de la cinquième partie (livre premier) du code de la santé publique et notamment des articles L. 5121-11 et L. 5124-11.

Les médicaments dérivés du sang fabriqués hors de France et destinés au marché français relèvent des dispositions de la cinquième partie (livre premier) du code de la santé publique et notamment des articles L. 5121-11 et L. 5124-13.

Les dispositions de la présente ligne directrice s'appliquent aux médicaments dérivés du sang et du plasma humains. Elles ne s'appliquent pas aux composants sanguins utilisés en transfusion, puisque pour le moment ces produits ne relèvent d'aucune directive communautaire. Cependant, un grand nombre de ces dispositions pourraient s'appliquer à de tels composants et les autorités compétentes pourraient en exiger le respect.

GESTION DE LA QUALITÉ

1. L'assurance de qualité doit couvrir toutes les étapes qui aboutissent au produit fini, depuis la collecte (y compris la sélection des donneurs, les poches à sang, les solutions anticoagulantes et les kits de tests) jusqu'au stockage, au transport, au traitement, au contrôle de la qualité et à la livraison du produit fini, le tout conformément aux textes cités dans la rubrique « Principe », au début de la présente ligne directrice.
2. Le sang ou le plasma utilisés comme matières de départ pour la fabrication de médicaments doivent être collectés dans des centres de collecte et testés dans des laboratoires soumis à inspection et agréés par une autorité compétente.
3. Les procédures visant à déterminer l'admissibilité des donneurs de sang et de plasma utilisés comme matières de départ pour la fabrication de médicaments doivent être décrites par le centre de collecte et consignées, avec les résultats des tests pratiqués sur les dons, dans des documents auxquels le fabricant du médicament doit avoir accès.
4. Le contrôle de la qualité des médicaments dérivés du sang ou du plasma humains doit être réalisé de manière que tout écart par rapport aux spécifications de qualité puisse être détecté.
5. Les médicaments dérivés de sang ou de plasma humains non utilisés qui ont fait l'objet d'un retour ne doivent pas être remis sur le marché, sauf suivant les modalités prévues au point 5.65 du guide des BPF.

LOCAUX ET MATERIEL

6. Les locaux utilisés pour la collecte du sang ou du plasma doivent être de dimensions appropriées et être construits et situés de manière à faciliter leur utilisation, leur nettoyage et leur entretien. La collecte, le traitement et la réalisation des tests sur le sang et le plasma ne doivent pas être effectués au même endroit. Des espaces appropriés doivent être prévus pour que les entretiens avec les donneurs puissent se dérouler en privé.
7. Le matériel utilisé pour la fabrication, la collecte et les tests doit être conçu, qualifié et entretenu de manière à convenir à l'usage prévu, et ne doit présenter aucun danger. Un entretien et un étalonnage régulier doivent être réalisés et faire l'objet d'un rapport conformément aux procédures établies.
8. La préparation des médicaments dérivés du plasma fait appel à des méthodes d'élimination ou d'inactivation des virus, et des mesures doivent être prises pour éviter une contamination croisée entre produits traités et produits non traités ; les locaux et le

matériel utilisés pour les produits traités doivent être spécifiques et distincts de ceux utilisés pour les produits non traités.

COLLECTE DE SANG ET DE PLASMA

9. En France, la collecte du sang et du plasma doit être effectuée selon les bonnes pratiques transfusionnelles prises en application de l'article L. 1223-3 du code de la santé publique.
10. Un contrat type doit être établi entre le fabricant du médicament dérivé du sang ou du plasma humains et l'établissement ou organisme chargé de la collecte du sang ou du plasma. Des renseignements sur le contenu de ce contrat type figurent dans le document « Contribution à la partie II du dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché ; contrôle des matières premières pour la production de dérivés sanguins » (III/5272-94).
11. Chaque donneur doit être clairement identifié lors de son accueil, puis de nouveau avant le prélèvement (voir également la recommandation 98-463/CE du Conseil du 29 juin 1998 sur l'admissibilité des donneurs de sang et de plasma et le dépistage pratiqué sur les dons de sang dans la Communauté européenne).
12. Les étiquettes portant les numéros de dons doivent être revérifiées indépendamment pour s'assurer que le même numéro figure sur les poches de sang, sur les tubes d'échantillons et sur le dossier du donneur.
13. Les poches à sang et les systèmes de plasmaphérèse doivent être examinés pour vérifier l'absence d'altération ou de contamination avant d'être utilisés pour la collecte du sang ou du plasma. Afin de garantir la traçabilité, il y a lieu de relever le numéro de lot des poches à sang et des systèmes de plasmaphérèse.

TRACABILITÉ ET MESURES POST-COLLECTE

14. La confidentialité doit être garantie, mais il doit exister un système permettant de suivre le cheminement de chaque don, à partir du donneur, d'une part, et à partir du produit fini et permettant l'identification du destinataire (établissement hospitalier ou professionnel de santé), d'autre part. En règle générale, l'identification du receveur incombe au destinataire.
15. Mesures intervenant après la collecte : une procédure opératoire standard doit être mise en place pour décrire le système d'information mutuelle mis en place entre le centre de collecte du sang/plasma et le site de fabrication/fractionnement, afin que ceux-ci puissent s'informer mutuellement au cas où, après un don :
 - il s'avère que le donneur ne répondait pas aux critères de santé requis pour les donneurs ;
 - un des tests de marqueurs viraux s'avère positif, alors qu'ils étaient tous négatifs lors d'un précédent don du même donneur ;
 - il apparaît que la recherche des marqueurs viraux n'a pas été effectuée conformément aux procédures agréées ;
 - le donneur a contracté une maladie infectieuse due à un agent potentiellement transmissible par des produits dérivés du plasma (VHB, VHC, VHA et autres virus des hépatites non-A non-B non-C, VIH 1 et 2 et autres agents en fonction de l'évolution des connaissances) ;
 - le donneur contracte la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ ou Nv-MCJ) ;
 - le receveur de sang ou d'un composant sanguin contracte, à la suite d'une transfusion/perfusion, une infection qui met en cause le donneur ou dont on peut retrouver l'origine en remontant jusqu'au donneur.

Les procédures à suivre dans les cas susmentionnés doivent être décrites dans la procédure opératoire standard. La recherche rétrospective doit porter au moins sur les dons effectués au cours des six mois précédant le dernier don négatif. Lorsqu'un des cas

susmentionnés se présente, il devrait toujours y avoir réévaluation de la documentation relative au lot. L'opportunité d'un retrait du lot concerné doit être étudiée avec soin en tenant compte de critères tels que l'agent infectieux impliqué, la taille du mélange, l'intervalle de temps entre le don et la séroconversion, la nature du produit et sa méthode de fabrication. S'il apparaît qu'un don ayant servi à constituer un mélange de plasma était en fait infecté par le VIH ou le virus de l'hépatite A, B ou C, les autorités compétentes chargées de l'autorisation du médicament doivent en être averties, et décider avec l'entreprise des mesures à prendre. Des indications plus précises figurent dans la version actuelle des notes explicatives du Comité des spécialités pharmaceutiques sur les médicaments dérivés du plasma.

PRODUCTION ET CONTRÔLE DE LA QUALITÉ

- 16.** Chaque don de sang ou de plasma ou tout produit dérivé doit, préalablement à sa distribution et/ou son fractionnement, être testé à l'aide d'une méthode validée, de sensibilité et de spécificité appropriée, afin de rechercher les marqueurs des agents infectieux spécifiques suivants :

- HbsAg ;
- anticorps anti-VIH 1 anti-VIH 2 ;
- anticorps anti-VHC.

Si un résultat positif répétable est obtenu pour l'un de ces tests, le don n'est pas acceptable.

D'autres tests peuvent être requis suivant les exigences des Etats dans lesquels le produit fini sera distribué.

- 17.** Les températures de stockage spécifiées pour le sang, le plasma et les produits intermédiaires doivent être contrôlées et validées lors du stockage et du transport entre les centres de collecte et les locaux des fabricants ou entre les différents sites de fabrication. Les mêmes contraintes s'appliquent à la livraison de ces produits.

- 18.** Le premier mélange homogène de plasma (par exemple, après séparation du cryoprécipité) doit être testé à l'aide d'une méthode validée, de sensibilité et de spécificité appropriée. Les résultats doivent être négatifs pour les marqueurs des agents infectieux spécifiques suivants :

- HbsAg ;
- anticorps anti-VIH 1 anti-VIH 2 ;
- anticorps anti-VHC.

Les mélanges pour lesquels des résultats positifs confirmés ont été obtenus doivent être rejetés.

- 19.** Seuls les lots provenant de mélanges de plasma testés s'étant révélés négatifs pour l'ARN du VHC par des techniques d'amplification nucléaire (TAN) à l'aide d'une méthode validée, de sensibilité et de spécificité appropriée, peuvent être acceptés pour utilisation.

- 20.** Les tests à exiger pour le dépistage des virus ou autres agents infectieux doivent être déterminés en tenant compte des nouvelles connaissances en matière d'agents infectieux et de la disponibilité de méthodes d'essai appropriées.

- 21.** Les étiquettes figurant sur chaque unité de plasma stocké à des fins de mélange et de fractionnement doivent être conformes aux dispositions de la monographie de la pharmacopée européenne « Plasma humain pour fractionnement », et porter au minimum le numéro d'identification du lot, le nom et l'adresse du centre de collecte ou les références du service de transfusion sanguine responsable de la préparation, le numéro de lot du récipient, la température de stockage, le volume ou poids total de plasma, le type d'anticoagulant utilisé et la date du prélèvement et/ou de la séparation.

- 22.** Afin de minimiser le risque de contamination microbiologique du plasma destiné au fractionnement ou d'introduction de matériel étranger, la décongélation et le mélange doivent être réalisés au minimum dans une zone propre de classe D, en utilisant la tenue vestimentaire appropriée ; le port d'un masque et de gants est en outre requis. Les méthodes utilisées pour l'ouverture des poches, le mélange et la décongélation doivent être régulièrement contrôlées, par exemple en testant la biocharge (contamination microbienne). Les conditions applicables aux zones d'atmosphère contrôlée pour toutes les autres manipulations lorsqu'elles ne sont pas effectuées en système clos doivent être conformes aux exigences des présentes bonnes pratiques.
- 23.** Des méthodes doivent être prévues pour distinguer clairement les produits ou intermédiaires ayant fait l'objet d'un processus d'élimination ou d'inactivation virale de ceux qui n'ont pas été soumis à un tel processus.
- 24.** La validation des méthodes utilisées pour l'élimination ou l'inactivation des virus ne doit pas être réalisée dans les installations de production, afin d'éviter tout risque de contamination de la fabrication de routine par les virus utilisés pour la validation.

CONSERVATION DES ÉCHANTILLONS

- 25.** Si possible, des échantillons de chaque don doivent être conservés afin de faciliter toute procédure d'analyse rétrospective pouvant s'avérer nécessaire. Cette tâche incombe normalement au centre de collecte. Les échantillons de chaque mélange de plasma doivent être stockés dans des conditions adéquates pendant au moins un an après la date de péremption du produit fini ayant la plus longue durée de conservation.

ÉLIMINATION DU SANG, DU PLASMA OU DES INTERMÉDIAIRES REJETÉS

- 26.** Une procédure opératoire standard doit être prévue pour assurer l'élimination de manière sûre et efficace du sang, du plasma ou des intermédiaires.

GLOSSAIRE

SANG

Sang total prélevé chez un même donneur et traité soit pour la transfusion, soit pour la fabrication d'autres produits.

COMPOSANTS SANGUINS

Composants du sang utilisés à des fins thérapeutiques (globules rouges, globules blancs, plasma, plaquettes), pouvant être obtenus par centrifugation, filtration et congélation suivant la méthodologie classique des banques de sang.

MEDICAMENTS DERIVES DU SANG OU DU PLASMA

Même signification que dans la directive n° 2001-83 /CE.

LD.15. QUALIFICATION ET VALIDATION

PRINCIPE

1. La présente annexe décrit les principes de la qualification et de la validation applicables à la fabrication des médicaments. En vertu des BPF, les fabricants sont tenus de définir le travail de validation à effectuer en vue de démontrer qu'ils contrôlent les aspects critiques de leurs opérations spécifiques. Les changements importants apportés aux installations, équipements et procédés susceptibles d'influencer la qualité du produit, doivent être validés. Une méthode axée sur une évaluation des risques doit être utilisée afin de déterminer le champ d'application et l'étendue de la validation.

PLANIFICATION DE LA VALIDATION

2. Toutes les activités de validation doivent être planifiées. Les éléments clés d'un programme de validation doivent être clairement définis et documentés dans un plan directeur de validation (PDV) ou documents équivalents.
3. Le PDV doit être un document bref, clair et concis.
4. Le PDV doit comporter au minimum les données suivantes :
 - a) Politique de validation ;
 - b) Structure organisationnelle des activités de validation ;
 - c) Relevé des installations, systèmes, équipements et procédés à valider ;
 - d) Format de la documentation : format à utiliser pour les protocoles et les rapports ;
 - e) Planification et programmation ;
 - f) Maîtrise des changements ;
 - g) Référence aux documents existants.
5. Dans le cas de projets importants, il peut s'avérer nécessaire d'élaborer des plans directeurs de validation séparés.

DOCUMENTATION

6. Il convient d'établir un protocole écrit précisant les modalités de mise en oeuvre des activités de qualification et validation. Le protocole doit être revu et approuvé. Il doit définir les étapes critiques et les critères d'acceptation.
7. Un rapport renvoyant au protocole de qualification et/ou de validation doit être élaboré. Celui-ci doit résumer les résultats obtenus, formuler des commentaires sur toute déviation observée et tirer les conclusions nécessaires, y compris sur les changements recommandés en vue de remédier aux lacunes constatées. Toute modification du plan tel que défini dans le protocole doit être dûment justifiée et documentée.
8. Après réalisation d'une qualification satisfaisante, il doit être procédé à une libération officielle sous forme d'autorisation écrite en vue de la prochaine étape de qualification et de validation.

QUALIFICATION

Qualification de la conception

9. Le premier élément de la validation de nouvelles installations, systèmes ou équipements peut être la qualification de la conception (QC).
10. La conformité de la conception aux BPF doit être démontrée et documentée.

Qualification de l'installation

11. La qualification de l'installation (QI) doit être réalisée sur les installations, systèmes et équipements neufs ou ayant subi des modifications.
12. La QI doit comporter au minimum les éléments suivants :
 - a) Installation des équipements, canalisations, maintenance et appareillages de mesures contrôlés au regard des plans de réalisation et des spécifications en vigueur ;
 - b) Collecte et examen des instructions opératoires et des exigences en matière d'entretien du fournisseur ;
 - c) Exigences en matière d'étalonnage ;
 - d) Vérification des matériels de construction.

Qualification opérationnelle

13. La qualification opérationnelle (QO) doit succéder à la qualification de l'installation.
14. La QO doit comporter au minimum les éléments suivants :
 - a) Essais développés à partir de la connaissance des procédés, systèmes et équipements ;
 - b) Essais visant à inclure une condition ou un ensemble de conditions englobant les limites d'exploitation supérieures et inférieures, parfois qualifiées de conditions représentatives du « pire cas » (« worst case »).
15. Le fait de franchir avec succès le stade de la qualification opérationnelle doit permettre d'achever les procédures d'étalonnage, d'exploitation et de nettoyage, la formation des opérateurs et les exigences en matière d'entretien préventif. Elle doit permettre une « libération » officielle des installations, systèmes et équipements.

Qualification des performances

16. La qualification des performances (QP) doit suivre le passage réussi des stades de qualification installation et de qualification opérationnelle.
17. La QP doit comporter au minimum les éléments suivants :
 - a) Essais réalisés au moyen d'équipements de production, de substituts qualifiés ou de produits simulés, développés à partir de la connaissance du procédé et des installations, systèmes ou équipements ;
 - b) Essais visant à inclure une condition ou un ensemble de conditions englobant les limites d'exploitation supérieures et inférieures.
18. Bien que la QP soit décrite comme une activité distincte, il peut, dans certains cas, s'avérer opportun de la pratiquer conjointement avec la QO.

Qualification des installations, systèmes et équipements (en service)

19. Des éléments de preuve doivent permettre de vérifier les paramètres et les limites d'exploitation des principales variables de l'équipement d'exploitation. En outre, les opérations d'étalonnage, de nettoyage et d'entretien préventif, ainsi que les procédures d'exploitation et les procédures et enregistrements de formation des opérateurs doivent être documentés.

VALIDATION DES PROCÉDÉS

Généralités

20. Les exigences et les principes exposés dans le présent chapitre sont applicables à la fabrication de formes pharmaceutiques. Ils couvrent la validation initiale des nouveaux procédés, la validation initiale des procédés modifiés et la revalidation.

21. La validation des procédés doit normalement s'effectuer préalablement à la distribution et à la vente du médicament (validation prospective). Lorsque cela n'est pas possible, il peut, à titre exceptionnel, s'avérer nécessaire de valider les procédés au cours de production de routine (validation simultanée, ou concomitante). Les procédés en service depuis un certain temps doivent également être validés (validation rétrospective).
22. Les installations, systèmes et équipements qui seront utilisés doivent avoir été qualifiés et les méthodes d'essais analytiques doivent être validées. Le personnel participant aux activités de validation doit avoir reçu une formation appropriée.
23. Les installations, systèmes, équipements et procédés doivent être régulièrement évalués en vue de vérifier leur état de bon fonctionnement.

Validation prospective

24. La validation prospective doit comporter au minimum les éléments suivants :
 - a) Brève description du procédé ;
 - b) Résumé des étapes critiques de la fabrication à étudier ;
 - c) Liste des équipements/installations destinés à être utilisés (y compris les équipements de mesure/contrôle et supervision/enregistrement) assortie de leur statut d'étalonnage ;
 - d) Spécifications du produit fini en vue de la libération ;
 - e) Liste des méthodes analytiques, le cas échéant ;
 - f) Contrôles en cours de fabrication proposés, assortis des critères d'acceptation ;
 - g) Essais supplémentaires à pratiquer, assortis des critères d'acceptation et de la validation analytique, le cas échéant ;
 - h) Plan d'échantillonnage ;
 - i) Méthodes d'enregistrement et d'évaluation des résultats ;
 - j) Fonctions et responsabilités ;
 - k) Proposition de calendrier.
25. En s'appuyant sur ce procédé défini (y compris les composantes spécifiées), une série de lots du produit final peut être fabriquée dans des conditions de routine. En théorie, le nombre d'opérations de fabrications effectuées et les phénomènes observés doivent permettre à eux-seuls d'établir le degré normal de variation et des tendances et fournir suffisamment de données aux fins de l'évaluation. On admet généralement que trois lots/opérations consécutifs répondant aux paramètres arrêtés équivalent à une validation du procédé.
26. Les lots fabriqués aux fins de la validation du procédé doivent être de taille identique aux futurs lots industriels.
27. Lorsque les lots de validation sont destinés à être vendus ou distribués, leurs conditions de production doivent être parfaitement conformes aux BPF, ainsi qu'à l'autorisation de mise sur le marché.

Validation simultanée (ou concomitante)

28. A titre exceptionnel, on peut accepter qu'aucun programme de validation ne soit effectué avant le démarrage de la production de routine.
29. La décision de procéder à une validation simultanée doit être justifiée, documentée et approuvée par le personnel autorisé.
30. Les exigences documentaires applicables à la validation simultanée sont identiques à celles de la validation prospective.

Validation rétrospective

31. La validation rétrospective n'est acceptable que pour les procédés bien établis. Elle ne s'applique pas dans les cas où de récents changements sont intervenus dans la composition du produit, dans les procédures d'exploitation ou les équipements.
32. La validation de tels procédés doit se fonder sur des données historiques. Les étapes qu'elle comporte consistent à élaborer un protocole spécifique et à rendre compte des résultats de l'examen des données en vue d'en tirer une conclusion et une recommandation.
33. La source des données destinées à cette validation doit comporter au minimum les dossiers de lot de fabrication et de conditionnement, des cartes de contrôle des procédés, des cahiers de route concernant l'entretien, des registres des changements de personnel, des études de capacité du procédé, des données concernant le produit fini, y compris des analyses de tendances et les résultats de stabilité durant le stockage.
34. Les lots sélectionnés aux fins de la validation rétrospective doivent être représentatifs de tous les lots fabriqués au cours de la période d'étude, y compris les lots ne satisfaisant pas aux spécifications, et doivent être en nombre suffisant pour démontrer la cohérence du procédé. Il peut être nécessaire de soumettre des produits conservés en échantillothèque à des tests supplémentaires en vue d'obtenir la quantité et le type de données nécessaires pour valider le procédé à titre rétrospectif.
35. En ce qui concerne la validation rétrospective, il convient généralement d'examiner les données provenant de dix à trente lots consécutifs pour évaluer la cohérence du procédé. Toutefois, l'examen peut porter sur un nombre de lots moins importants si cela est justifié.

Validation du nettoyage

36. Les opérations de nettoyage doivent être validées en vue de confirmer l'efficacité de la procédure de nettoyage. Les teneurs limites en résidus, produits de nettoyage et contamination microbienne doivent logiquement être fixées en fonction des matériaux et des produits utilisés. Ces limites doivent pouvoir être atteintes et vérifiées.
37. Des méthodes analytiques validées dont la sensibilité permette la détection des résidus ou contaminants doivent être utilisées. La limite de détection de chaque méthode analytique doit être suffisamment basse pour permettre de détecter le niveau de résidu ou de contaminant acceptable établi.
38. En général, seules les procédures de nettoyage applicables aux surfaces de l'équipement en contact avec les produits doivent être validées. Il pourrait être envisagé d'inclure les parties qui ne sont pas en contact avec les produits. Les intervalles entre l'utilisation et le nettoyage ainsi qu'entre le nettoyage et la réutilisation doivent être validés. Les intervalles et les méthodes de nettoyage doivent être déterminés.
39. S'agissant des procédures de nettoyage applicables à des produits et des procédés similaires, la sélection d'une gamme représentative de produits et de procédés similaires est jugée acceptable. Une seule étude de validation peut être réalisée en se fondant sur la méthode du « pire cas » qui tient compte des points critiques.
40. Généralement, la mise en œuvre de la procédure de nettoyage à trois reprises consécutives et donnant un résultat favorable est nécessaire pour prouver la validité de la méthode.
41. La méthode consistant à répéter les essais jusqu'à obtention de la propreté adéquate (« test until clean ») n'est pas considérée comme une alternative appropriée à la validation du nettoyage.

42. A titre exceptionnel, des produits simulant les propriétés physico-chimiques des substances à éliminer peuvent être utilisés comme substitut aux substances en tant que telles lorsqu'il s'agit de substances toxiques ou dangereuses.

Maîtrise des changements

43. Des procédures écrites doivent être établies en vue de décrire les mesures à mettre en œuvre en cas de modification d'une matière première, d'un composant du produit, du matériel de production, de l'environnement (ou du site) de fabrication, de la méthode de production ou d'essai ou de tout autre changement susceptible d'influer sur la qualité du produit ou la reproductibilité du procédé. Les procédures de maîtrise des changements doivent garantir la production de données suffisantes en vue de démontrer que le procédé modifié aboutira à un produit de la qualité souhaitée et conforme aux spécifications approuvées.
44. Tous les changements susceptibles d'influencer la qualité du produit ou la reproductibilité du procédé doivent être demandés, documentés et acceptés de façon formelle. Il convient d'évaluer l'impact probable de la modification des installations, systèmes et équipements sur le produit, y compris en réalisant une analyse de risques. La nécessité de réaliser des requalifications et des revalidations, ainsi que la portée de celles-ci doivent être déterminées.

Revalidation

45. Les installations, systèmes, équipements et procédés, y compris le nettoyage, doivent être régulièrement évalués en vue de confirmer leur validité. Lorsqu'aucun changement important n'est intervenu au niveau du statut validé, un examen attestant que les installations, systèmes, équipements et procédés satisfont aux exigences prescrites tient lieu de revalidation.

GLOSSAIRE

- ANALYSE DES RISQUES

Méthode visant à évaluer et à caractériser les paramètres critiques de la fonctionnalité d'un équipement ou procédé.

- MAITRISE DES CHANGEMENTS

Système formel par lequel des représentants qualifiés des disciplines concernées examinent les changements proposés ou effectifs susceptibles de modifier le statut validé des installations, systèmes, équipements ou procédés. L'objectif est de déterminer les mesures pouvant s'avérer nécessaires pour garantir et démontrer que la validité du système perdure.

- PIRE CAS (« WORST CASE »)

Condition ou ensemble de conditions englobant les circonstances et les limites opérationnelles supérieures et inférieures, dans les limites des procédures opératoires, comportant le plus grand risque de défaillance du produit ou du procédé comparé aux conditions idéales. Ces conditions n'entraînent pas nécessairement la défaillance du produit ou du procédé.

- PRODUIT SIMULE

Matériel se rapprochant étroitement des caractéristiques physiques et, le cas échéant, des caractéristiques chimiques (ex. viscosité, taille des particules, pH...etc.) du produit en cours de validation. Dans de nombreux cas, ces caractéristiques peuvent être obtenues par un lot de produit placebo.

- QUALIFICATION DE LA CONCEPTION (QC)

Vérification documentée que la conception proposée des installations, systèmes et équipements convient aux usages auxquels ils sont destinés.

- QUALIFICATION DE L'INSTALLATION (QI)

Vérification documentée que les installations, systèmes et équipements, tels qu'ils ont été installés ou modifiés, sont conformes à la conception approuvée et aux recommandations du fabricant.

- QUALIFICATION OPERATIONNELLE (QO)

Vérification documentée que les installations, systèmes et équipements, tels qu'ils ont été installés ou modifiés, fonctionnent comme prévu sur toute la gamme d'exploitation.

- QUALIFICATION DES PERFORMANCES (QP)

Vérification documentée que les installations, systèmes et équipements, tels qu'ils ont été agencés, sont en mesure de fonctionner de manière efficace et reproductible, sur la base de la méthode opérationnelle approuvée et de la spécification du produit.

- REVALIDATION

Renouvellement de la validation du procédé en vue de démontrer que les changements introduits dans le procédé/équipement conformément aux procédures de maîtrise des changements ne comportent aucun risque pour les caractéristiques du procédé et la qualité du produit.

- SYSTÈME

Groupe d'équipements concourant à un usage commun.

- VALIDATION DU NETTOYAGE

Preuve documentée qu'une procédure de nettoyage approuvée fournira des équipements adaptés à la fabrication de médicaments.

- VALIDATION DU PROCÉDE

Preuve documentée que le procédé, exploité dans le cadre de paramètres établis, est en mesure de fonctionner de manière efficace et reproductible en vue de produire un médicament conforme à ses spécifications et à ses attributs qualitatifs prédéfinis.

- VALIDATION PROSPECTIVE

Validation effectuée avant la production de routine de produits destinés à la vente.

- VALIDATION RETROSPECTIVE

Validation d'un procédé pour un produit qui a été commercialisé, sur la base des données relatives à la fabrication, aux essais et au contrôle du lot.

- VALIDATION SIMULTANEE (ou CONCOMITANTE)

Validation réalisée durant la production de routine de produits destinés à la vente.

LD.16. CERTIFICATION PAR UNE PERSONNE QUALIFIÉE ET LIBÉRATION DES LOTS

1. CHAMP D'APPLICATION

- 1.1.** La présente ligne directrice énonce des principes concernant la certification par une personne qualifiée et la libération, au sein de la Communauté européenne (CE) ou de l'EEE, des lots de médicaments ayant une autorisation de mise sur le marché (AMM) ou destinés à l'exportation.
- 1.2.** Cette ligne directrice vise en particulier les cas dans lesquels différents stades de la production ou de l'analyse d'un lot ont été réalisés dans différents lieux ou par différents fabricants, et ceux dans lesquels un lot de produit intermédiaire ou de produit vrac est divisé en plusieurs lots de produits finis. Elle couvre également la libération des lots importés dans la CE/EEE, qu'il y ait ou non un accord de reconnaissance mutuelle entre la Communauté et le pays tiers. Ces principes s'appliquent également aux médicaments expérimentaux, sous réserve de dispositions légales particulières et de principes plus spécifiques visés à la ligne directrice 13 du présent guide.
- 1.3.** Il va de soi que la présente ligne directrice ne décrit pas de manière exhaustive toutes les modalités juridiquement acceptables. Elle ne couvre pas non plus la libération des lots par une autorité de contrôle officielle qui peut être spécifiée pour certains produits sanguins et immunologiques, conformément à l'article 11 point 5.4⁵ et aux articles 109⁶ et 110 de la directive 2001/83/CE modifiée, instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.
- 1.4.** Les modalités de base applicables à la libération des lots d'un produit sont définies par son autorisation de mise sur le marché. Rien, dans cette ligne directrice, ne saurait annuler ces modalités.

2. PRINCIPE

- 2.1.** Chaque lot de produit fini doit être certifié par une personne qualifiée au sein de la CE/EEE avant d'être libéré pour la vente ou la distribution dans la CE/EEE ou encore pour l'exportation.
- 2.2.** L'objectif de la certification des lots est le suivant :
 - s'assurer de la conformité de la fabrication et du contrôle du lot aux exigences de l'AMM, aux principes et lignes directrices des bonnes pratiques de fabrication européennes ou des bonnes pratiques de fabrication d'un pays tiers reconnues équivalentes aux termes d'un accord de reconnaissance mutuelle et de toute autre exigence légale pertinente avant sa mise sur le marché ;
 - s'assurer, dans l'éventualité d'un produit défectueux nécessitant une investigation ou un rappel de lot, que la personne qualifiée qui a certifié le lot et les enregistrements correspondants sont facilement identifiables.

⁵ devenu point 4.4 par la Directive 2004/27/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain (JO L 136, 30.4.2004, p34).

⁶ Directive 2002/98/CE du Parlement et du Conseil du 27 janvier 2003 établissant des normes de qualité et de sécurité pour la collecte, le contrôle, la transformation, la conservation et la distribution du sang humain, et des composants sanguins, et modifiant la Directive 2001/83/CE (JO L 33, 8.2.2003, p.30).

3. INTRODUCTION

- 3.1. La fabrication, y compris les tests de contrôle de la qualité d'un lot de médicaments, s'opère en plusieurs étapes qui peuvent être réalisées dans différents établissements et par différents fabricants. Chaque étape doit être conduite dans le respect de l'autorisation de mise sur le marché du produit concerné, des bonnes pratiques de fabrication et de la législation de l'État membre concerné et doit être prise en compte par la personne qualifiée chargée de certifier le lot du produit fini avant sa mise sur le marché.
- 3.2. Toutefois, dans un contexte industriel, une personne qualifiée ne peut généralement pas à elle seule s'impliquer étroitement dans chaque étape de la fabrication. De ce fait, la personne qualifiée chargée de certifier un lot de produit fini peut être amenée à se baser en partie sur l'avis et les décisions d'autres personnes. Au préalable, la personne qualifiée doit s'assurer de la fiabilité des informations fournies par ces personnes, soit par connaissance personnelle, soit par la confirmation par d'autres personnes qualifiées dans le cadre d'un système de la qualité qu'elle a préalablement accepté.
- 3.3. Le fait que certaines étapes de la fabrication interviennent dans un pays tiers ne supprime pas l'obligation que la production et les contrôles soient conformes à l'autorisation de mise sur le marché, que le fabricant soit autorisé conformément à la législation du pays concerné et que la fabrication respecte des bonnes pratiques de fabrication au moins équivalentes à celles de la Communauté européenne.
- 3.4. Certains termes utilisés dans la présente ligne directrice revêtent une signification particulière, dont la définition figure dans le glossaire.

4. GENERALITES

- 4.1. Il est possible que différents stades de la fabrication, de l'importation, des contrôles et du stockage d'un même lot de produit fini avant sa libération se déroulent dans différents établissements. Chaque établissement doit être autorisé dans le cadre d'une ou de plusieurs autorisations de fabrication, et disposer d'au moins une personne qualifiée. Toutefois, quel que soit le nombre d'établissements impliqués, il incombe totalement à la personne qualifiée qui certifie le lot de produit fini avant sa libération de veiller à ce que le lot du produit concerné soit correctement fabriqué.
- 4.2. Il peut arriver que différents lots d'un produit soient fabriqués ou importés et libérés dans différents établissements de la CE/EEE. À titre d'exemple, une autorisation de mise sur le marché communautaire peut mentionner des établissements autorisés à libérer des lots de produits dans plusieurs États membres, de même qu'une autorisation de mise sur le marché nationale peut mentionner plus d'un établissement de libération. Dans cette situation, l'exploitant de l'autorisation de mise sur le marché et chaque établissement autorisé à libérer des lots de produits doivent être en mesure d'identifier l'établissement où chaque lot donné a été libéré ainsi que la personne qualifiée responsable de la certification du lot en question.
- 4.3. La personne qualifiée certifiant un lot de produit fini avant sa libération peut se fonder sur sa connaissance personnelle de toutes les installations et procédures employées, des compétences des personnes concernées et du système de la qualité dans le cadre duquel elles opèrent. Autrement, elle peut se baser sur la confirmation, par une ou plusieurs autres personnes qualifiées, de la conformité des étapes de fabrication intermédiaires dans le cadre d'un système de la qualité qu'elle a préalablement accepté.

Cette confirmation par d'autres personnes qualifiées doit être documentée et identifier clairement les éléments qui ont été confirmés. Les modalités systématiques établies à cette fin doivent être définies dans un accord écrit.

- 4.4. Un accord doit impérativement être établi dès qu'une personne qualifiée souhaite se baser sur la confirmation d'une autre personne qualifiée. L'accord doit être conforme au chapitre 7 du présent guide. La personne qualifiée assurant la certification du lot de produit fini doit veiller à ce que les modalités de l'accord soient respectées. La forme de l'accord doit être appropriée à la relation entre les parties ; par exemple, il peut s'agir d'une procédure opératoire standard au sein d'une entreprise ou d'un contrat formel entre différentes entreprises, y compris lorsque celles-ci font partie du même groupe.
- 4.5. L'accord doit prévoir une obligation pour le fournisseur d'un produit vrac ou intermédiaire de notifier au(x) destinataire(s) chaque déviation, résultat hors normes, non respect des BPF, investigation, réclamation ou tout autre problème devant être pris en compte par la personne qualifiée responsable de la certification du lot de produit fini.
- 4.6. Lorsque l'enregistrement de la certification et de la libération des lots est effectué au moyen d'un système informatisé, il importe d'accorder une attention particulière à la ligne directrice 5 du présent guide.
- 4.7. Un lot de produit fini certifié, dans le cadre d'une autorisation de mise sur le marché, par une personne qualifiée dans la CE/EEE n'a pas besoin de faire l'objet d'une nouvelle certification pour autant que celui-ci reste à l'intérieur de la CE/EEE.
- 4.8. Quelles que soient les modalités particulières prises en matière de certification et de libération des lots, il doit toujours être possible d'identifier et de rappeler immédiatement tous les produits susceptibles de présenter un danger dû à un défaut de qualité dans un lot.

5. CONTRÔLE DES LOTS ET LIBÉRATION DES PRODUITS FABRIQUÉS DANS LA CE/EEE

- 5.1. Lorsque l'ensemble des étapes de production et de contrôle s'effectue dans un seul établissement, la conduite de certaines vérifications et de certains contrôles peut être délégué à des tiers, mais il incombe à la personne qualifiée de l'établissement, chargée normalement de certifier le lot de produit fini, d'endosser personnellement la responsabilité de ces étapes dans le cadre d'un système de la qualité défini. Toutefois, cette personne qualifiée peut également se baser sur la confirmation des étapes intermédiaires par d'autres personnes qualifiées de l'établissement qui sont responsables des étapes en question.
- 5.2. Différentes étapes de la fabrication se déroulent dans différents établissements relevant de la même entreprise.

Lorsque différentes étapes de la fabrication d'un lot se déroulent dans différents établissements relevant de la même entreprise (qu'ils soient ou non couverts par la même autorisation de fabrication) une personne qualifiée doit assumer la responsabilité de chaque étape. La certification du lot de produit fini doit être réalisée par une personne qualifiée de l'établissement titulaire de l'autorisation de fabrication, responsable de la libération du lot pour sa mise sur le marché et qui peut soit assumer personnellement la responsabilité de toutes les étapes, soit se baser sur la confirmation des étapes antérieures par les personnes qualifiées responsables des étapes en question.

- 5.3. Certaines étapes intermédiaires de fabrication sont sous-traitées à une autre entreprise.

Une ou plusieurs étapes intermédiaires de la production et du contrôle peuvent être sous-traitées au titulaire d'une autorisation de fabrication d'une autre entreprise. Une personne qualifiée du donneur d'ordre peut se baser sur la confirmation de l'étape considérée par une personne qualifiée du sous-traitant, mais la personne qualifiée du donneur d'ordre est responsable de s'assurer que ce travail est exécuté conformément aux conditions d'un accord écrit. Le lot de produit fini doit être certifié par une personne

qualifiée de l'établissement titulaire de l'autorisation de fabrication et responsable de la libération du lot pour sa mise sur le marché.

- 5.4.** Un lot de produit vrac est conditionné dans différents établissements en plusieurs lots de produit fini libérés dans le cadre de la même autorisation de mise sur le marché.

Ce cas de figure peut par exemple se présenter dans le cadre d'une autorisation de mise sur le marché nationale lorsque tous les établissements de conditionnement se trouvent dans un même État membre ou dans le cadre d'une autorisation communautaire lorsque les établissements sont répartis entre plusieurs États membres.

- 5.4.1. Une solution consiste à ce qu'une personne qualifiée de l'établissement autorisé fabriquant le lot de produit vrac certifie tous les lots de produit fini avant leur mise sur le marché. Ce faisant, cette personne qualifiée doit soit assumer personnellement la responsabilité de toutes les étapes de fabrication, soit se baser sur la confirmation du conditionnement par les personnes qualifiées des établissements de conditionnement.
- 5.4.2. Une autre solution consiste à ce que la certification de chaque lot de produit fini avant sa mise sur le marché soit effectuée par une personne qualifiée du fabricant qui a effectué l'opération de conditionnement final. Ce faisant, cette personne qualifiée doit soit assumer personnellement la responsabilité de l'ensemble des étapes de fabrication soit se baser sur la confirmation du lot de produit vrac par une personne qualifiée du fabricant de ce lot.
- 5.4.3. Dans tous les cas où le conditionnement est effectué dans différents établissements dans le cadre d'une même autorisation de mise sur le marché, il incombe à une personne, généralement une personne qualifiée du fabricant du lot de produit vrac, d'assumer pleinement la responsabilité de tous les lots de produit fini libérés provenant d'un même lot de produit vrac. Celle-ci est tenue de se tenir informée de tout problème de qualité rapporté sur tout lot de produit fini et de coordonner toutes les mesures rendues nécessaires par un problème concernant le lot de produit vrac.

Dans la mesure où le produit vrac et le produit fini ne portent pas nécessairement le même numéro de lot, un lien documenté doit être établi entre les deux numéros, de façon à pouvoir établir une traçabilité complète.

- 5.5.** Un lot de produit vrac est conditionné dans différents établissements en plusieurs lots de produits finis libérés dans le cadre de différentes autorisations de mise sur le marché.

Ce cas de figure peut par exemple se présenter lorsqu'une entreprise multinationale détient des autorisations de mise sur le marché nationales pour un produit dans plusieurs États membres ou lorsqu'un fabricant de médicaments génériques achète des produits vrac, puis procède à leur conditionnement et à leur libération dans le cadre de sa propre autorisation de mise sur le marché.

- 5.5.1. Une personne qualifiée du fabricant procédant au conditionnement, qui certifie le lot de produit fini doit, soit assumer personnellement la responsabilité de toutes les étapes de fabrication, soit se baser sur la confirmation du lot de produit vrac par une personne qualifiée du fabricant concerné.
- 5.5.2. Tout problème identifié dans l'un des lots de produit fini et susceptible d'être survenu lors de la fabrication du lot de produit vrac doit être communiqué à la personne qualifiée responsable de la confirmation du lot de produit vrac, qui doit alors prendre toutes les mesures nécessaires à l'égard de l'ensemble des lots de produit fini fabriqués à partir du lot de produit vrac suspecté. Cette disposition doit être définie dans le cadre d'un accord écrit.

- 5.6.** Un lot de produit fini est acheté et libéré par le titulaire d'une autorisation de fabrication conformément à sa propre autorisation de mise sur le marché.

Ce cas de figure peut par exemple se présenter lorsqu'une entreprise, mettant sur le marché des produits génériques, détient une AMM pour des produits fabriqués par une autre entreprise, achète des produits finis qui n'ont pas été certifiés conformément à sa propre AMM et les certifie dans le cadre de sa propre autorisation, conformément à sa propre AMM.

Dans cette situation, une personne qualifiée de l'entreprise qui achète doit certifier le lot de produit fini avant sa libération. Ce faisant, cette personne qualifiée doit soit assumer personnellement la responsabilité de toutes les étapes de fabrication, soit se baser sur la confirmation du lot par une personne qualifiée du fabricant (vendeur).

- 5.7.** Le laboratoire de contrôle de la qualité et l'établissement de production sont titulaires d'autorisations de fabrication différentes.

Une personne qualifiée certifiant un lot de produit fini doit soit assumer personnellement la responsabilité des contrôles du laboratoire, soit se baser sur la confirmation des contrôles et des résultats par une autre personne qualifiée. L'autre laboratoire de contrôle et sa personne qualifiée ne sont pas tenus de se trouver dans le même État membre que l'établissement titulaire de l'autorisation de fabrication libérant le lot. En l'absence d'une telle confirmation, la personne qualifiée doit elle-même connaître personnellement le laboratoire et ses procédures applicables au produit fini à certifier.

6. CONTRÔLE DE LOTS ET LIBÉRATION DE PRODUITS IMPORTÉS EN PROVENANCE D'UN PAYS TIERS

6.1. Généralités

- 6.1.1. L'importation de produits finis doit être réalisée par un importateur, au sens défini dans le glossaire de la présente ligne directrice.
- 6.1.2. Chaque lot de produit fini importé doit être certifié par une personne qualifiée de l'importateur avant d'être libéré en vue de sa vente dans la CE/EEE.
- 6.1.3. A moins qu'un accord de reconnaissance mutuelle entre la Communauté et le pays tiers soit opérationnel (voir section 7), des échantillons de chaque lot doivent être contrôlés dans la CE/EEE avant la certification du lot de produit fini par une personne qualifiée. Il n'est pas nécessaire que l'importation et les contrôles se déroulent dans le même État membre.
- 6.1.4. Les principes de la présente section sont également applicables dans le cas d'une éventuelle importation de produits intermédiaires et de produits vrac.

- 6.2.** Un lot complet ou la première partie d'un lot de médicaments est importé.

Le lot ou la partie du lot doit être certifié par une personne qualifiée de l'importateur avant sa libération. Cette personne qualifiée peut prendre en compte les résultats des examens, de l'échantillonnage ou des contrôles du lot importé, confirmés par une personne qualifiée d'un autre établissement titulaire d'une autorisation de fabrication (au sein de la CE/EEE).

- 6.3.** Une partie d'un lot de produit fini est importée après qu'une autre partie du même lot ait été précédemment importée dans le même établissement ou dans un établissement différent.

- 6.3.1. Une personne qualifiée de l'importateur recevant ultérieurement une autre partie du lot peut tenir compte des contrôles et de la certification réalisés par une personne qualifiée responsable de la première partie du lot. Dans ce cas, la personne qualifiée doit attester, preuve à l'appui, que les deux parties proviennent effectivement du même lot, que l'autre partie a été transportée dans les mêmes conditions que la première et que les échantillons qui ont été analysés sont représentatifs de l'ensemble du lot.

6.3.2. Les conditions visées au paragraphe 6.3.1 ont plus de chances d'être remplies lorsque le fabricant du pays tiers et le ou les importateur(s) de la CE/EEE relèvent de la même organisation opérant dans le cadre d'un système d'assurance de la qualité commun. Lorsque la personne qualifiée ne peut garantir que les conditions visées au paragraphe 6.3.1 sont remplies, chaque partie du lot doit être traitée comme un lot différent.

6.3.3. Lorsque différentes parties du lot sont libérées dans le cadre de la même autorisation de mise sur le marché, il incombe à une personne, généralement une personne qualifiée de l'importateur de la première partie du lot, de s'assurer de la tenue des enregistrements relatifs à l'importation de toutes les parties du lot et de la traçabilité de la distribution de toutes les parties du lot au sein de la CE/EEE. Cette personne doit être informée de tout problème de qualité rapporté sur l'une quelconque des parties du lot et doit coordonner toutes les mesures nécessaires concernant ces problèmes et leur résolution.

Ces dispositions doivent être définies dans le cadre d'un accord écrit entre tous les importateurs concernés.

6.4. Lieu de l'échantillonnage aux fins des contrôles dans la CE/EEE

6.4.1. Les échantillons doivent être représentatifs du lot et être contrôlés au sein de la CE/EEE. À cette fin, il peut être préférable de prélever quelques échantillons en cours de fabrication dans le pays tiers. Par exemple, les échantillons destinés aux essais de stérilité gagneraient à être prélevés au cours de l'opération de remplissage. Toutefois, afin qu'ils soient représentatifs du lot après le stockage et le transport, il convient également de prélever des échantillons après réception du lot dans la CE/EEE.

6.4.2. Tous les échantillons prélevés dans un pays tiers doivent être expédiés avec le lot qu'ils représentent et dans les mêmes conditions que celui-ci, ou, si ces derniers sont envoyés séparément, il doit être démontré que les échantillons restent représentatifs du lot importé, par exemple en définissant et en contrôlant les conditions de stockage et d'expédition. Lorsque la personne qualifiée souhaite se baser sur le contrôle des échantillons prélevés dans un pays tiers, des raisons techniques doivent justifier cette démarche.

7. CONTRÔLE DES LOTS ET LIBÉRATION DE PRODUITS IMPORTÉS D'UN PAYS TIERS AVEC LEQUEL LA COMMUNAUTÉ A CONCLU UN ACCORD DE RECONNAISSANCE MUTUELLE (ARM)

7.1. Sauf dispositions contraires précisées dans l'accord, un ARM ne supprime pas l'obligation pour une personne qualifiée de certifier un lot avant sa libération pour la vente ou la distribution dans la CE/EEE. Toutefois, sous réserve de dispositions particulières dans l'accord considéré, la personne qualifiée de l'importateur peut se baser sur la confirmation du fabricant que le lot a été fabriqué et contrôlé conformément à son autorisation de mise sur le marché et aux BPF du pays tiers et ne doit pas nécessairement répéter la totalité des contrôles. La personne qualifiée peut certifier le lot en vue de sa libération dès lors qu'elle est satisfaite de cette confirmation, que le lot a été transporté dans les conditions requises et qu'il a été réceptionné et stocké dans la CE/EEE par un importateur visé à la section 9.

7.2. Les autres procédures, y compris les modalités de réception et de certification des parties de lot à différentes dates et/ou dans différents établissements, doivent être identiques à celles définies à la section 6.

8. OBLIGATIONS COURANTES D'UNE PERSONNE QUALIFIEE

8.1. Avant de certifier un lot préalablement à sa libération, la personne qualifiée doit s'assurer, au regard des principes précités, que les exigences suivantes ont été satisfaites :

- a) le lot et sa fabrication sont conformes aux dispositions de l'autorisation de mise sur le marché (y compris l'autorisation requise pour l'importation, le cas échéant) ;
 - b) le produit a été fabriqué conformément aux bonnes pratiques de fabrication ou, dans le cas d'un lot importé en provenance d'un pays tiers, conformément à des bonnes pratiques de fabrication au moins équivalentes aux BPF communautaires ;
 - c) les principaux procédés de fabrication et de contrôles ont été validés ; les conditions réelles de production et les enregistrements de fabrication ont été pris en compte ;
 - d) toute déviation ou changement prévu dans la production ou le contrôle de la qualité a été autorisé par les personnes responsables, conformément à un système défini. Tout changement nécessitant une modification de l'autorisation de mise sur le marché ou de fabrication a été notifié à l'autorité concernée et autorisée par celle-ci ;
 - e) tous les examens et contrôles nécessaires ont été pratiqués, y compris tous les prélèvements, examens ou contrôles supplémentaires mis en œuvre en raison de déviations ou de changements prévus ;
 - f) toute la documentation nécessaire en matière de production et de contrôle de la qualité a été finalisée et approuvée par le personnel habilité ;
 - g) tous les audits ont été effectués conformément aux exigences du système d'assurance de la qualité ;
 - h) la personne qualifiée doit en outre tenir compte de tout autre facteur dont elle a connaissance et susceptible d'influer sur la qualité du lot.
- 8.2.** Une personne qualifiée chargée de confirmer la conformité d'une étape de fabrication intermédiaire, telle que décrite au paragraphe 4.3, a les mêmes obligations que celles précitées eu égard à cette étape spécifique, sauf dispositions contraires dans l'accord conclu entre les personnes qualifiées.
- 8.3.** Une personne qualifiée doit en permanence actualiser ses connaissances et son expérience à la lumière des progrès techniques et scientifiques et des changements dans la gestion de la qualité concernant le produit qu'elle doit certifier.
- 8.4.** Lorsqu'une personne qualifiée est appelée à certifier un lot d'un type de produit avec lequel elle n'est pas familiarisée, par exemple lors de l'introduction d'une nouvelle gamme de produits par le fabricant pour lequel elle travaille ou lorsqu'elle commence à travailler pour un autre fabricant, elle doit préalablement s'assurer qu'elle possède les connaissances et l'expérience nécessaires pour satisfaire à ses obligations.

GLOSSAIRE

Certains termes contenus dans cette ligne directrice particulière sont utilisés dans un sens particulier défini ci-dessous. Il conviendra également de se reporter au glossaire figurant dans la partie principale des bonnes pratiques de fabrication.

- ACCORD DE RECONNAISSANCE MUTUELLE (ARM)

« Dispositions utiles » prises entre la Communauté et un pays tiers exportateur visées à l'article 51.2 de la directive 2001/83/CE.

- CERTIFICATION DU LOT DE PRODUIT FINI

Certification par une personne qualifiée du fabricant ou de l'importateur, sur un registre ou document équivalent prévu à cet effet, que chaque lot de fabrication a été fabriqué et/ou contrôlé conformément à la législation en vigueur et dans le respect des exigences retenues pour l'autorisation de mise sur le marché (dispositions de l'article 51 de la directive 2001/83/CE), avant sa libération pour la vente ou la distribution.

- CONFIRMATION

Déclaration signée certifiant qu'un procédé ou un contrôle a été réalisé conformément aux BPF et à l'autorisation de mise sur le marché concernée, conformément à l'accord écrit passé avec la personne qualifiée responsable de la certification du lot de produit fini avant sa libération. Confirmer et confirmé ont la même signification.

- IMPORTATEUR

Entreprise ou organisme défini à l'article R. 5124-2 2° du CSP et titulaire de l'autorisation d'établissement pharmaceutique visée à l'article L. 5124-3 du CSP ou à l'article 40.3 de la directive 2001/83/CE pour importer des médicaments en provenance de pays tiers.

- LOT DE PRODUIT FINI

En référence au contrôle du produit fini, la définition du lot de produit fini est celle visée à la partie 1 module 3 point 3.2.2.5 de la directive 2001/83/CE3. 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.

- LOT DE PRODUIT VRAC

Lot de produit, d'une taille décrite dans la demande d'autorisation de mise sur le marché, soit prêt à l'assemblage en conditionnement final, soit en conditionnement primaire prêt à l'assemblage en conditionnement final. (Un lot de produit vrac peut, par exemple, être composé d'une quantité en vrac de produit liquide, de formes pharmaceutiques solides telles que des comprimés ou capsules, ou d'ampoules remplies).

- PERSONNE QUALIFIEE

Lorsque les opérations ont lieu en France, pharmacien responsable ou pharmacien délégué visés à l'article L. 5124-2 CSP ou pharmacien adjoint, par délégation du pharmacien responsable, formé et habilité à la certification des lots, exerçant au sein d'un établissement pharmaceutique visé à l'article L. 5124-1 CSP.

Dans les autres États membres, la personne qualifiée s'entend au sens de l'article 48 de la directive 2001/83/CE modifiée.

LD.17. LIBÉRATION PARAMÉTRIQUE ⁷

1. PRINCIPE

- 1.1.** La définition du concept de libération paramétrique présentée dans cette annexe se fonde sur celle proposée par l'Organisation européenne pour la qualité : « système de libération propre à assurer que le produit est de la qualité requise, sur la base des informations recueillies en cours de fabrication et de la conformité aux exigences spécifiques des BPF en matière de libération paramétrique ».
- 1.2.** La libération paramétrique doit satisfaire aux exigences de base des BPF, ainsi qu'aux annexes et lignes directrices particulières applicables.

2. LIBERATION PARAMÉTRIQUE

- 2.1.** Il est reconnu qu'un ensemble exhaustif d'essais et de contrôles en cours de fabrication peut constituer un moyen plus efficace de garantir le respect des spécifications du produit fini que les tests pratiqués sur le seul produit fini.
- 2.2.** La libération paramétrique peut être autorisée pour certains paramètres spécifiques, comme alternative aux contrôles de routine des produits finis. L'autorisation de procéder à une libération paramétrique doit être accordée, refusée ou retirée conjointement par les responsables de l'évaluation des produits et les inspecteurs BPF d'une autorité compétente d'un Etat membre de l'Union européenne ou de l'EEE.

3. LIBERATION PARAMÉTRIQUE DES PRODUITS STÉRILES

- 3.1.** La présente section ne porte que sur la partie de la libération paramétrique afférente à la libération de routine des produits finis non soumis à des essais de stérilité. L'élimination des essais de stérilité n'est applicable que pour autant qu'il ait été démontré que des conditions de stérilisation prédéfinies et validées sont respectées.
- 3.2.** En raison des limites statistiques de la méthode, l'essai de stérilité permet uniquement de détecter une défaillance importante du système d'assurance de la stérilité.
- 3.3.** La libération paramétrique ne peut être autorisée que si les données attestant que le lot a été correctement fabriqué donnent à elles seules une assurance suffisante que le procédé a été conçu et validé pour assurer la stérilité du produit.
- 3.4.** Pour l'heure, la libération paramétrique ne peut être approuvée que pour les produits stérilisés dans leur récipient final.
- 3.5.** La libération paramétrique peut être envisagée pour les méthodes de stérilisation conformes aux exigences de la pharmacopée européenne utilisant la vapeur, la chaleur sèche et le rayonnement ionisant.
- 3.6.** Un produit entièrement nouveau ne saurait satisfaire aux conditions de la libération paramétrique, dans la mesure où l'obtention de résultats d'essais de stérilité satisfaisants sur une certaine période fait partie des critères d'acceptation. Dans certains cas, un nouveau produit peut ne présenter qu'une variation mineure du point de vue de la garantie de stérilité, lorsque les données des essais de stérilité existantes concernant d'autres produits peuvent être considérées comme pertinentes.
- 3.7.** Une analyse de risque du système d'assurance de la stérilité axée sur une évaluation de la libération de produits non-stérilisés doit être pratiquée.
- 3.8.** Le fabricant doit posséder un historique de conformité aux BPF.
- 3.9.** L'historique de la non-stérilité des produits et les résultats des essais de stérilité réalisés sur le produit en question, ainsi que les produits traités selon le même système

⁷ Arrêté du 10 août 2004.

d'assurance de la stérilité ou un système semblable, doivent être pris en considération lors de l'évaluation de conformité aux BPF.

- 3.10.** Un ingénieur qualifié et expérimenté en matière d'assurance de la stérilité et un microbiologiste qualifié doivent normalement être présents sur le site de production et de stérilisation.
- 3.11.** La conception et la validation initiale du produit doivent assurer que l'intégrité peut être préservée dans toutes les conditions pertinentes.
- 3.12.** Le système de maîtrise des changements doit exiger un examen des changements par le personnel chargé de l'assurance de stérilité.
- 3.13.** Un système doit être mis en place en vue de contrôler la contamination microbiologique du produit avant stérilisation.
- 3.14.** Aucune confusion ne doit être possible entre les produits stérilisés et les produits non-stérilisés. Des barrières physiques ou des systèmes électroniques validés peuvent fournir une telle assurance.
- 3.15.** La conformité des enregistrements de stérilisation aux spécifications doit être contrôlée par au moins deux systèmes indépendants. Ces systèmes peuvent être constitués soit de deux personnes soit d'un système informatique validé et d'une personne.
- 3.16.** Préalablement à la libération de chaque lot de produit, il convient de confirmer que :
 - le stérilisateur utilisé a été soumis à tous les contrôles de routine et aux opérations d'entretien planifiés ;
 - toutes les réparations et modifications ont été approuvées par l'ingénieur chargé de l'assurance de stérilité et le microbiologiste ;
 - tous les appareils de mesure étaient étalonnés ;
 - le stérilisateur était validé pour la charge traitée
- 3.17.** Une fois que la libération paramétrique a été accordée, la décision de libérer ou de rejeter un lot doit se fonder sur les spécifications approuvées. La non-conformité aux spécifications approuvées ne peut être invalidée par un essai de stérilité conforme.

GLOSSAIRE

LIBERATION PARAMETRIQUE

Système de libération propre à assurer que le produit est de la qualité requise, sur la base des informations recueillies en cours de fabrication et de la conformité aux exigences spécifiques des BPF en matière de libération paramétrique.

SYSTEME D'ASSURANCE DE LA STERILITE

Ensemble des dispositions prises pour assurer la stérilité des produits. En ce qui concerne les produits stérilisés dans leur récipient final, celles-ci incluent généralement les étapes suivantes :

- a) conception du produit ;
- b) connaissance et, si possible, contrôle de la contamination microbienne des matières premières et des substances intervenant dans la fabrication (ex. gaz et lubrifiants) ;
- c) contrôle de la contamination du procédé de fabrication en vue d'éviter l'entrée de micro-organismes et leur prolifération dans le produit. La réalisation de cet objectif passe généralement par le nettoyage et la désinfection des surfaces en contact avec les produits, la prévention de la contamination aéroportée par la

manipulation dans des salles propres, l'utilisation de délais de contrôle des procédés et, le cas échéant, des opérations de filtration ;

- d) prévention de la confusion entre les flux de produits stériles et non stériles ;
- e) préservation de l'intégrité du produit ;
- f) procédé de stérilisation ;
- g) la totalité du système de qualité, qui englobe la système d'assurance de stérilité, par exemple, la maîtrise des changements, la formation, les procédures écrites, les contrôles libératoires, l'entretien préventif planifié, l'analyse des modes de défaillance, la prévention des erreurs humaines, la validation, l'étalonnage, etc.

LD.18 (Sans objet)

LD.19. ÉCHANTILLON DE RÉFÉRENCE ET ÉCHANTILLON MODÈLE

1. CHAMP DE LA LIGNE DIRECTRICE

- 1.1. Cette Ligne Directrice du guide des bonnes pratiques de fabrication donne des directives relatives au prélèvement et à la détention des échantillons de référence des matières premières, des articles de conditionnement ou des produits finis et des échantillons modèles des produits finis.
- 1.2. Les exigences spécifiques aux médicaments expérimentaux à usage humain sont décrites dans la Ligne Directrice 13 de ce guide.
- 1.3. Cette annexe contient également des directives concernant le prélèvement des échantillons modèles pour les médicaments faisant l'objet d'importations ou de distributions parallèles.

2. PRINCIPE

- 2.1. Les échantillons sont conservés dans le double objectif de réaliser des contrôles analytiques et de conserver un échantillon du produit fini dans son conditionnement final. Les échantillons peuvent ainsi être divisés en deux catégories :

Echantillon de référence : échantillon d'un lot de matière première, d'article de conditionnement ou de produit fini, conservé pour être analysé en tant que de besoin pendant toute la durée de vie du lot concerné. Quand leur stabilité le permet, des échantillons de référence des étapes intermédiaires critiques (par exemple celles nécessitant un contrôle analytique et une libération) ou des produits intermédiaires qui ne sont pas restés sous le contrôle effectif du fabricant (par exemple au cours du transport), doivent également être conservés.

Echantillon modèle : échantillon de produit fini dans son conditionnement final. Il est conservé pour identification, par exemple de la présentation, du conditionnement, de l'étiquetage, de la notice, du numéro de lot, de la date de péremption, en tant que de besoin pendant toute la durée de vie du lot concerné. Dans des circonstances exceptionnelles, par exemple dans le cas où de petites quantités de produit sont conditionnées pour différentes destinations, ou dans le cas de produits très onéreux, cette exigence peut être satisfaite sans la détention d'échantillons supplémentaires.

Dans de nombreux cas, les échantillons de référence et les échantillons modèles de produits finis se présenteront de manière identique, c'est à dire sous forme d'unités de produits finis dans leur conditionnement final. Dans de telles circonstances, les échantillons de référence et les échantillons modèles peuvent être considérés comme interchangeables.

- 2.2. Comme précisé aux points 7 et 8, le site fabricant, le site importateur ou le site libérateur du lot doit conserver des échantillons de référence et/ou des échantillons modèles de chaque lot de produit fini. Le site fabricant doit également conserver un échantillon de référence de chaque lot de matière première (sauf exception – voir point 3.2 ci-dessous) et/ou de chaque lot de produit intermédiaire. Des échantillons de référence de chaque lot d'article de conditionnement primaire et imprimé doivent être conservés dans chaque site de conditionnement. Les articles de conditionnement imprimés faisant partie des échantillons de référence et/ou des échantillons modèle du produit fini peuvent être acceptés.
- 2.3. Les échantillons de référence et/ou les échantillons modèles sont des éléments de traçabilité du lot de produit fini ou du lot de matière première qui peuvent être évaluées, par exemple, dans le cadre d'une réclamation relative à la qualité d'un produit, d'une enquête relative à la conformité du produit à l'autorisation de mise sur le marché, à l'étiquetage ou au conditionnement, ou à un signalement de pharmacovigilance.
- 2.4. Les enregistrements relatifs à la traçabilité des échantillons doivent être conservés et tenus à la disposition des autorités compétentes.

3. DURÉE DE CONSERVATION

- 3.1. Les échantillons de référence et les échantillons modèles de chaque lot de produit fini doivent être conservés pendant au moins un an après la date de péremption. L'échantillon de référence doit être contenu dans son conditionnement primaire ou dans un conditionnement composé du même matériau que le conditionnement primaire dans lequel le produit est mis sur le marché (pour les médicaments vétérinaires autres que les médicaments immunologiques, voir aussi l'annexe 4, paragraphes 8 et 9 des bonnes pratiques de fabrication européennes).
- 3.2. Les échantillons de matières premières (autres que les solvants, les gaz ou l'eau utilisés dans les procédés de fabrication) doivent être conservés pendant au moins deux ans après la libération du produit, sauf lorsque la législation de l'Etat Membre où a lieu la fabrication exige une période plus longue. Cette durée peut être raccourcie si la durée de stabilité de la matière première, mentionnée dans ses spécifications, est inférieure. Les articles de conditionnement doivent être conservés pendant toute la durée de vie du produit fini concerné.

4. TAILLE DES ÉCHANTILLONS DE RÉFÉRENCE ET DES ÉCHANTILLONS MODÈLES

- 4.1. L'échantillon de référence doit être d'une taille suffisante pour permettre de réaliser au moins deux analyses complètes en conformité avec le dossier d'autorisation de mise sur le marché, évalué et approuvé par les autorités compétentes. Si nécessaire, chaque série d'analyse sera effectuée sur des unités de conditionnement non ouvertes. Toute dérogation à cette règle doit être justifiée et approuvée par les autorités compétentes
- 4.2. Le cas échéant, certaines réglementations nationales concernant la taille des échantillons de référence, et si nécessaire, des échantillons modèles doivent être appliquées
- 4.3. Les échantillons de référence doivent être représentatifs du lot de matière première, de produit intermédiaire ou de produit fini dont ils sont issus. D'autres échantillons peuvent également être prélevés dans le but de surveiller les étapes les plus critiques d'une production (par exemple le début ou la fin d'un procédé de fabrication). Lorsqu'un lot est conditionné en plusieurs opérations distinctes de conditionnement, au moins un échantillon modèle doit être prélevé pour chaque opération de conditionnement. Toute dérogation à cette règle doit être justifiée et validée par les autorités compétentes.
- 4.4. Il convient de s'assurer que tout le matériel et les équipements nécessaires à l'analyse sont toujours disponibles, ou facilement accessibles, de manière à réaliser tous les contrôles demandés dans les spécifications, jusqu'à un an après la date de péremption du dernier lot fabriqué.

5. CONDITIONS DE CONSERVATION

- 5.1. La conservation d'échantillons de référence de produits finis et de substances actives doit être réalisée en conformité avec les recommandations relatives aux conditions de stockage des médicaments et des substances actives⁸.
- 5.2. Les conditions de conservation doivent être en conformité avec l'autorisation de mise sur le marché (par exemple : stockage réfrigéré si nécessaire).

6. CONTRATS DE SOUS-TRAITANCE

- 6.1. Quand le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché n'est pas la même entité légale que celle(s) du (des) responsable(s) de la libération de lot dans l'Espace Economique Européen, la responsabilité du prélèvement et de la conservation des échantillons de référence et/ou des échantillons modèles doit être définie par contrat

⁸ : Note for Guidance on Declaration of Storage Conditions for Medicinal Products and Active Substances.

écrit entre les différentes parties, en conformité avec le Chapitre 7 du présent guide. Les mêmes dispositions s'appliquent lorsqu'une activité de fabrication ou de libération de lot est réalisée sur un établissement autre que celui responsable de la mise sur le marché dans l'Espace Economique Européen : la responsabilité du prélèvement et de la conservation des échantillons de référence et/ou des échantillons modèles doit être définie par contrat écrit entre les différentes parties.

- 6.2.** La personne qualifiée qui certifie un lot pour la vente ou l'expédition doit s'assurer que les quantités appropriées d'échantillons de référence et/ou d'échantillons modèles sont disponibles dans un délai raisonnable. Si nécessaire, les modalités d'accès doivent être définies dans un contrat écrit.
- 6.3.** Si plusieurs établissements sont impliqués dans la fabrication d'un produit fini, l'existence de contrats écrits doit garantir la maîtrise du prélèvement et du lieu de détention des échantillons de référence et des échantillons modèles.

7. ÉCHANTILLONS DE RÉFÉRENCE – GÉNÉRALITÉS

- 7.1.** Les échantillons de référence sont destinés à l'analyse et, par conséquent, doivent être mis à disposition d'un laboratoire possédant des méthodes validées. Au sein de l'Espace Economique Européen, les contrôles analytiques des matières premières doivent être effectués dans l'établissement assurant leur mise en œuvre. Pour les produits finis fabriqués dans l'Espace Economique Européen, les analyses doivent être effectuées dans l'établissement où ils sont fabriqués.
- 7.2.** Concernant les produits finis fabriqués dans un pays situé hors de l'Espace Economique Européen :
 - 7.2.1.** Dans le cas où il existe un Accord de Reconnaissance Mutuelle (ARM), les échantillons de référence peuvent être prélevés et stockés dans le site de fabrication. Ces dispositions doivent être couvertes par un contrat écrit (comme décrit au point 6), établi entre l'établissement importateur en charge de la libération du lot du produit importé et le fabricant situé hors de l'Espace Economique Européen.
 - 7.2.2.** Dans le cas où il n'existe aucun Accord de Reconnaissance Mutuelle, les échantillons de référence des médicaments doivent être prélevés et conservés dans un établissement fabricant autorisé, situé dans l'Espace Economique Européen. Les conditions de prélèvement de ces échantillons doivent être définies dans un contrat écrit, établi entre les différentes parties concernées. Ces échantillons devront de préférence être conservés dans l'établissement en charge des contrôles après importation.
 - 7.2.3.** Les échantillons de référence des matières premières et des articles de conditionnement doivent être conservés sur le site où ils ont été utilisés pour la fabrication du médicament.

8. ÉCHANTILLONS MODÈLES – GÉNÉRALITÉS

- 8.1.** Un échantillon modèle doit être représentatif du lot de produit fini tel que distribué dans l'Espace Economique Européen. Il peut être examiné afin de vérifier la conformité d'éléments, autres que techniques, avec l'autorisation de mise sur le marché ou la législation européenne. De préférence, celui-ci doit être conservé dans l'établissement où se trouve la personne qualifiée qui certifie le lot de produit fini.
- 8.2.** Conformément aux dispositions du point 8.1 ci-dessus, lorsqu'il existe un Accord de Reconnaissance Mutuelle (ARM) et que des échantillons de référence sont conservés chez un fabricant situé hors de l'Espace Economique Européen (chapitre 7.2.2 ci-dessus), des échantillons modèles doivent être conservés au sein de l'espace Economique Européen.

- 8.3.** Les échantillons modèles doivent être conservés dans les locaux d'un établissement fabricant autorisé, de manière à être rapidement mis à disposition des autorités compétentes.
- 8.4.** Si, au sein de l'Espace Economique Européen, plusieurs sites de fabrication sont impliqués dans la fabrication, l'importation, le conditionnement, le contrôle ou la libération de lots de produits, la responsabilité du prélèvement et de la conservation des échantillons modèles doit être définie dans un contrat écrit entre les parties concernées.
- 9. ÉCHANTILLONS DE RÉFÉRENCE ET ÉCHANTILLONS MODÈLES DE PRODUITS D'IMPORTATION PARALLÈLE ET DE DISTRIBUTION PARALLÈLE**
- 9.1.** Si le conditionnement extérieur n'a pas été ouvert, seuls les articles de conditionnement utilisés nécessitent d'être conservés par l'importateur ou le distributeur parallèle, compte tenu de l'absence ou du faible risque de confusion entre les produits.
- 9.2.** Si le conditionnement extérieur a été ouvert, par exemple pour remplacer l'étui ou la notice, alors un échantillon modèle contenant le produit doit être prélevé pour chaque opération de conditionnement, compte tenu du risque de confusion entre les produits durant le procédé de re-conditionnement. Il est important de pouvoir identifier rapidement le responsable, dans le cas d'une confusion entre produits (fabricant d'origine ou importateur parallèle), en raison des répercussions sur un éventuel rappel de lot.
- 10. ÉCHANTILLONS DE RÉFÉRENCE ET ÉCHANTILLONS MODÈLES EN CAS DE FERMETURE D'UN ÉTABLISSEMENT FABRICANT**
- 10.1.** Lorsqu'un établissement fabricant ferme et que l'autorisation de fabrication est abandonnée, abrogée ou cesse d'exister, il est possible que de nombreux lots de médicaments, en cours de validité, fabriqués par ce fabricant, soient encore sur le marché. De manière à poursuivre la commercialisation de ces lots, le fabricant doit établir des modalités détaillées pour le transfert des échantillons de référence et des échantillons modèles (ainsi que la documentation BPF appropriée) vers un site de stockage autorisé. Le fabricant doit prouver aux autorités compétentes que les modalités de stockage sont satisfaisantes, et que les échantillons sont, si nécessaire, facilement accessibles pour être analysés.
- 10.2.** Si le fabricant n'est pas en situation de prendre les mesures nécessaires, cette opération peut être déléguée à un autre fabricant. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) est responsable d'une telle délégation, ainsi que de la mise à disposition des informations nécessaires aux autorités compétentes. De plus, le titulaire de l'AMM doit consulter les autorités compétentes des Etats Membres dans lesquels des lots en cours de validité ont été mis sur le marché, au sujet de la pertinence des modalités de stockage des échantillons de référence et des échantillons modèles.
- 10.3.** Ces exigences s'appliquent aussi dans le cas de la fermeture d'un établissement de fabrication localisé en dehors de l'Espace Economique Européen. Dans ce cas, l'importateur a la responsabilité particulière d'assurer que les mesures nécessaires ont été prises et que les autorités compétentes ont été consultées.
-

LD.20. GESTION DU RISQUE QUALITE

Préambule

La nouvelle ligne directrice 20 des BPF correspond au guide ICH Q9 relatif à la gestion du risque qualité. Elle propose des recommandations sur une approche systématique de la gestion du risque qualité permettant l'amélioration de la conformité aux bonnes pratiques de fabrication et 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 qui se trouvent dans la partie du présent guide. 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 de la partie I des présentes bonnes pratiques de fabrication, la gestion du risque qualité devient une partie intégrante du système qualité des fabricants.

La ligne directrice 20 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 ligne directrice IQH Q9 a été initialement développée pour la gestion du risque qualité des médicaments à usage humain. Avec la publication de la ligne directrice 20, ces dispositions sont également utilisables dans le secteur vétérinaire.

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

Toutefois, pour des raisons d'harmonisation et d'exhaustivité, la ligne directrice ICH Q9 a été intégrée en totalité dans la ligne directrice 20 des bonnes pratiques de fabrication.

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 l'administration, tels que la finance, les assurances, la santé au travail, la santé publique, la pharmacovigilance et par les autorités compétentes. Bien qu'il existe quelques exemples de l'utilisation de la *gestion du risque qualité* dans l'industrie pharmaceutique, ils sont limités et ne sont pas représentatifs des possibilités offertes par la gestion du risque qualité. En outre, l'importance des *systèmes qualité* est reconnue dans l'industrie pharmaceutique et il devient manifeste que la gestion du risque qualité est une composante importante d'un système qualité efficace.

Il est couramment admis que le *risque* se définit comme la combinaison de la probabilité d'apparition d'un *dommage* et de sa *gravité*. Cependant, il est difficile de développer pour l'application de la gestion du risque qualité, une approche commune aux différentes *parties*

prenantes dans la mesure où la perception du dommage potentiel, de sa probabilité d'apparition et de sa gravité peut être différente.

En ce qui concerne les produits pharmaceutiques, bien que la diversité des parties prenantes soit large, puisqu'elle comprend les patients, les professionnels de santé, ainsi que les autorités politiques et l'industrie, la priorité est donnée à la gestion du risque qualité limitée à la protection du patient.

La fabrication et l'utilisation d'un médicament, y compris ses composants, entraînent nécessairement un certain degré de risque. Le risque qualité n'est qu'un des éléments du risque global.

Il est important de comprendre que la *qualité* du produit doit être maintenue pendant tout le *cycle de vie du produit*, afin que les spécifications importantes pour la qualité du médicament restent conformes à celles déterminées lors des études cliniques. Une approche efficace de la gestion du risque qualité peut permettre de garantir un haut niveau de qualité du médicament pour le patient en donnant des moyens proactifs d'identification et de maîtrise des dommages potentiels pendant le développement et la fabrication. Par ailleurs, les prises de décisions liées à des problèmes de qualité pourront être améliorées par l'utilisation de méthodes de gestion du risque qualité. Une gestion efficace du risque qualité peut permettre une meilleure prise de décision, donner aux autorités compétentes des garanties accrues quant à la capacité d'une entreprise à traiter les risques potentiels et peut 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 exemple, procédures opérationnelles). Des procédés de gestion des risques basés sur des outils empiriques et/ou des procédures sont également acceptables.

Un usage approprié de la gestion du risque qualité peut faciliter, sans pour autant occulter, l'obligation pour l'industrie de se conformer aux exigences de la réglementation et ne remplace pas la communication entre l'industrie et les autorités compétentes.

2 CHAMP D'APPLICATION

La présente ligne directrice fournit les principes et des exemples d'outils de gestion du risque qualité pouvant s'appliquer aux différents aspects de la qualité pharmaceutique. Ces aspects incluent notamment les étapes de développement, de fabrication, de distribution ainsi que l'inspection et la soumission/révision des procédés tout au long du cycle de vie des substances actives, des médicaments, des produits biologiques et biotechnologiques (y compris l'utilisation des matières premières, solvants, excipients, articles de conditionnement et étiquettes des médicaments, produits biologiques et de biotechnologie).

3 PRINCIPES DE LA GESTION DU RISQUE QUALITE

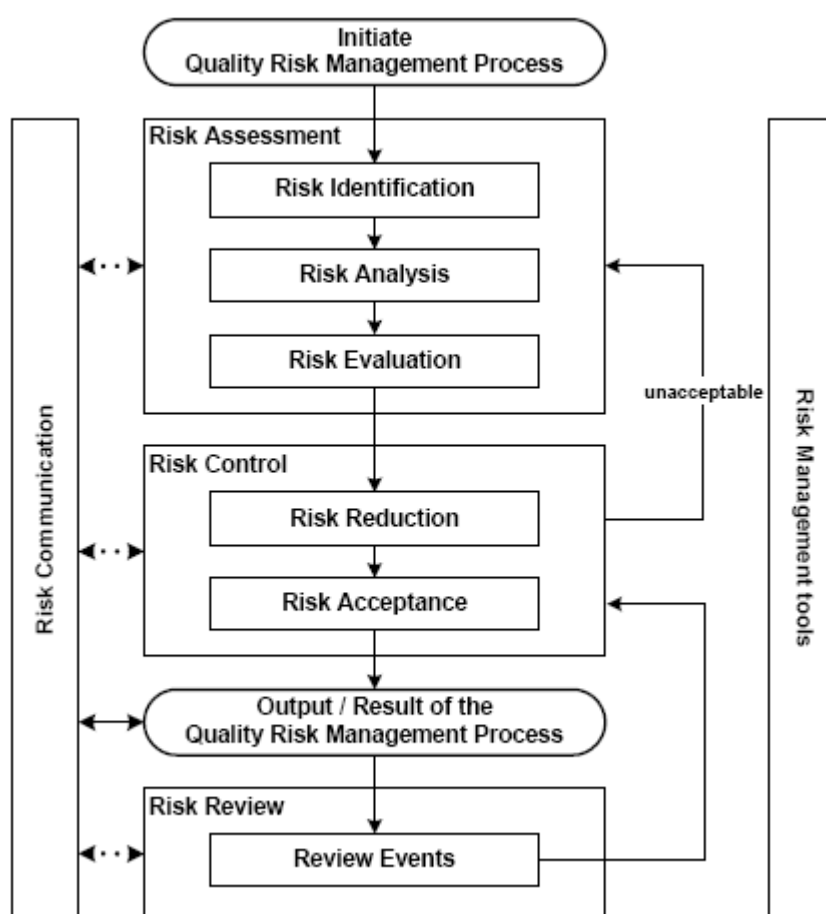
Les deux grands principes de la gestion du risque qualité sont :

- L'évaluation du risque qualité doit reposer sur la connaissance scientifique et, au final, est étroitement liée à la protection des patients, et
- Le degré d'effort, de formalisation et de documentation du processus de gestion du risque qualité doit être proportionné au niveau de risque considéré.

4 PROCESSUS GENERAL DE GESTION DU RISQUE QUALITE

La gestion du risque qualité est un processus systématique d'évaluation, de maîtrise, de communication et d'examen des risques qualité du médicament tout au long du cycle de vie du produit. Un modèle de gestion du risque qualité est schématisé dans le diagramme (figure 1). D'autres modèles peuvent être utilisés. L'accent mis sur chaque étape du diagramme peut varier d'un cas à un autre, mais un processus robuste prendra en compte l'ensemble des étapes avec un niveau de détail adapté au risque considéré.

Figure 1 : Aperçu d'un procédé de gestion du risque qualité classique



Les étapes de décision ne figurent pas dans le diagramme précédent parce qu'elles peuvent intervenir à tout moment du procédé. Ces décisions peuvent amener à revenir à l'étape précédente et à collecter des informations complémentaires, à ajuster le modèle utilisé ou même à clore le procédé de gestion du risque.

Remarque : la mention « inacceptable » dans le diagramme ne fait pas seulement référence à des exigences, législatives ou réglementaires, mais aussi à la nécessité de revenir sur l'étape d'évaluation du risque.

4.1 Responsabilités

Les activités de gestion du risque qualité sont habituellement, mais pas toujours, prises en charge par des équipes pluridisciplinaires. Lorsque les équipes sont formées, elles devraient

faire appel à des experts dans les domaines concernés (par exemple, service qualité, développement commercial, ingénierie, affaires réglementaires, opérations de production, vente et marketing, services juridique, statistiques et clinique) ainsi qu'aux personnes compétentes en matière de gestion du risque qualité.

Les personnes en charge de la décision

- assument la responsabilité de coordonner la gestion du risque qualité au travers des diverses fonctions et services de leur organisation ;
- veillent à ce qu'un processus de gestion du risque qualité soit défini, déployé et examiné et que les ressources nécessaires soient disponibles.

4.2 Mise en place d'un processus de gestion du risque qualité

La gestion du risque qualité comporte des processus systématiques conçus pour coordonner, faciliter et améliorer le processus décisionnel fondé sur les connaissances scientifiques, en lien avec le risque. Les étapes possibles employées pour mettre en place et planifier un processus de gestion du risque qualité peuvent comporter les éléments suivants :

- Définir le problème et/ou la question relative au risque, y compris les hypothèses pertinentes identifiant le potentiel de risque;
- Réunir les informations contextuelles et/ou les données sur le danger potentiel, le dommage ou l'impact potentiel sur la santé humaine et animale, utile à l'évaluation du risque;
- Identifier un responsable et allouer les ressources nécessaires;
- Préciser le calendrier, les modèles de rapport et le niveau de prise de décision adapté au processus de gestion du risque potentiel.

4.3 Appréciation du risque

L'appréciation du risque consiste en l'identification des dangers et l'analyse et l'évaluation des risques associés à l'exposition à ces dangers (tels que définis ci-après). L'évaluation du risque qualité commence par une description très précise du problème ou de la question liée au risque. Lorsque le risque en question est bien défini, un outil de gestion du risque potentiel approprié (cf. exemples de la section 5) et les types d'information nécessaires à la résolution du problème lié à ce risque seront plus facilement identifiables. Pour aider à définir précisément le(s) risque(s) à des fins d'évaluation, trois questions fondamentales sont souvent utiles :

1. Qu'est ce qui peut mal tourner ?
2. Quelle est la probabilité que cela tourne mal ?
3. Quelles sont les conséquences (gravité) ?

L'identification du risque est l'usage systématique d'informations pour identifier les dangers afférents à la question liée au risque ou à la description du problème. Ces informations peuvent inclure des données historiques, une analyse théorique, des opinions de personnes bien informées et les préoccupations des parties prenantes. L'identification du risque potentiel aborde la question « Qu'est ce qui peut mal tourner ? », y compris l'identification des conséquences possibles. Ceci forme la base des étapes suivantes du processus de gestion du risque qualité.

L'analyse du risque est l'estimation du risque associé aux dangers identifiés. C'est le processus qualitatif ou quantitatif qui consiste à lier la probabilité de la survenue des dommages et leur gravité. Avec certains outils de gestion du risque, la capacité à détecter les dommages (détectabilité) prend également en compte l'estimation du risque.

L'évaluation du risque compare le risque identifié et analysé à des critères de risque donnés. Les évaluations de risque tiennent compte de l'importance des données recueillies pour chacune des trois questions.

Dans une évaluation efficace des risques, la fiabilité des données est importante car elle détermine la qualité des résultats. La détermination des hypothèses et des sources raisonnables d'incertitude renforce la confiance dans ces résultats et/ou aide à identifier ses limites. L'incertitude est due à l'association de connaissances non exhaustives relatives à un processus et à sa variabilité prévisible ou non. Les sources habituelles d'incertitude sont notamment les lacunes dans la connaissance en sciences pharmaceutiques et dans la connaissance des processus, les sources de dommage (par exemple, modes de défaillance des processus, sources de variabilité) et la probabilité de détection des problèmes.

Le résultat d'une évaluation des risques est soit une estimation quantitative du risque, soit une **description** qualitative d'une étendue du risque potentiel. Lorsque le risque est exprimé de façon quantitative, une cotation est employée. Autrement, le risque potentiel peut être exprimé à l'aide d'adjectifs qualitatifs comme « haut », « moyen » ou « bas », qui sont définis, le plus précisément possible. Parfois, une « notation du risque » est employée pour définir de façon détaillée les adjectifs de classement des risques.

Dans les évaluations quantitatives du risque, une estimation du risque permet d'évaluer la probabilité de survenue d'un dommage lié à un contexte susceptible de générer un risque. Ainsi, l'estimation quantitative du risque s'applique à un dommage donné. D'autre part, certains outils de gestion du risque font référence à une estimation globale du risque en combinant plusieurs niveaux de gravité et de probabilité d'apparition. Lors du processus de notation du risque, les étapes intermédiaires peuvent également aboutir à une estimation quantitative.

4.4 Maîtrise du risque

La maîtrise du risque inclut la prise de décision visant à **diminuer** et/ou accepter des risques. L'objectif de la maîtrise du risque est de ramener le risque à un niveau acceptable. L'ampleur des efforts mis en œuvre pour la maîtrise du risque doit être proportionnelle à l'importance du risque. Les personnes en charge de la décision peuvent utiliser des processus différents, y compris une analyse coût-bénéfice, pour appréhender le niveau optimal de maîtrise du risque.

La maîtrise du risque peut se focaliser sur les questions suivantes :

- Le risque dépasse-t-il un niveau acceptable ?
- Que peut-on faire pour diminuer ou éliminer les risques ?
- Quel est le juste équilibre entre les avantages, les risques et les ressources ?
- La maîtrise des risques identifiés génère-t-elle de nouveaux risques ?

La réduction du risque s'attache aux processus permettant de diminuer ou d'éviter un risque qualité lorsqu'il dépasse un seuil spécifié (acceptable) (cf. figure 1). La réduction du risque peut comprendre des mesures prises pour diminuer la gravité et la probabilité des dommages. Les processus qui améliorent la détectabilité des dangers et des risques qualité peuvent également être utilisés dans le cadre d'une stratégie de maîtrise du risque. La mise en œuvre de mesures de réduction du risque peut introduire de nouveaux risques dans le système ou accroître l'importance d'autres risques existants. En conséquence, il peut être approprié de revoir l'évaluation du risque pour identifier et évaluer tout changement possible en matière de risque après mise en œuvre d'un processus de réduction du risque

L'acceptation du risque est une décision prise pour accepter un risque. L'acceptation du risque peut être une décision formelle d'accepter un risque résiduel ou peut être une décision passive dans laquelle les risques résiduels ne sont pas précisés. Pour certains types de dommages, même les meilleures pratiques de gestion du risque qualité peuvent ne pas éliminer complètement le risque. Dans ces cas, il peut être accepté qu'une stratégie

adaptée de gestion du risque qualité soit appliquée et que le risque qualité soit ramené à un niveau spécifié (acceptable). Ce niveau acceptable dépend de nombreux paramètres et doit être décidé au cas par cas.

4.5 Communication relative au risque

La communication relative au risque est le partage d'informations sur le risque et la gestion du risque entre les personnes en charge de la décision et d'autres intervenants. Les parties peuvent communiquer à toute étape du processus de gestion du risque (cf. figure 1 : flèches en pointillé). Le résultat du processus de gestion du risque qualité est communiqué et documenté de façon appropriée (cf. figure 1 : flèches continues). La communication peut comprendre les échanges entre les parties prenantes ; par exemple, les autorités compétentes et l'industrie, l'industrie et le patient, les échanges au sein d'une entreprise, d'une industrie ou de l'autorité compétente, etc. Les informations fournies peuvent être liées à l'existence, la nature, la forme, la probabilité, la gravité, l'acceptabilité, la maîtrise, le traitement, la détectabilité ou d'autres aspects des risques qualité. Il n'est pas nécessaire de communiquer sur chacune ou sur toutes les acceptations d'un risque. Entre l'industrie et les autorités compétentes, la communication sur les décisions de gestion du risque qualité peut être effectuée par les voies existantes, précisées dans les règlements et les guides.

4.6 Revue du risque

La gestion du risque fait partie intégrante du processus de gestion de la qualité. Un système de revue et de suivi des événements est mis en œuvre.

Les résultats du processus de gestion du risque sont examinés pour prendre en compte les nouvelles connaissances et l'expérience. Une fois le processus de gestion du risque qualité initié, il continue à être utilisé pour les événements qui peuvent avoir un impact sur la décision initiale de gestion du risque qualité, que ces événements soient planifiés (par exemple, résultats de revue des produits, des inspections, des audits, de la maîtrise des changements) ou non (par exemple, cause/ origine déterminée par les investigations menées sur les anomalies, rappels). La fréquence de tout examen repose sur le niveau de risque. L'examen des risques peut inclure une nouvelle évaluation des décisions d'acceptation du risque (section 4.4).

5 METHODOLOGIE DE GESTION DU RISQUE

La gestion du risque qualité s'appuie sur une approche scientifique et pratique de la prise de décision. Elle utilise des méthodes documentées, exhaustives et reproductibles pour réaliser les étapes du processus de gestion du risque qualité sur la base des connaissances actuelles portant sur l'évaluation de la probabilité de survenue de la gravité et, parfois, de la détectabilité du risque.

Habituellement, les risques en matière de qualité sont évalués et maîtrisés par des moyens divers et informels (procédures empiriques et/ou internes) reposant, par exemple, sur la compilation d'observations, d'analyses de tendances et d'autres informations. De telles approches fournissent des informations utiles qui peuvent étayer des domaines comme le traitement des réclamations, la gestion des défauts de qualité, des dérives et l'affectation de ressources.

En outre, l'industrie pharmaceutique et les autorités compétentes peuvent évaluer et maîtriser le risque à l'aide d'outils de gestion du risque reconnus et/ou de procédures internes (par exemple, procédures opérationnelles). La liste non exhaustive ci-dessous récapitule certains de ces outils (des informations supplémentaires figurent en annexe 1 et au paragraphe 8) :

- Méthodes de base pour faciliter la gestion du risque (diagrammes, formulaires de vérification, etc.) ;

- Analyse des modes de défaillance et de leurs effets - AMDE (Failure Mode Effects Analysis - FMEA) ;
- Analyse des modes de défaillance, de leurs effets et de leur criticité - AMDEC (Failure Mode, Effects and Criticality Analysis – FMECA) ;
- Arbre des défaillances (Fault Tree Analysis – FTA) ;
- Analyse des risques et maîtrise des points critiques (Hazard Analysis and Critical Control Points - HACCP) ;
- Analyse de risques et d'opérabilité (Hazard Operability Analysis - HAZOP) ;
- Analyse préliminaire des risques (Preliminary Hazard Analysis - PHA) ;
- Classement et filtration des risques (« risk ranking and filtering ») ;
- Outils statistiques complémentaires (« supporting statistical tools »).

Il peut être approprié d'adapter ces outils pour les utiliser dans certains domaines liés à la qualité des substances actives et des médicaments. Les méthodes de gestion du risque qualité et les outils statistiques peuvent être combinés (par exemple, évaluation du risque par probabilités). Une utilisation combinée d'outils facilite l'application des principes de gestion du risque qualité.

Le degré de rigueur et de formalisme de la gestion du risque qualité doit refléter l'état des connaissances et être proportionné à la complexité et/ou la criticité du problème à résoudre.

6 INTEGRATION DE LA GESTION DU RISQUE QUALITE AUX ACTIVITES DE L'INDUSTRIE ET DE LA REGLEMENTATION

La gestion du risque qualité est un processus qui repose sur des décisions scientifiques et pratiques lorsqu'elle est intégrée à des systèmes qualité (cf. Annexe II). Comme le souligne l'introduction, une utilisation appropriée de la gestion du risque qualité ne supprime pas l'obligation pour l'industrie de se conformer aux exigences de la réglementation. Pour autant, une gestion efficace du risque qualité peut faciliter une meilleure prise de décision plus étayée, peut fournir aux autorités compétentes des garanties supérieures quant à la capacité d'une entreprise à traiter les risques potentiels et peut influencer la pression de contrôle des autorités compétentes. En outre, la gestion du risque qualité peut faciliter un meilleur usage des ressources par toutes les parties.

La formation du personnel de l'industrie comme des autorités compétentes aux processus de gestion du risque qualité offre une meilleure connaissance des processus de prise de décision et améliore la confiance dans les résultats de la gestion du risque qualité.

La gestion du risque qualité doit être intégrée au fonctionnement habituel de la structure et documentée de façon appropriée. L'Annexe II donne des exemples de situations où la gestion du risque qualité peut fournir des informations susceptibles d'être utilisées dans diverses activités pharmaceutiques. Ces exemples sont fournis à titre d'illustration et ne doivent pas être considérés comme une liste exhaustive ou fermée.

Ces exemples n'ont pas pour objectif de susciter de nouvelles attentes au delà des exigences actuelles de la réglementation.

Exemples d'opérations pour l'industrie et les autorités compétentes (cf. Annexe II) :

- Gestion de la qualité.

Exemples pour les activités industrielles (cf. Annexe II) :

- Développement
- Locaux, équipements et infrastructures
- Gestion des équipements
- Production

- Laboratoire de contrôle et essais de stabilité
- Conditionnement et étiquetage.

Exemples d'opérations pour les autorités compétentes (cf. Annexe II) :

- Activités d'inspection et d'évaluation.

Alors qu'en matière de réglementation les décisions continuent d'être prises au niveau local, une interprétation et une application communes des principes de la gestion du risque qualité peuvent favoriser une confiance réciproque et une harmonisation des décisions entre les autorités compétentes basée sur les mêmes informations. Cette collaboration peut jouer un rôle important dans l'élaboration de principes et de lignes directrices permettant d'intégrer et de promouvoir des pratiques de gestion du risque qualité.

7 DEFINITIONS

Acceptation du risque : décision d'accepter un risque (Guide ISO 73).

Analyse de risque : appréciation du risque associé aux dangers identifiés.

Appréciation du risque : processus systématique d'organisation des informations afin d'étayer les décisions dans le cadre d'une gestion du risque. Cela comprend l'identification des dangers ainsi que l'analyse et l'évaluation des risques associés.

Communication relative au risque : partage des informations relatives à un risque et à sa gestion entre la personne en charge de la décision et les autres parties prenantes.

Cycle de vie du produit : toutes les phases de la vie d'un médicament jusqu'à l'arrêt de sa production, comprenant son développement initial et sa commercialisation.

Danger : source potentielle d'un dommage (ISO/IEC Guide 51).

DéTECTABILITÉ : capacité à mettre en évidence ou identifier un danger.

DOMMAGE : conséquences défavorables pour la santé lié à un problème qualité ou de non disponibilité d'un médicament.

Évaluation du risque : comparaison d'un risque estimé avec des critères de risque donnés en utilisant une échelle quantitative ou qualitative pour déterminer l'importance du risque.

Examen du risque : examen ou surveillance des données provenant du processus de gestion du risque en tenant compte (le cas échéant) des nouvelles connaissances scientifiques et de l'expérience liée à ce risque.

Exigences : les besoins ou attentes explicites ou implicites des patients ou de ceux qui les représentent (par exemple, professionnels de la santé, autorités compétentes et législateurs). Dans ce document, le terme « exigences » ne recouvre pas seulement des exigences administratives, légales ou réglementaires, mais aussi des besoins et des attentes.

Gestion du risque : application systématique de la politique, des procédures et des pratiques de gestion de la qualité lors de l'appréciation, de la maîtrise, de la communication et de l'examen du risque.

Gestion du risque qualité : processus systématique pour l'évaluation, la maîtrise, la communication et l'examen des risques en matière de qualité d'une substance active ou d'un médicament tout au long de son cycle de vie.

Gravité : mesure des conséquences possibles d'un danger.

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

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

Parties prenantes : personne, groupe ou organisation qui peut influencer sur un risque, être concernée ou se sentir concerné par un risque. Les personnes en charge de la décision peuvent, elles aussi, être des parties prenantes. Dans le cadre de cette ligne directrice, les principales parties prenantes sont les patients, les professionnels de santé, les autorités compétentes et les industriels.

Personne(s) en charge de la décision : personne(s) ayant la compétence et l'autorité pour prendre des décisions appropriées dans le domaine de la gestion du risque qualité.

Qualité : degré de conformité d'un produit, d'un système ou d'un procédé aux exigences demandées (se référer à la définition de la qualité d'une substance active et d'un médicament de la ligne directrice ICHQ6A).

Réduction du risque : mesures prises pour diminuer la probabilité d'apparition d'un dommage et la gravité de celui-ci.

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

Système qualité : ensemble de tous les aspects d'un système qui met en œuvre une politique qualité et veille à ce que les objectifs soient atteints.

Tendance : terme statistique se référant à la variabilité d'une ou de plusieurs donnée(s).

8 REFERENCES

ICH Q8 Développement pharmaceutique.

ISO/IEC Guide 73:2002 – Gestion du risque - Vocabulaire – lignes directrices à employer dans les normes.

ISO/IEC Guide 51:1999 – Aspects liés à la sécurité - lignes directrices à inclure dans les normes.

Process Mapping by the American Productivity & Quality Center, 2002, ISBN 1928593739.

IEC 61025 – Analyse de l'arbre des défaillances (Fault Tree Analysis – FTA).

IEC 60812 Techniques d'analyse de la fiabilité des systèmes – Procédures d'analyse des modes de défaillance et de leurs effets (Analysis Techniques for system reliability— Procedures for failure mode and effects analysis - FMEA).

Failure Mode and Effect Analysis, FMEA from Theory to Execution, 2nd Edition 2003, D. H. Stamatis, ISBN 0873895983.

Guidelines for Failure Modes and Effects Analysis (FMEA) for Medical Devices, 2003 Dyadem Press, ISBN 0849319102.

The Basics of FMEA, Robin McDermott, Raymond J. Mikulak, Michael R. Beauregard 1996, ISBN 0527763209.

WHO Technical Report Series No 908, 2003, Annex 7 Application of Hazard Analysis and Critical Control Point (HACCP) methodology to pharmaceuticals.

IEC 61882 - Analyse de risques et d'opérabilité (Operability Analysis - HAZOP).

ISO 14971:2000 - Application de la gestion des risques aux dispositifs médicaux.

ISO 7870:1993 – Cartes de contrôle.

ISO 7871:1997 - Cartes des sommes cumulées.

ISO 7966:1993 - Cartes de contrôle pour acceptation.

ISO 8258:1991 - Cartes de contrôle de Shewhart.

What is Total Quality Control ?; The Japanese Way, Kaoru Ishikawa (Traduit par David J. Liu), 1985, ISBN 0139524339.

ANNEXE I : Méthodes et outils de gestion du risque

L'objet de cette annexe est d'offrir un aperçu général de la gestion du risque et des références à certains outils principaux qui peuvent être employés par l'industrie et par les autorités compétentes pour gérer le risque qualité. Les références sont données pour aider à améliorer les connaissances et fournir des informations détaillées, sur un outil particulier. Il ne s'agit pas d'une liste exhaustive. Il est important de noter qu'aucun outil ou jeu d'outils n'est applicable à toutes les situations dans lesquelles une procédure de gestion du risque qualité est employée.

I.1 Méthodes de base de simplification de la gestion du risque

Les techniques simples couramment utilisées pour structurer la gestion du risque en organisant les données et en facilitant la prise de décision, sont, entre autres :

- Les diagrammes,
- Les formulaires de vérification,
- La cartographie de processus,
- Les schémas de cause à effets (aussi appelé diagramme Ishikawa ou diagramme en arête de poisson).

I.2 Analyse des modes de défaillance et de leurs effets (AMDE)

L'AMDE (cf. IEC 60812) permet une évaluation des modes de défaillance potentielle des procédés et de leur effet probable sur les résultats et/ou la performance du produit. Une fois les modes de défaillance établis, la réduction du risque peut être utilisée pour éliminer, contenir, réduire ou maîtriser les défaillances potentielles. L'AMDE s'appuie sur la connaissance des produits et des processus. L'AMDE décompose l'analyse de processus complexes en étapes maîtrisables. Il s'agit d'un outil puissant pour résumer les grands modes de défaillance, leurs causes et leurs effets probables.

Cas possibles d'utilisation

L'AMDE peut être employée pour établir les priorités en matière de risque et suivre l'efficacité des activités de maîtrise du risque.

L'AMDE peut s'appliquer aux locaux et équipements et peut être utilisée pour analyser une opération de fabrication et son impact sur un produit ou processus. Elle identifie les éléments/opérations au sein du système qui le rendent vulnérable. Les résultats de l'AMDE peuvent servir de base à une nouvelle analyse ou guider le déploiement des ressources.

I.3 Analyse des modes de défaillance, de leurs effets et de leur criticité (AMDEC)

L'AMDE peut être étendue pour intégrer une enquête sur le degré de gravité des conséquences, leurs probabilités respectives de survenue et leur détectabilité, devenant ainsi une Analyse des Modes de Défaillance, de leurs effets et de leur Criticité (AMDEC, cf. IEC 60812). Pour pouvoir effectuer une telle analyse, les spécifications du produit ou du processus sont établies.

L'AMDEC peut identifier les domaines où des mesures préventives supplémentaires peuvent être appropriées pour minimiser les risques.

Cas possibles d'utilisation

L'AMDEC est essentiellement utilisée dans l'industrie pharmaceutique pour les défaillances et risques associés aux procédés de fabrication. Toutefois, elle ne se limite pas à cet usage.

L'issue d'une AMDEC est une « cotation » de risque relatif donnée à chaque mode de défaillance, utilisée pour les classer sur une base de risque relatif.

1.4 Arbre des défaillances (FTA)

L'arbre des défaillances (cf. IEC 61025) est une approche qui prend pour hypothèse la défaillance de la fonctionnalité d'un produit ou d'un processus. Cet outil évalue une par une les défaillances du système (ou du sous-système), mais peut associer plusieurs causes de défaillance en identifiant les cascades de causes. Les résultats sont représentés par des pictogrammes sous la forme d'un arbre des modes de défaillance. À chaque niveau de l'arbre, les combinaisons de modes de défaillance sont décrites à l'aide de suites logiques (ET, OU, etc.). L'arbre des défaillances repose sur la connaissance des experts sur les processus pour identifier les causes de défaillances.

Cas possibles d'utilisation

L'arbre des défaillances peut servir à établir le lien avec la cause principale de la défaillance. L'arbre des défaillances peut être utilisé pour enquêter sur des réclamations ou des dérives afin de mettre en évidence la cause principale et pour veiller à ce que les améliorations prévues résolvent complètement le problème et n'en entraînent pas d'autres (c'est à dire résoudre un problème en causant un problème différent). L'Arbre des défaillances est un outil efficace pour évaluer l'impact de facteurs multiples sur un problème donné. Les données résultant d'une analyse de risque par arbre des défaillances présentent les modes de défaillance sous forme de graphique. Cette méthode est utile à la fois à l'appréciation du risque et au développement de programmes de surveillance.

1.5 Analyse des risques et maîtrise des points critiques (HACCP)

L'HACCP est un outil systématique, proactif et préventif destiné à garantir la qualité, la fiabilité et la sécurité d'un produit (cf. Série de Rapports techniques de l'OMS, N°908, 2003 Annexe 7). Il s'agit d'une approche structurée qui applique des principes techniques et scientifiques à l'analyse, l'évaluation, la prévention et la maîtrise du risque ou de(s) conséquence(s) de dangers dus à la conception, au développement, à la production et à l'utilisation de produits.

L'HACCP se compose des sept étapes suivantes :

- (1) mener une analyse des dangers et identifier les mesures préventives pour chaque étape du processus;
- (2) déterminer les points de contrôle critiques;
- (3) établir les limites critiques;
- (4) créer un système de surveillance des points de contrôle critiques;
- (5) élaborer l'action corrective à entreprendre lorsque la surveillance montre que les points de contrôle critiques ne sont plus maîtrisés;
- (6) établir un système de vérification de l'efficacité du fonctionnement du système HACCP;
- (7) mettre en place un système d'enregistrement.

Cas possibles d'utilisations

Il est possible d'utiliser l'HACCP pour identifier et gérer les risques associés aux dangers d'origine physique, chimique et biologique (y compris la contamination microbiologique). L'HACCP est plus utile lorsque la connaissance des produits et des processus est suffisamment approfondie pour aider à l'identification des points de contrôle critiques. Les données résultant d'une analyse HACCP donnent une information sur la gestion du risque qui améliore la surveillance des points critiques, non seulement au cours du procédé de fabrication, mais aussi pendant les phases du cycle de vie.

I.6 Analyse de risques et d'opérabilité (HAZOP)

Le concept d'une analyse HAZOP (cf. IEC 61882) part de l'hypothèse que les risques proviennent de dérives par rapport à la conception ou la conduite des processus. Il s'agit d'une technique de remue-méninges ou « *brainstorming* » visant à identifier les dangers à l'aide de « mots-clés ». Ces « mots-clés » (par exemple, Non, Plus, Autre que, Partie de, etc.) sont appliqués aux paramètres pertinents du processus (par exemple, contamination, température) pour aider à identifier les dérives potentielles par rapport au déroulement normal du processus ou à sa conception. Elle est souvent menée par une équipe d'experts en matière de conception ou conduite du processus ou de conception du produit.

Cas possibles d'utilisations

L'HAZOP peut être appliquée aux procédés de fabrication, y compris à la sous-traitance de production et de développement, ainsi qu'aux fournisseurs, aux équipements et aux locaux utilisés pour les substances actives et les médicaments. Elle a initialement été utilisée dans l'industrie pharmaceutique pour évaluer les risques liés à la sécurité des procédés. Comme c'est le cas avec l'HACCP, les données résultant d'une analyse HAZOP donnent une liste des opérations critiques pour la gestion du risque. Cela améliore la surveillance régulière des points critiques du procédé de fabrication.

I.7 Analyse préliminaire des risques (PHA)

L'analyse préliminaire des risques est un outil d'analyse basé sur l'expérience et la connaissance d'un risque ou d'une non conformité, d'une part pour identifier des dangers, des situations de risque ou des 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 réévalués avec d'autres outils de gestion du risque comme ceux qui sont cités dans ce chapitre.

I.8 Classement et filtration des risques - «Risk ranking and filtering »

La méthode de « risk ranking and filtering » est un outil de classification et de comparaison des risques entre eux. La classification des risques dans les systèmes complexes nécessite l'évaluation de multiples facteurs qualitatifs et quantitatifs, liés à chaque risque. L'outil décompose le risque initial en plusieurs composantes qui permettent d'identifier les facteurs de risques. La combinaison de ces facteurs de risques permet une cotation qui sera utilisée

pour classer les risques. La cotation du risque est ensuite pondérée à l'aide de différents filtres qui permettent de positionner le risque par rapport à un objectif donné.

Cas possibles d'utilisations

La méthode de "Risk ranking and filtering » peut servir à établir les priorités en matière d'inspection /audit de sites de fabrication par les autorités compétentes ou les industriels. Les méthodes de classement des risques sont particulièrement utiles pour les situations dans lesquelles l'ensemble des risques et leurs conséquences sont difficilement gérables avec un seul outil d'analyse. La classification des risques est utile pour évaluer des risques qui ont été appréciés de façon quantitative et qualitative au sein d'une même organisation.

I.9 Outils statistiques complémentaires

Les outils statistiques peuvent intervenir en tant qu'aide et support à la gestion du risque qualité. Ils peuvent permettre une estimation efficace des données, aider à déterminer l'importance des données et fiabiliser la prise de décision. Une liste des principaux outils statistiques couramment utilisés dans l'industrie pharmaceutique figure ci-après :

i) Cartes de contrôle, par exemple :

- Cartes de contrôle pour acceptation (cf. ISO 7966) ;
- Cartes de contrôle avec moyenne arithmétique et limites de surveillance (cf. ISO 7873) ;
- Cartes des sommes cumulées (cf. ISO 7871) ;
- Cartes de contrôle de Shewhart (cf. ISO 8258) ;
- Moyenne mobile pondérée.

ii) Plan d'expériences

iii) Histogrammes

iv) Diagrammes de Pareto

v) Analyse de capabilité des procédés

ANNEXE II : Exemples d'application de la gestion du risque qualité

L'objectif de la présente annexe est d'identifier l'utilisation que l'on peut faire des principes et outils de la gestion de la qualité dans l'industrie et par les autorités compétentes. Cependant le choix d'outils spécifiques de gestion du risque dépend du cas considéré et de son contexte.

Ces applications sont données à titre d'exemple pour illustrer les différentes utilisations possibles de la gestion du risque qualité. Cette annexe n'a pas pour but de créer de nouvelles exigences réglementaires.

II.1 Intégration de la gestion du risque qualité dans les systèmes qualité

Documentation

Examiner les exigences réglementaires actuelles et la façon de les appliquer ;

Vérifier les règles et procédures existantes et envisager leur révision;

Formation et connaissances

Déterminer le besoin en termes de formation initiale et continue en se basant sur les connaissances, l'expérience et les habitudes de travail du personnel, ainsi que sur une évaluation périodique des formations précédentes (par exemple, leur efficacité).

Mettre en évidence la formation, l'expérience, les qualifications et les capacités du personnel à exécuter une opération avec fiabilité et sans impact négatif sur la qualité du produit.

Défauts qualité

Donner les principes permettant d'identifier, d'évaluer et de communiquer sur l'impact qualité d'un défaut potentiel, d'une réclamation, d'une tendance, d'un écart, d'une enquête, d'un résultat analytique hors spécifications etc...

Améliorer la communication relative au risque et déterminer les mesures appropriées à mettre en œuvre pour traiter les signalements de dommages, conjointement avec les autorités compétentes (par exemple, rappel).

Audit / Inspection

Définir la périodicité et le champ des audits, internes et externes, en prenant en compte des facteurs tels que :

- Les exigences réglementaires existantes;
- Le statut de conformité globale et l'historique de l'entreprise ou du site;
- La robustesse de la gestion du risque qualité menée par l'entreprise;
- La complexité du site;
- La complexité du procédé de fabrication;
- La complexité du médicament et son importance thérapeutique;
- Le nombre et l'importance des dommages (par exemple, rappel de lot);
- Les résultats des audits/inspections précédents;
- Les changements substantiels intervenus en matière de locaux, d'équipements, de procédés, de personnel clés;
- L'expérience en matière de fabrication d'un médicament (par exemple, fréquence, volume, nombre de lots);
- Les résultats des contrôles effectués par des laboratoires de contrôle officiels.

Revue périodique

Sélectionner, évaluer et interpréter les tendances issues des données collectées lors de la revue qualité des produits.

Interpréter les données obtenues (par exemple, pour étayer la nécessité d'une revalidation ou d'un changement en matière d'échantillonnage).

Gestion du changement / Maîtrise du changement

Gérer les changements en tenant compte de l'expérience et des informations disponibles provenant du développement pharmaceutique ou de la fabrication.

Évaluer l'impact des changements sur la conformité du produit fini.

Évaluer l'impact sur la qualité du médicament des changements intervenus en matière de locaux, d'équipement, de matières, de procédé de fabrication ou de transferts de technologie.

Déterminer les actions nécessaires à la mise en œuvre d'un changement, par exemple, contrôles supplémentaires, (re)qualification, (re)validation ou communication avec les autorités compétentes.

Amélioration continue

Mettre en oeuvre l'amélioration continue des procédés tout au long du cycle de vie du produit.

II.2 Intégration de la gestion du risque qualité par les autorités compétentes

Inspection et évaluation

Aider à allouer les ressources, par exemple dans le cadre de la périodicité et de la planification des inspections, et du contenu des inspections et des évaluations (cf. la section « Audit » de l'Annexe II.1).

Évaluer l'importance, par exemple, des défauts de qualité, rappels de lot potentiels et conclusions des inspections.

Déterminer l'opportunité et le type de suivi administratif ou réglementaire d'une inspection.

Évaluer les informations soumises par l'industrie, y compris les informations relatives au développement pharmaceutique.

Évaluer l'impact des changements ou des modifications demandés.

Identifier les risques qui doivent faire l'objet d'un échange entre les inspecteurs et les évaluateurs pour mieux comprendre comment ces risques peuvent être ou sont maîtrisés (par exemple, libération paramétrique, concept PAT / Process Analytical Technology).

II.3 Intégration de la gestion du risque qualité dans le développement

Concevoir un médicament et son procédé de fabrication pour obtenir de façon constante la qualité attendue (voir ICH Q8).

Renforcer la connaissance d'un médicament au travers d'un large éventail de spécifications (par exemple, granulométrie, teneur en eau, fluidité), et de paramètres du procédé.

Évaluer les spécifications clés des matières premières, solvants, substances actives (Active Pharmaceutical Ingredient ou API), excipients ou articles de conditionnement.

Établir les spécifications appropriées, identifier les paramètres critiques des procédés et établir les contrôles en cours de fabrication (par exemple, en utilisant des informations provenant du développement pharmaceutique en fonction de l'importance clinique des spécifications qualité et l'aptitude à les contrôler pendant la fabrication).

Diminuer la variabilité des spécifications qualité :

- réduire les défauts des matières et du produit,
- réduire les défauts de fabrication.

Évaluer le besoin d'études complémentaires (par exemple, bioéquivalence, stabilité) lors du passage au stade industriel et pendant les transferts de technologie.

Utiliser le concept de « design space » (cf. ICH Q8).

II.4 La gestion du risque qualité pour les locaux, équipements et utilités

Conception des locaux et équipements

Déterminer la conception des locaux, en tenant compte par exemple :

- des flux de matières et de personnel,
- de la maîtrise de la contamination,
- des mesures de lutte contre les nuisibles,
- de la prévention des contaminations croisées,
- des types d'équipements : clos ou non,
- de l'utilisation de zones d'atmosphère contrôlée ou d'isolateurs,
- des locaux ou équipements dédiés ou isolés.

Déterminer la qualité des matériaux pour les équipements et conteneurs en contact avec les produits (par exemple, sélection de la qualité d'acier inoxydable, des joints d'étanchéité, des lubrifiants).

Déterminer les utilités nécessaires (par exemple, vapeur, gaz, source d'énergie, air comprimé, chauffage, centrales de traitement d'air (CTA), eau).

Déterminer le niveau de maintenance préventive pour les équipements associés (par exemple, stock de pièces détachées nécessaires).

L'hygiène dans les locaux

Protéger les produits des dangers environnementaux, y compris des dangers chimiques, microbiologiques et physiques (par exemple, en déterminant un habillage approprié et des règles d'hygiène).

Protéger l'environnement des dangers liés au produit fabriqué (personnel, risque de contaminations croisées).

Qualification des locaux, du matériel, des utilités.

Déterminer la portée et l'étendue de la qualification des locaux, des bâtiments et des équipements de production et/ou instruments de laboratoire (en incluant les méthodes d'étalonnage).

Nettoyage des équipements et contrôle de l'environnement

Déterminer le niveau de nettoyage en fonction du contexte (par exemple, équipement dédié ou non, production en continu ou par lot).

Déterminer des limites acceptables pour la validation de nettoyage.

Étalonnage/maintenance préventive

Déterminer une fréquence adaptée pour les opérations d'étalonnage et de maintenance préventive.

Systèmes informatisés et automates

Sélectionner le modèle de matériel et de logiciel informatique (par exemple, module, structure, tolérance aux défaillances).

Déterminer l'étendue de la validation, par exemple :

- identification des paramètres de performance critique ;
- détermination des besoins et du modèle ;
- examen des codes sources ;
- étendue des tests et méthodologie;
- fiabilité des enregistrements et des signatures électroniques.

II.5 Intégration de la gestion du risque qualité pour l'évaluation et l'agrément des fournisseurs et des sous-traitants

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

Matières premières

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

Utilisation des matières

Déterminer la possibilité d'utiliser des matières en quarantaine (par exemple, utilisation en fabrication).

Déterminer l'opportunité des retraitements ou de réutiliser des produits retournés.

Stockage, logistique et distribution

Évaluer les dispositions prises pour les conditions de transport et de stockage des médicaments (par exemple, température, humidité, type de conteneurs).

Déterminer les conséquences possibles sur la qualité d'un médicament d'une déficience des conditions de stockage ou de transport (par exemple, gestion de la chaîne du froid) conjointement avec d'autres lignes directrices ICH.

Entretenir les infrastructures (par exemple, capacité à garantir des conditions correctes d'expédition, de stockage intermédiaire, de manipulation de produits dangereux et de substances réglementées, de stockage sous douane).

Fournir des informations sur la disponibilité des produits (par exemple, classification des risques de la chaîne d'approvisionnement).

II.6 Intégration de la gestion du risque qualité dans la production

Validation

Identifier le champ et l'étendue des activités de vérification, de qualification et de validation (par exemple, méthodes analytiques, procédés de fabrication, procédures d'utilisation et de nettoyage des équipements).

Déterminer les actions de suivi nécessaires (par exemple, échantillonnage, surveillance et revalidation).

Différencier les étapes critiques et non critiques des procédés pour faciliter la conception d'une étude de validation.

Échantillonnage et contrôles en cours de fabrication

Évaluer la fréquence et l'étendue des contrôles en cours de fabrication (par exemple, pour justifier un contrôle allégé).

Évaluer et justifier l'utilisation de technologies PAT dans le cas d'une libération paramétrique et d'une libération en temps réel.

Planification des productions.

Déterminer une planification appropriée de la production (par exemple, production par campagne ou non, et production sur des équipements dédiés).

II.7 Intégration de la gestion du risque qualité dans les laboratoires de contrôle et pour les essais de stabilité

Résultats analytiques « hors spécifications »

Déterminer l'origine d'un résultat analytique hors spécifications et les actions correctives nécessaires.

Date de recontrôle / date de péremption

Évaluer les fréquences de recontrôle des matières premières, excipients et produits intermédiaires en fonction de leurs conditions de stockage.

II.8 Intégration de la gestion du risque qualité pour le conditionnement et l'étiquetage

Conception des conditionnements

Concevoir le conditionnement secondaire pour protéger le produit dans son conditionnement primaire (par exemple, pour garantir l'inviolabilité du produit, la lisibilité de l'étiquette).

Système de fermeture du récipient

Déterminer les paramètres clés permettant de choisir un système de fermeture du récipient.

Contrôle des étiquettes

Concevoir les procédures de contrôle des étiquettes pour prévenir le risque de confusion entre les étiquettes de différents produits ou entre les différentes versions d'une même étiquette.

GLOSSAIRE

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

AGENTS BIOLOGIQUES

Microorganismes, y compris les microorganismes obtenus par ingénierie génétique, cultures de cellules et endoparasites, pathogènes ou non.

ARTICLE DE CONDITIONNEMENT

Tout élément utilisé lors du conditionnement d'un médicament, à l'exclusion de l'emballage destiné au transport ou à l'expédition. Les articles de conditionnement sont appelés primaires ou extérieurs selon qu'ils sont respectivement destinés ou non à être en contact direct avec le médicament.

ASSURANCE DE LA QUALITÉ

Voir chapitre 1 (point 1.2.).

BANQUE DE CELLULES

Système de banque de cellules : dans un système de banque de cellules, les lots successifs d'un produit sont fabriqués par culture dans des cellules dérivées de la même banque de cellules primaire. Un certain nombre de récipients de la banque de cellules primaire est utilisé pour préparer une banque de cellules de travail. Le système de banque de cellules est validé à un niveau de passage ou pour un nombre de doublements de population supérieur à ce qui est atteint pendant la production de routine.

Banque de cellules primaire : une culture de cellules répartie en récipients en une seule opération, traitée de manière à assurer l'uniformité et conservée de façon à assurer sa stabilité. Une banque de cellules primaire est habituellement conservée à une température égale ou inférieure à -70°C.

Banque de cellules de travail : une culture de cellules dérivée de la banque de cellules primaire et destinée à être utilisée dans la préparation de cultures cellulaires de production.

BILAN COMPARATIF

Comparaison des quantités de produits réellement obtenues ou utilisées aux quantités théoriques, compte tenu des variations normales.

BIOGÉNÉRATEUR

Système clos, comme un fermenteur, dans lequel on place des agents biologiques et certaines substances de façon à permettre la multiplication de ces agents biologiques ou la production d'autres substances par ceux-ci. Les biogénérateurs sont généralement équipés de dispositifs destinés au réglage, au contrôle, au raccordement ainsi qu'à l'addition et au prélèvement de matériel.

BONNES PRATIQUES DE FABRICATION

Voir chapitre 1 (point 1.3.).

COMPTE RENDU (ENREGISTREMENT, RELEVÉ)

Voir chapitre 4.

CONDITIONNEMENT

Toutes les opérations, y compris le remplissage et l'étiquetage, que doit subir un produit vrac en vue de devenir un produit fini.

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

CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Le récipient ou toute autre forme de conditionnement avec lequel le médicament ou le médicament expérimental se trouve en contact direct.

CONDITIONNEMENT EXTERIEUR

Tout conditionnement dans lequel se trouve placé le conditionnement primaire.

CONFINEMENT

Action visant à maintenir un agent biologique ou une autre entité à l'intérieur d'un espace déterminé.

Confinement primaire : système de confinement qui empêche le passage d'un agent biologique dans l'environnement de travail immédiat. Ce système repose sur l'utilisation de récipients fermés ou de hottes de sécurité biologique et de méthodes de travail comportant des précautions particulières.

Confinement secondaire : système de confinement qui empêche le passage d'un agent biologique dans l'environnement extérieur ou dans d'autres zones de travail. Ce système repose sur l'utilisation de pièces équipées d'un dispositif de traitement de l'air spécialement conçu à cet effet, sur l'existence de sas et de stérilisateurs pour la sortie du matériel ainsi que sur des méthodes de travail comportant des précautions particulières. Dans de nombreux cas, il complète l'efficacité du confinement primaire.

CONTAMINATION CROISÉE

Contamination d'un produit par un autre.

CONTRÔLE DE LA QUALITÉ

Voir chapitre 1 (point 1.4.).

CONTRÔLE EN COURS DE FABRICATION

Contrôle effectué au cours de la fabrication d'un médicament en vue de surveiller et si nécessaire d'ajuster le processus afin de s'assurer que le produit est conforme à ses spécifications. Le contrôle de l'environnement ou du matériel peut également être considéré comme un élément du contrôle en cours de fabrication.

CULTURE DE CELLULES

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

DOSSIER DE CONDITIONNEMENT DE LOT

Voir chapitre 4.

DOSSIER DE FABRICATION DE LOT

Voir chapitre 4.

ETALONNAGE

Ensemble des opérations qui établissent, sous certaines conditions précisées, la relation entre les valeurs indiquées par un appareil ou un système de mesure ou encore les valeurs données par une mesure matérielle et les valeurs correspondantes d'un étalon.

FABRICANT

Titulaire de l'autorisation de fabrication mentionnée à l'article L. 5124-3 du code de la santé publique.

FABRICATION

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

INFECTÉ

Contaminé par des agents biologiques étrangers et capable de propager l'infection.

LOT

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

Note : à certains stades de la fabrication, il peut être nécessaire de diviser un lot en un certain nombre de sous-lots qui sont ultérieurement rassemblés en vue de former un lot homogène. Lors d'une fabrication en continu, le lot doit correspondre à une fraction définie de la production, caractérisée par son homogénéité escomptée.

Pour le contrôle des produits finis, le lot est défini de la façon suivante : "pour le contrôle du produit fini, le lot d'une spécialité pharmaceutique est l'ensemble des unités d'une forme pharmaceutique provenant d'une même masse initiale et ayant été soumis à une seule série d'opérations de fabrication ou à une seule opération de stérilisation. Dans le cas d'un procédé de production continu, le lot est l'ensemble des unités fabriquées dans un laps de temps déterminé".

LOT DE SEMENCE

Système de lot de semence : dans un système de lot de semence les lots successifs d'un produit sont dérivés du même lot de semence primaire à un niveau donné de passage. Un lot de semence de travail est préparé à partir du lot de semence primaire en vue de la production de routine. Le produit final est dérivé du lot de semence de travail et le nombre de passages subis depuis le lot de semence primaire n'est pas supérieur à celui utilisé pour préparer le vaccin qui s'est avéré satisfaisant en ce qui concerne son innocuité et son efficacité lors d'essais cliniques. L'origine et l'historique des passages du lot de semence primaire et du lot de semence de travail sont enregistrés.

Lot de semence primaire : une culture d'un microorganisme répartie en récipients en une seule opération et de manière à assurer l'uniformité et la stabilité et à prévenir la contamination. Un lot de semence primaire sous forme liquide est normalement conservé à une température égale ou inférieure à -70°C. Un lot de semence primaire cryodesséché est conservé à une température reconnue pour assurer sa stabilité.

Lot de semence de travail : une culture d'un microorganisme dérivée du lot de semence primaire et destinée à être utilisée dans la production. Les lots de semence de travail sont répartis en récipients et conservés de la même manière que celle décrite pour les lots de semence primaire.

MATIÈRE PREMIÈRE

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

MÉDICAMENT

On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique.

MÉDICAMENT A BASE DE PLANTES

Médicament dont les principes actifs sont exclusivement des produits végétaux ou des préparations à base de produits végétaux.

MÉDICAMENT RADIOPHARMACEUTIQUE

On entend par "médicament radiopharmaceutique" tout médicament qui, lorsqu'il est prêt à l'emploi, contient un ou plusieurs radionucléides (isotopes radioactifs) incorporés à des fins médicales.

NUMÉRO DE LOT

Combinaison caractéristique de chiffres ou de lettres ou de chiffres et de lettres qui identifie spécifiquement un lot.

ORGANISME EXOTIQUE

Agent biologique responsable d'une maladie qui n'existe pas dans un pays ou dans une région géographique donnés ou qui fait l'objet, dans ce pays ou cette région géographique, de mesures prophylactiques ou d'un programme d'éradication.

PLANTE MÉDICINALE

Plante utilisée en tout ou partie à des fins thérapeutiques.

PLANTE A L'ÉTAT BRUT

Plante médicinale fraîche ou séchée ou parties de celle-ci.

PROCÉDURE

Description des opérations à effectuer, des précautions à prendre ou des mesures à prendre dans un domaine, directement ou indirectement en rapport avec la fabrication des médicaments.

PRODUCTION

Toutes les opérations concernant la préparation d'un médicament, depuis la réception des matières premières et des articles de conditionnement, en passant par leur traitement et le conditionnement, jusqu'à l'obtention du produit fini.

PRODUIT FINI

Médicament qui a subi tous les stades de la fabrication, y compris le conditionnement.

PRODUIT INTERMÉDIAIRE

Produit partiellement manufacturé qui doit encore subir d'autres étapes de fabrication avant de devenir un produit vrac.

PRODUIT VRAC

Produit qui a subi toutes les étapes de la fabrication à l'exclusion du conditionnement final.

QUALIFICATION

Opération destinée à démontrer qu'un matériel fonctionne correctement et donne réellement les résultats attendus. Le concept de validation est parfois élargi pour comprendre celui de qualification.

QUARANTAINE

Situation des matières premières, des articles de conditionnement, des produits intermédiaires, vrac ou finis, isolés physiquement ou par d'autres moyens efficaces, dans l'attente d'une décision sur leur libération ou leur refus.

RÉCUPÉRATION

Introduction, dans un autre lot et à un stade défini de la fabrication, de la totalité ou d'une partie d'un lot précédent de qualité requise.

RETOUR

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

RETRAITEMENT

Reprise, à un certain stade de la production, de la totalité ou d'une partie d'un lot de produit de qualité non conforme en vue de lui conférer la qualité requise par une ou plusieurs opérations supplémentaires.

SAS

Espace clos, muni de deux ou de plusieurs portes, placées entre deux ou plusieurs pièces (par exemple de différentes classes d'environnement), afin de maîtriser le flux d'air entre ces pièces lors des entrées et des sorties. Un sas peut être prévu et utilisé soit pour le personnel, soit pour les produits.

SPÉCIFICATION

Voir chapitre 4.

STÉRILITÉ

La stérilité est l'absence de tout organisme vivant. Les conditions de l'essai de stérilité sont décrites dans la pharmacopée.

SYSTÈME

Est utilisé dans le sens d'un ensemble structuré d'opérations et de techniques interactives qui sont réunies pour former un tout organisé.

SYSTÈME INFORMATISÉ

Système comprenant la saisie de données, le traitement électronique et la sortie d'informations destinées à être utilisées à des fins soit de rapport, soit de contrôle automatique.

VALIDATION

Etablissement de la preuve, en conformité avec les principes de bonnes pratiques de fabrication, que la mise en œuvre ou l'utilisation de tout processus, procédure, matériel, matière première, article de conditionnement ou produit, activité ou système permet réellement d'atteindre les résultats escomptés (voir aussi "qualification").

ZONE CONTROLÉE

Zone construite et utilisée de manière à limiter l'introduction de contaminations éventuelles (il peut être approprié d'utiliser une alimentation d'air de classe D), ainsi que les conséquences d'une fuite accidentelle d'organismes vivants. Le degré de contrôle exercé doit refléter la nature de l'organisme utilisé. Cette zone doit, au minimum, être maintenue en dépression par rapport à son environnement immédiat et permettre une élimination efficace des contaminants de l'air.

ZONE D'ATMOSPHÈRE CONTROLÉE

Zone dont le contrôle de la contamination particulaire et microbienne dans l'environnement est défini et qui est construite et utilisée de façon à réduire l'introduction, la multiplication ou la persistance de substances contaminantes.

Note : les différentes classes d'environnement sont définies dans la ligne directrice pour la fabrication des médicaments stériles.

ZONE DE CONFINEMENT

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

ZONE DE CONFINEMENT D'ATMOSPHÈRE CONTROLÉE

Zone construite et utilisée de façon à répondre en même temps aux exigences d'une zone d'atmosphère contrôlée et d'une zone de confinement.

PARTIE II

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

SOMMAIRE

1. Introduction.....	176
1.1.Objectif	176
1.2.Champ d'application	176
2. Management de la qualité.....	179
2.1.Principes	179
2.2.Gestion du risque qualité	179
2.3.Responsabilités de l'unité qualité	180
2.4.Responsabilités des activités de production	180
2.5.Audits internes (auto-inspections)	181
2.6.Revue de qualité produit	181
3. Personnel.....	182
3.1.Qualification du personnel	182
3.2.Hygiène du personnel	182
3.3.Consultants	182
4. Bâtiments et installations.....	183
4.1.Conception et construction	183
4.2.Utilités	183
4.3.Eau	184
4.4.Confinement	184
4.5.Eclairage	185
4.6.Eaux usées et rejets	185
4.7.Hygiène et entretien	185
5. Equipements de fabrication.....	186
5.1.Conception et construction	186
5.2.Maintenance et nettoyage des équipements	186
5.3.Étalonnage	187
5.4.Systèmes informatisés	187
6. Documentation et enregistrements.....	189
6.1.Système documentaire et spécifications	189
6.2.Enregistrement des nettoyages et de l'utilisation des équipements	189
6.3.Enregistrements sur les matières premières, les intermédiaires, les substances actives, les articles de conditionnement et d'étiquetage	190
6.4.Instructions du dossier maître de production (dossiers maître de production et de contrôle)	190
6.5.Dossiers de production de lot (dossiers de production et de contrôle de lots)	191
6.6.Enregistrements des contrôles de laboratoire	192
6.7.Revue des dossiers de production de lot	192
7. Gestion des matières.....	194
7.1.Maîtrise globale	194
7.2.Réception et quarantaine	194
7.3.Echantillonnage et contrôle des matières entrant en production	194
7.4.Stockage	195
7.5.Réévaluation	195
8. Production et Contrôles en cours de procédé.....	196
8.1.Opérations de production	196
8.2.Durées limites	196
8.3.Échantillonnage et contrôles en cours de procédé	197
8.4.Mélange de lots d'intermédiaires ou de substances actives	197
8.5.Maîtrise de la contamination	198
9. Conditionnement et étiquetage d'identification des SUBSTANCES ACTIVES et des intermédiaires.....	199
9.1.Généralités	199
9.2.Articles de conditionnement	199
9.3.Emission et contrôle des étiquettes	199
9.4.Opérations de conditionnement et d'étiquetage	200
10. Stockage et distribution.....	201

10.1.Procédures d'entreposage	201
10.2.Procédures de distribution	201
11. Contrôles en laboratoire	202
11.1.Généralités sur les contrôles	202
11.2.Contrôles des intermédiaires et des substances actives	203
11.3.Validation des méthodes analytiques - voir chapitre 12	203
11.4.Certificats d'analyse	203
11.5.Surveillance de la stabilité des substances actives	204
11.6.Dates de péremption et de recontrôle	204
11.7.Echantillothèque	205
12. Validation.....	206
12.1.Politique de validation	206
12.2.Documentation de la validation	206
12.3.Qualification	206
12.4.Approches de la validation des procédés	207
12.5.Programme de validation des procédés	207
12.6.Revue périodique des systèmes validés	208
12.7.Validation des nettoyages	208
12.8.Validation des méthodes analytiques	209
13. Maîtrise des modifications.....	210
14. Refus et réutilisation des matières	211
14.1.Refus	211
14.2.Retraitement standard	211
14.3.Retraitement spécifique	211
14.4.Récupération des matières et des solvants	211
14.5.Retours	212
15. Réclamations et rappels	213
16. Fabricants sous contrat (incluant les laboratoires)	214
17. Agents, courtiers, négociants, distributeurs, reconditionneurs, et réétiqueteurs	215
17.1.Domaine d'application	215
17.2.Traçabilité des substances actives et des intermédiaires distribués	215
17.3.Management de la qualité	215
17.4.Reconditionnement, réétiquetage et détention des substances actives et des intermédiaires	215
17.5.Stabilité	215
17.6.Transmission de l'information	215
17.7.Traitement des réclamations et des rappels	216
17.8.Traitement des retours	216
18. Dispositions spécifiques pour les substances actives fabriquées par culture cellulaire/ fermentation.....	217
18.1.Généralités	217
18.2.Maintenance de la banque de cellules et conservation des enregistrements	218
18.3.Culture cellulaire / Fermentation	218
18.4.Récolte, isolement et purification	219
18.5.Etapes d'élimination / d'inactivation virale	219
19. Substances actives utilisées en essais cliniques	221
19.1.Généralités	221
19.2.Qualité	221
19.3.Equipements et installations	221
19.4.Contrôle des matières premières	221
19.5.Production	222
19.6.Validation	222
19.7.Modifications	222
19.8.Contrôle en laboratoire	222
19.9.Documentation	222
20. Glossaire	224

1. INTRODUCTION

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

1.1. Objectif

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

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

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

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

1.2. Champ d'application

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2. MANAGEMENT DE LA QUALITE

2.1. Principes

- 2.10 La qualité doit être de la responsabilité de toutes les personnes impliquées dans la fabrication.
- 2.11 Chaque fabricant doit établir, documenter et mettre en œuvre un système efficace de gestion de la qualité qui implique la participation active de la direction et du personnel de fabrication concerné.
- 2.12 Le système de gestion de la qualité doit couvrir la structure organisationnelle, les procédures, les procédés et les ressources, ainsi que les activités nécessaires pour garantir la conformité de la substance active aux spécifications attendues de qualité et de pureté. Toutes les activités relatives à la qualité doivent être définies et documentées.
- 2.13 Il doit exister une unité (ou des unités) qualité indépendante de la production responsable à la fois de l'assurance de la qualité et du contrôle de la qualité. Cela peut être sous la forme d'unités d'assurance de la qualité et de contrôle de la qualité séparées, ou d'une seule personne ou d'un groupe de personnes, en fonction de la taille et de la structure de l'organisation.
- 2.14 Les personnes autorisées à libérer les intermédiaires et les substances actives doivent être spécifiées.
- 2.15 Toutes les activités relatives à la qualité doivent être enregistrées au moment où elles sont réalisées.
- 2.16 Tout écart aux procédures établies doit être documenté et expliqué. Les écarts critiques doivent faire l'objet d'une enquête qui doit être documentée de même que ses conclusions.
- 2.17 Aucune matière ne doit être libérée ou utilisée avant son évaluation complète et satisfaisante par l'unité qualité, à moins que des systèmes appropriés ne soient en place pour autoriser une telle utilisation (par exemple, libération sous quarantaine telle que décrite au point 10.20, ou utilisation de matières premières ou d'intermédiaires dans l'attente de leur complète évaluation).
- 2.18 Des procédures doivent exister afin de notifier en temps utile aux responsables du management, les inspections réglementaires, les manquements graves au respect des BPF, les défauts du produit et les actions s'y rattachant (par exemple, les réclamations relatives à la qualité, les rappels, les mesures réglementaires, etc.).
- 2.19 Afin d'atteindre l'objectif qualité de manière fiable, il doit y avoir un système qualité exhaustif et correctement mis en œuvre incorporant les bonnes pratiques de fabrication, de contrôle de la qualité et de gestion du risque qualité.

2.2. Gestion du risque qualité

- 2.20 La gestion du risque qualité est un processus systématique d'évaluation, de maîtrise, de communication et de revue des risques qualité de la substance active. Elle peut être appliquée de façon prospective ou rétrospective.
- 2.21 Le système de gestion du risque qualité doit garantir que :
- l'évaluation du risque qualité est basée sur la connaissance scientifique, l'expérience du procédé et, au final, est liée à la protection du patient par la communication avec l'utilisateur de la substance active ;
 - le degré d'effort, de formalisation et de documentation du processus de gestion du risque qualité est proportionné au niveau de risque considéré.

Des exemples de processus et d'application de la gestion du risque qualité sont présentés, entre autres, dans la ligne directrice 20.

2.3. Responsabilités de l'unité qualité

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

2.4. Responsabilités des activités de production

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

1. La préparation, la revue, l'approbation et la distribution des instructions pour la production des intermédiaires ou des substances actives conformément à des procédures écrites ;

2. La production des substances actives et le cas échéant, des intermédiaires conformément à des instructions préalablement approuvées ;
3. La revue de tous les dossiers de production de lot et la vérification qu'ils sont complets et signés ;
4. La vérification que tous les écarts sont enregistrés et évalués, que les écarts critiques font l'objet d'une enquête dont les conclusions sont enregistrées ;
5. La vérification que les locaux sont propres et le cas échéant, désinfectés ;
6. La vérification que les étalonnages nécessaires sont réalisés et les enregistrements correspondants conservés ;
7. La vérification que les locaux et les équipements sont entretenus et les enregistrements correspondants conservés ;
8. La vérification que les protocoles et les rapports de validation sont revus et approuvés ;
9. L'évaluation des propositions de modification relatives aux produits, aux procédés et aux équipements ;
10. La vérification que les locaux et les équipements nouveaux, et le cas échéant modifiés, sont qualifiés.

2.5. Audits internes (auto-inspections)

- 2.50 Afin de vérifier la conformité des substances actives aux principes de BPF, des audits internes réguliers doivent être réalisés conformément à un planning approuvé.
- 2.51 Les résultats des audits et les actions correctives doivent être documentés et portés à l'attention des responsables du management de la société. Les actions correctives approuvées doivent être menées à terme de façon opportune et efficace.

2.6. Revue de qualité produit

- 2.60 Des revues de qualité des substances actives doivent être conduites régulièrement avec l'objectif de vérifier la régularité du procédé. De telles revues doivent normalement être conduites et documentées une fois par an et inclure au minimum :
- une revue des contrôles en cours de procédé critiques et une revue des résultats des contrôles critiques sur les substances actives ;
 - une revue de tous les lots non conformes aux spécifications établies ;
 - une revue de tous les écarts et non-conformités critiques avec les enquêtes s'y rapportant ;
 - une revue de toutes les modifications mises en œuvre pour les procédés et les méthodes analytiques ;
 - une revue des résultats des études de stabilité ;
 - une revue de tous les retours, de toutes les réclamations et de tous les rappels relatifs à des problèmes de qualité ;
 - une revue de l'efficacité des actions correctives.
- 2.61 Les résultats de cette revue doivent être évalués et la nécessité de mettre en œuvre des actions correctives ou des revalidations doit être estimée. Les raisons de la mise en œuvre de telles actions correctives doivent être documentées. Les actions correctives approuvées doivent être menées à terme de manière opportune et efficace.

3. PERSONNEL

3.1. Qualification du personnel

- 3.10 La fabrication des intermédiaires et des substances actives doit être réalisée et supervisée par du personnel qualifié en nombre suffisant, ayant une formation initiale, une formation complémentaire et / ou une expérience appropriées.
- 3.11 Les responsabilités de toutes les personnes engagées dans la fabrication des intermédiaires et des substances actives doivent être spécifiées par écrit.
- 3.12 Des formations doivent être régulièrement dispensées par des personnes qualifiées et doivent au minimum couvrir les opérations spécifiques que réalisent les employés et les BPF. Les enregistrements de ces formations doivent être conservés. Les formations doivent être périodiquement évaluées.

3.2. Hygiène du personnel

- 3.20 Le personnel doit avoir de bonnes pratiques en matière d'hygiène et de santé.
- 3.21 Le personnel doit porter des vêtements propres adaptés à l'activité de fabrication dans laquelle il est impliqué et changer ces vêtements autant que de besoin. Des équipements de protection supplémentaires pour la tête, le visage, les mains et les bras, doivent être portés si nécessaire, afin de protéger les substances actives et les intermédiaires de toute contamination.
- 3.22 Le personnel doit éviter tout contact direct avec les intermédiaires et les substances actives.
- 3.23 Fumer, manger, boire, mâcher ainsi que stocker de la nourriture doit être limité à certaines zones spécifiées et séparées des locaux de fabrication.
- 3.24 Le personnel souffrant d'une maladie infectieuse ou présentant une ou des lésions ouvertes sur la surface exposée du corps ne doit pas être engagé dans des activités de fabrication pouvant compromettre la qualité des substances actives. Toute personne présentant manifestement à un moment donné (soit à l'issue d'un examen médical ou d'un constat de sa hiérarchie) une maladie, une ou des lésions ouvertes doit être exclue des activités de fabrication dans lesquelles son état de santé pourrait nuire à la qualité des substances actives, jusqu'à ce que son état de santé redevienne normal ou que le personnel médical qualifié détermine que sa réintégration est sans danger pour la sécurité ou la qualité de la substance active.

3.3. Consultants

- 3.30 Les consultants des organismes de conseil pour la fabrication et le contrôle des intermédiaires et des substances actives doivent avoir acquis, par leur formation initiale, par leur formation complémentaire et par leur expérience, une qualification suffisante pour formuler des avis sur les sujets pour lesquels ils ont été retenus.
- 3.31 Le nom, l'adresse, les qualifications et la nature des prestations réalisées par ces consultants doivent être enregistrés.

4. BATIMENTS ET INSTALLATIONS

4.1. Conception et construction

- 4.10 Les bâtiments et les installations utilisés pour la fabrication des substances actives et des intermédiaires doivent être localisés, conçus et construits de manière à faciliter leur nettoyage, leur maintenance et les opérations associées aux types et aux stades de fabrication. Les installations doivent aussi être conçues pour réduire au minimum les risques de contamination. Lorsque des spécifications microbiologiques ont été établies pour un intermédiaire ou une substance active, les installations doivent aussi être conçues pour limiter l'exposition à des contaminants microbiologiques indésirables, si nécessaire.
- 4.11 Les bâtiments et les installations doivent avoir une surface adaptée pour permettre une implantation rationnelle des équipements et des matières, afin d'éviter les confusions et toute contamination.
- 4.12 Lorsque l'équipement lui-même (par exemple les systèmes clos ou confinés) apporte de par sa conception une protection suffisante pour le produit, celui-ci peut être implanté à l'extérieur.
- 4.13 Le flux des matières et le flux du personnel dans les locaux et les installations doivent être conçus de manière à éviter les confusions ou la contamination.
- 4.14 Il doit exister des zones identifiées ou un autre système maîtrisé pour réaliser les activités suivantes :
- la réception, l'identification, l'échantillonnage et la quarantaine des matières entrantes en attendant leur libération ou leur refus ;
 - la quarantaine avant la libération ou le refus des intermédiaires et des substances actives ;
 - l'échantillonnage des intermédiaires et des substances actives ;
 - le stockage des matières refusées en attente de décision (par exemple, retour, retraitement ou destruction) ;
 - le stockage des matières libérées ;
 - les opérations de production ;
 - les opérations de conditionnement et d'étiquetage ;
 - les opérations de contrôle en laboratoire.
- 4.15 Des installations sanitaires propres et adaptées doivent être mises à disposition du personnel. Ces installations sanitaires doivent être équipées avec de l'eau froide et chaude si nécessaire, du savon ou des détergents, des sèche-mains à air ou des essuie-mains à usage unique. Les installations sanitaires doivent être séparées des zones de fabrication tout en restant facilement accessibles. Des vestiaires et des douches doivent être mis à disposition, le cas échéant.
- 4.16 Les laboratoires et les opérations associées doivent être normalement séparés des zones de production. Certains laboratoires, en particulier ceux utilisés pour les contrôles en cours de procédé, peuvent être situés dans les aires de production, dans la mesure où les opérations de production n'ont pas d'impact sur la précision des mesures réalisées au laboratoire, et dans la mesure où les opérations de contrôle en laboratoire n'ont pas d'impact sur le procédé de production de l'intermédiaire ou de la substance active.

4.2. Utilités

- 4.20 Toutes les utilités qui peuvent avoir un impact sur la qualité des produits (par exemple, la vapeur, les gaz, l'air comprimé, le chauffage, la ventilation et la

climatisation) doivent être qualifiées et surveillées de manière appropriée, et des actions doivent être prises lorsque les limites spécifiées sont dépassées. Les plans de ces systèmes d'utilités doivent être disponibles.

- 4.21 Une ventilation appropriée, une filtration de l'air et un système d'extraction doivent être mis en place, si nécessaire. Ces systèmes doivent être conçus et construits de manière à minimiser les risques de contamination et de contamination croisée, et doivent inclure des équipements de contrôle de la pression de l'air, de la contamination microbiologique (si nécessaire), de la contamination particulaire, de l'humidité et de la température selon le stade de fabrication. Une attention particulière doit être accordée aux zones où les substances actives sont exposées à l'environnement.
- 4.22 Lorsque de l'air recyclé alimente les zones de production, des mesures appropriées doivent être prises pour maîtriser les risques de contamination et de contamination croisée.
- 4.23 La tuyauterie fixe doit être identifiée de manière appropriée. Cela peut être réalisé en identifiant chaque ligne de tuyauterie, par de la documentation, par un système de contrôle informatisé, ou par tout autre moyen équivalent. La tuyauterie doit être implantée de manière à éviter tout risque de contamination des intermédiaires ou des substances actives.
- 4.24 Les canalisations d'effluents doivent être de taille adaptée et munies d'un siphon ou d'un dispositif anti-retour, le cas échéant.

4.3. Eau

- 4.30 Il doit être démontré que l'eau utilisée pour la fabrication des substances actives est adaptée à son utilisation prévue.
- 4.31 En l'absence d'autres justifications, l'eau utilisée dans le procédé de fabrication doit au minimum être conforme aux recommandations de l'OMS pour la qualité de l'eau potable.
- 4.32 Lorsque l'eau potable ne suffit pas à assurer la qualité des substances actives et si des spécifications plus strictes pour la qualité physico-chimique et / ou microbiologique sont demandées, des spécifications appropriées de l'eau utilisée doivent être établies, pour la qualité physico-chimique, pour le dénombrement des germes totaux, pour le dénombrement des germes indésirables et / ou pour la concentration en endotoxines.
- 4.33 Lorsque l'eau utilisée dans le procédé de fabrication est traitée par le fabricant pour obtenir une qualité spécifiée, le procédé de traitement doit être validé et surveillé avec des seuils d'action appropriés.
- 4.34 Lorsque le fabricant d'une substance active non stérile prétend ou revendique qu'elle peut être utilisée dans un procédé ultérieur pour la fabrication d'un médicament (produit de santé) stérile, l'eau utilisée pour les étapes finales d'isolement et de purification doit être contrôlée et suivie, pour le dénombrement des germes totaux, des germes indésirables, et pour sa concentration en endotoxines.

4.4. Confinement

- 4.40 Des locaux de production dédiés, qui peuvent inclure des installations, des systèmes de traitement d'air et / ou des équipements de production, doivent être utilisés pour la production de substances hautement sensibilisantes telles que les pénicillines ou les céphalosporines.
- 4.41 Des locaux de production dédiés doivent être également utilisés lorsque des substances de nature infectieuse, à haute activité pharmacologique ou toxique sont mises en œuvre (par exemple, certains stéroïdes ou agents anticancéreux

cytotoxiques) à moins que des procédures validées d'inactivation et / ou de nettoyage ne soient établies et suivies.

- 4.42 Des mesures appropriées doivent être établies et mises en œuvre pour éviter la contamination croisée par le personnel, les matières, etc... lors de leurs déplacements d'un local dédié à un autre.
- 4.43 Aucune activité de production (y compris les opérations de pesée, de broyage, de conditionnement) de matières non pharmaceutiques hautement toxiques telles que les herbicides et les pesticides ne doit être réalisée dans les locaux, et / ou avec les équipements utilisés pour la production des substances actives. Le stockage et la manutention de ces matières non pharmaceutiques hautement toxiques doivent être séparés de ceux des substances actives.

4.5. Eclairage

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

4.6. Eaux usées et rejets

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

4.7. Hygiène et entretien

- 4.70 Les bâtiments utilisés pour la fabrication des intermédiaires et des substances actives doivent être convenablement entretenus, réparés et maintenus propres.
- 4.71 Des procédures écrites doivent être établies, attribuant la responsabilité de l'hygiène et décrivant les plannings de nettoyage, les méthodes, les équipements et les produits utilisés pour le nettoyage des bâtiments et des installations.
- 4.72 Si nécessaire, des procédures écrites doivent également être établies pour l'utilisation des rodenticides, des insecticides, des fongicides, des produits de fumigation, des produits nettoyants et décontaminants adaptés à la prévention de la contamination des équipements, des matières premières, des articles de conditionnement et d'étiquetage, des intermédiaires et des substances actives.

5. EQUIPEMENTS DE FABRICATION

5.1. Conception et construction

- 5.10 Les équipements utilisés pour la fabrication des intermédiaires et des substances actives doivent être conçus, dimensionnés et implantés de façon appropriée à leur utilisation, leur nettoyage, leur décontamination (si nécessaire) et à leur entretien.
- 5.11 Les équipements doivent être conçus de telle manière que les surfaces en contact avec les matières premières, les intermédiaires ou les substances actives, n'en altèrent pas la qualité au-delà des spécifications officielles ou établies selon d'autres critères.
- 5.12 Les équipements de production doivent être utilisés seulement à l'intérieur des limites opératoires de leur qualification.
- 5.13 Les équipements principaux (par exemple, les réacteurs, les réservoirs de stockage) et les tuyauteries fixes utilisés pour la production d'un intermédiaire ou d'une substance active doivent être identifiés de manière appropriée.
- 5.14 Aucune substance utilisée pour la mise en œuvre d'un équipement, telle que lubrifiant ou fluide caloporteur, ne doit entrer en contact avec les intermédiaires ou les substances actives si elle peut altérer leur qualité au-delà des spécifications officielles ou établies selon d'autres critères. Tout écart à ce principe doit être évalué, afin de s'assurer qu'il ne porte pas préjudice à l'utilisation d'une matière. Chaque fois que cela est possible, des lubrifiants ou des huiles de qualité alimentaire doivent être utilisés.
- 5.15 Des équipements fermés ou confinés doivent être utilisés chaque fois que cela est nécessaire. Lorsqu'un équipement ouvert est utilisé, ou qu'un équipement est ouvert, des précautions appropriées doivent être prises pour réduire au minimum le risque de contamination.
- 5.16 Pour les équipements et les installations critiques, des plans doivent être disponibles et maintenus à jour (par exemple, plan de l'instrumentation et des utilités).

5.2. Maintenance et nettoyage des équipements

- 5.20 Des procédures (incluant l'attribution des responsabilités) et un planning doivent être établis pour la maintenance préventive des équipements.
- 5.21 Des procédures écrites doivent être établies pour le nettoyage des équipements et leur remise à disposition pour la fabrication des intermédiaires et des substances actives. Les procédures de nettoyage doivent être suffisamment détaillées pour permettre aux opérateurs de nettoyer chaque équipement de manière efficace et reproductible. Ces procédures doivent inclure :
- l'attribution des responsabilités pour le nettoyage des équipements ;
 - le planning de nettoyage avec, si nécessaire, le planning de décontamination ;
 - une description complète des méthodes et des matières utilisées, y compris la dilution des agents de nettoyage utilisés pour nettoyer les équipements ;
 - le cas échéant, les instructions de démontage et de remontage de chaque pièce de l'équipement pour garantir un nettoyage convenable ;
 - les instructions pour l'élimination ou l'oblitération de l'identification du lot précédent ;
 - les instructions pour la protection des équipements propres contre la contamination avant leur utilisation ;
 - l'inspection de la propreté des équipements immédiatement avant leur utilisation, si cela est réalisable ;

- la détermination du temps maximal qui peut s'écouler entre la fin du procédé et le nettoyage des équipements, le cas échéant.
- 5.22 Les équipements et les ustensiles doivent être nettoyés, stockés, et si nécessaire, décontaminés ou stérilisés afin de prévenir la contamination ou le report d'une matière qui pourrait altérer la qualité de l'intermédiaire ou de la substance active au-delà des spécifications officielles ou établies selon d'autres critères.
- 5.23 Lorsque l'équipement est affecté à une production continue ou à une campagne de production de lots successifs du même intermédiaire ou de la même substance active, l'équipement doit être nettoyé à intervalles appropriés pour prévenir l'accumulation et le report de contaminants (par exemple, des produits de dégradation ou un niveau indésirable de micro-organismes).
- 5.24 Les équipements non dédiés doivent être nettoyés entre la production de deux produits différents afin de prévenir la contamination croisée.
- 5.25 Les critères d'acceptation relatifs aux résidus ainsi que le choix des procédures et des agents de nettoyage doivent être définis et justifiés.
- 5.26 Les équipements doivent être identifiés quant à leur contenu et leur statut de propreté par des moyens appropriés.

5.3. Étalonnage

- 5.30 Les appareils de contrôle, de pesée, de mesure, de surveillance et de test, qui sont critiques pour assurer la qualité des intermédiaires et des substances actives, doivent être étalonnés conformément à des procédures écrites et à un planning établi.
- 5.31 Les étalonnages des appareils doivent être réalisés en utilisant des standards de référence raccordés à des standards certifiés, s'ils existent.
- 5.32 Les enregistrements de ces étalonnages doivent être conservés.
- 5.33 Le statut d'étalonnage des équipements critiques doit être connu et vérifiable.
- 5.34 Les instruments non conformes à leurs critères d'étalonnage ne doivent pas être utilisés.
- 5.35 Les écarts constatés aux critères d'étalonnage approuvés sur des instruments critiques doivent faire l'objet d'une enquête, afin de déterminer s'ils ont pu avoir un impact sur la qualité des intermédiaires ou des substances actives fabriqués en utilisant ces instruments depuis leur dernier étalonnage conforme.

5.4. Systèmes informatisés

- 5.40 Les systèmes informatisés concernés par les BPF doivent être validés. L'importance et l'étendue de la validation dépendent de la diversité, de la complexité et de la criticité de l'application informatique.
- 5.41 Une qualification d'installation et une qualification opérationnelle appropriées doivent apporter la preuve que les matériels et les logiciels sont adaptés à la réalisation des travaux qui leurs sont demandés.
- 5.42 Les logiciels du marché qui ont été qualifiés ne demandent pas le même niveau de vérification. Lorsqu'un système existant n'a pas été validé lors de son installation, une validation rétrospective peut être réalisée si la documentation appropriée est disponible.
- 5.43 Les systèmes informatisés doivent avoir des moyens de contrôle suffisants afin de prévenir tout accès ou toute modification de données sans autorisation. Des contrôles doivent exister pour éviter l'omission de données (par exemple, coupure du système et données non saisies). Toute modification effectuée sur les données doit être

- enregistrée et spécifier l'enregistrement précédent, l'auteur de la modification, et le moment où celle-ci a été effectuée.
- 5.44 Des procédures écrites doivent être disponibles pour l'exploitation et la maintenance des systèmes informatisés.
 - 5.45 En cas de saisies manuelles de données critiques, un contrôle supplémentaire doit être réalisé afin de vérifier l'exactitude de la saisie. Cela peut être réalisé par un second opérateur ou par le système lui-même.
 - 5.46 Les incidents en rapport avec les systèmes informatisés qui pourraient affecter la qualité des intermédiaires ou des substances actives, ou la fiabilité des enregistrements ou des résultats des contrôles, doivent être enregistrés et faire l'objet d'une enquête.
 - 5.47 Les modifications d'un système informatisé doivent être réalisées selon une procédure de modification et doivent être formellement autorisées, documentées et testées. Des enregistrements de toutes les modifications doivent être conservés, y compris les modifications et les mises à jour réalisées sur les matériels et sur les logiciels ainsi que sur tout autre élément critique du système. Ces enregistrements doivent démontrer que le système est maintenu sous un statut validé.
 - 5.48 Lorsque des pannes ou des défaillances du système peuvent entraîner une perte définitive des enregistrements, un système de sauvegarde doit être en place. Un moyen d'assurer la protection des données doit être en place pour tous les systèmes informatisés.
 - 5.49 Les données peuvent être enregistrées par un second dispositif en plus du système informatisé.

6. DOCUMENTATION ET ENREGISTREMENTS

6.1. Système documentaire et spécifications

- 6.10 Tous les documents relatifs à la fabrication des intermédiaires ou des substances actives doivent être préparés, vérifiés, approuvés et distribués selon des procédures écrites. De tels documents peuvent être sous forme papier ou électronique.
- 6.11 L'émission, la révision, le remplacement et le retrait de tous les documents doivent être maîtrisés avec la conservation de l'historique des révisions.
- 6.12 Une procédure doit être établie pour la conservation de tous les documents appropriés (par exemple, l'historique des rapports de développement, les rapports d'industrialisation, les rapports de transfert de technologie, les rapports de validation, l'enregistrement des formations, les dossiers de fabrication, de contrôle et de distribution). La durée de conservation de ces documents doit être spécifiée.
- 6.13 Tous les enregistrements relatifs à la production, aux contrôles et à la distribution doivent être conservés au moins un an après la date de péremption des lots concernés. Pour les substances actives avec des dates de recontrôle, les enregistrements doivent être conservés pendant au moins 3 ans après la distribution complète du lot.
- 6.14 Lorsque des données sont enregistrées sur la documentation, elles doivent l'être de manière indélébile dans des zones prévues à cet effet, immédiatement après avoir réalisé les activités correspondantes, avec l'identification de la personne qui les a saisies. Les corrections apportées aux données doivent être datées et signées et laisser lisibles les données d'origine.
- 6.15 Pendant leur durée de conservation, les originaux ou les copies des enregistrements doivent être facilement disponibles dans l'établissement où les activités décrites dans ces enregistrements ont été réalisées. Les enregistrements qui peuvent être rapidement retrouvés depuis une autre localisation, par un système électronique ou par d'autres moyens, sont acceptables.
- 6.16 Les spécifications, les instructions, les procédures et les enregistrements peuvent être conservés sous forme, soit d'originaux ou de copies conformes, tels que photocopies, microfilms, microfiches, ou par tout autre moyen fidèle de reproduction des documents d'origine. Lorsque des techniques de réduction tels que les microfilms ou l'enregistrement électronique sont utilisées, des équipements de restitution appropriés et des moyens de réalisation de copies sur support papier doivent être facilement accessibles.
- 6.17 Des spécifications doivent être établies et documentées pour les matières premières, les intermédiaires si nécessaire, les substances actives, les articles de conditionnement et d'étiquetage. De plus, des spécifications peuvent être nécessaires pour certaines autres matières, telles que les adjuvants de procédés, les garnitures / joints d'étanchéité, ou d'autres matières utilisées lors de la production des intermédiaires ou des substances actives qui pourraient avoir un impact critique sur leur qualité. Des critères d'acceptation doivent être établis et documentés pour les contrôles en cours de procédé.
- 6.18 Lorsque des signatures électroniques sont utilisées sur des documents, elles doivent être certifiées et sécurisées.

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

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

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

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

6.30 Des enregistrements doivent être conservés comprenant :

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

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

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

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

6.41 Le dossier maître de production doit comprendre :

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

- les fourchettes de rendement attendu aux étapes appropriées du procédé ou à des temps donnés du procédé ;
- si nécessaire, les indications particulières à suivre et les précautions à prendre, ou leurs références documentaires ;
- les instructions de stockage de l'intermédiaire ou de la substance active pour assurer l'aptitude à leur utilisation, en incluant les articles de conditionnement et d'étiquetage, les conditions particulières de stockage, avec si nécessaire des durées limites.

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

- 6.50 Des dossiers de production de lot doivent être préparés pour chaque intermédiaire et substance active, et inclure une information complète relative à la production et au contrôle de chaque lot. Le dossier de production de lot doit être vérifié avant son émission, afin de s'assurer qu'il s'agit de la version correcte et d'une reproduction fidèle et lisible des instructions appropriées du dossier maître de production. Lorsque le dossier de production de lot est préparé à partir d'un document différent du dossier maître, ce document doit inclure une référence au dossier maître de production en cours.
- 6.51 Ces enregistrements doivent être numérotés avec un numéro de lot ou d'identification unique, datés et signés lors de leur émission. Pour les productions en continu, le code du produit avec les dates et les horaires de production, peut servir comme identifiant unique jusqu'à l'attribution d'un numéro de lot final.
- 6.52 L'enregistrement de la réalisation complète de chaque étape significative dans les dossiers de lot (dossiers de production et de contrôle de lot) doit inclure :
- les dates, et le cas échéant, les horaires ;
 - l'identité des principaux équipements utilisés (par exemple, les réacteurs, les sècheurs, les broyeurs, etc.) ;
 - l'identification spécifique de chaque lot, comprenant les poids, les mesures et les numéros de lot des matières premières, des intermédiaires, ou de toute matière retraitée utilisée lors de la fabrication ;
 - les valeurs réelles enregistrées pour les paramètres critiques du procédé ;
 - tout échantillonnage effectué ;
 - les signatures des personnes qui réalisent et supervisent directement ou vérifient chaque étape critique du procédé ;
 - les résultats des contrôles en cours de procédé et des contrôles de laboratoire ;
 - les rendements réels obtenus aux étapes ou aux moments appropriés ;
 - la description des articles de conditionnement et d'étiquetage des intermédiaires et des substances actives ;
 - une étiquette représentative de la substance active ou de l'intermédiaire s'il est commercialisé ;
 - tout écart constaté, son évaluation, l'enquête menée (lorsque cela est approprié) ou la référence à cette enquête si elle est conservée séparément ;
 - les résultats des contrôles de libération.
- 6.53 Des procédures écrites doivent être établies et suivies pour la conduite des enquêtes sur les écarts critiques ou les non-conformités aux spécifications d'un lot d'intermédiaire ou de substance active. L'enquête doit s'étendre aux autres lots qui pourraient être concernés par la non-conformité ou l'écart en question.

6.6. Enregistrements des contrôles de laboratoire

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

- une description des échantillons réceptionnés pour les contrôles, y compris le nom de la matière ou son origine, le numéro de lot ou un autre code distinctif, la date de prélèvement de l'échantillon, et si nécessaire la quantité et la date à laquelle l'échantillon a été réceptionné pour le contrôle ;
- l'énoncé ou la référence de chaque méthode de contrôle utilisée ;
- un relevé du poids ou de la mesure de l'échantillon utilisé pour chaque contrôle tel que décrit dans la méthode ; les données ou la référence de la préparation et du contrôle des standards de référence, des réactifs et des solutions de référence ;
- un enregistrement complet de toutes les données brutes générées lors de chaque contrôle, en plus des graphiques, des tableaux de résultats et des spectres obtenus à partir des appareils de laboratoires, correctement identifiés pour indiquer la matière et le lot spécifiquement contrôlés ;
- un enregistrement de tous les calculs réalisés au cours du contrôle, où sont notamment indiqués, les unités de mesure, les facteurs de conversion et les facteurs d'équivalence ;
- un état de tous les résultats des contrôles et de leur comparaison aux critères d'acceptation établis ;
- la signature de la personne qui a effectué chaque contrôle avec la date de réalisation ;
- la date et la signature d'une seconde personne attestant que les enregistrements originaux sont complets et ont été revus pour leur exactitude et leur conformité aux normes établies.

6.61 Des enregistrements complets doivent également être conservés pour :

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

6.7. Revue des dossiers de production de lot

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

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

- 6.72 Tout rapport relatif à un écart, une enquête, ou une non-conformité aux spécifications doit être revu comme partie intégrante du dossier de lot, avant que le lot ne soit libéré.
- 6.73 L'unité qualité peut déléguer à l'unité de production la responsabilité et l'autorité pour libérer les intermédiaires, exceptés pour ceux qui sont expédiés hors du contrôle du fabricant.

7. GESTION DES MATIERES

7.1. Maîtrise globale

- 7.10 Il doit exister des procédures écrites décrivant la réception, l'identification, la mise en quarantaine, le stockage, la manutention, l'échantillonnage, les contrôles, l'approbation ou le refus des matières.
- 7.11 Les fabricants d'intermédiaires et / ou de substances actives doivent disposer d'un système d'évaluation des fournisseurs de matières critiques.
- 7.12 Les matières doivent être achetées selon des spécifications approuvées, chez un fournisseur ou des fournisseurs approuvés par l'unité qualité.
- 7.13 Lorsque le fournisseur d'une matière critique n'est pas le fabricant de cette matière, le nom et l'adresse de ce fabricant doivent être connus du fabricant d'intermédiaire et / ou de substance active.
- 7.14 Le changement de la source d'approvisionnement d'une matière première critique doit être traité selon le chapitre 13, Maîtrise des modifications.

7.2. Réception et quarantaine

- 7.20 Lors de la réception et avant acceptation, chaque contenant ou ensemble de contenants de matières doit être examiné visuellement afin de vérifier la conformité de l'étiquetage (y compris la correspondance entre le nom utilisé par le fournisseur et celui utilisé de manière interne, s'il est différent), l'intégrité des scellés, d'identifier les contenants endommagés et les éventuelles altérations ou contaminations du produit. Les matières doivent être maintenues sous quarantaine jusqu'à ce qu'elles aient été échantillonnées, examinées ou contrôlées si nécessaire, et libérées pour utilisation.
- 7.21 Avant de mélanger les matières réceptionnées avec les stocks existants (par exemple, les solvants ou les matières stockées en silos), elles doivent être correctement identifiées, contrôlées si nécessaire, et libérées. Des procédures doivent être disponibles pour éviter toute erreur de déchargement des matières réceptionnées dans les stocks existants.
- 7.22 Lorsque des livraisons en vrac sont effectuées dans des citernes non dédiées, l'absence de contamination croisée provenant des citernes doit être garantie. Cette assurance peut être donnée par l'un ou plusieurs des moyens suivants :
- un certificat de lavage ;
 - le contrôle des impuretés à l'état de traces ;
 - un audit du fournisseur.
- 7.23 Les réservoirs de stockage et leurs collecteurs associés, leurs lignes de remplissage et de soutirage, doivent être identifiés de manière appropriée.
- 7.24 Un code distinctif, un numéro de lot ou un numéro de réception doivent être attribués pour identifier chaque contenant, ou ensemble de contenants de matière. Ce numéro doit être utilisé lors de la mise à disposition de chaque lot. Un système doit être en place pour identifier le statut de chaque lot.

7.3. Echantillonnage et contrôle des matières entrant en production

- 7.30 Au moins un test d'identification doit être effectué sur chaque lot de matière, à l'exception des matières décrites au point 7.32. Un certificat d'analyse du fournisseur peut être utilisé en remplacement des autres contrôles à effectuer, dès lors que le fabricant dispose d'un système d'évaluation des fournisseurs.
- 7.31 L'approbation d'un fournisseur doit inclure une évaluation qui apporte la preuve (par exemple, par un historique de la qualité fournie) que le fabricant peut fournir

régulièrement des matières conformes aux spécifications. Des analyses complètes doivent être réalisées sur au moins trois lots avant de réduire les contrôles internes. Toutefois, à minima, une analyse complète doit être réalisée à intervalles appropriés et comparée aux certificats d'analyse. La fiabilité des certificats d'analyse doit être vérifiée à intervalles réguliers.

- 7.32 Les adjuvants de procédé, les matières dangereuses ou hautement toxiques, les autres matières spéciales ou les matières transférées à une autre unité sous le contrôle de la société, n'ont pas besoin d'être contrôlées si un certificat d'analyse du fabricant est obtenu et démontre que la matière première est conforme aux spécifications établies. L'examen visuel des contenants, des étiquettes et l'enregistrement des numéros de lot doivent permettre d'établir l'identité de ces matières. L'absence de contrôles internes de ces matières doit être justifiée et documentée.
- 7.33 Les échantillons doivent être représentatifs du lot de matière à partir duquel ils sont prélevés. Des méthodes d'échantillonnage doivent spécifier le nombre de contenants à échantillonner, quelle partie du contenant doit être échantillonnée ainsi que la quantité de matière à prélever dans chaque contenant. Le nombre de contenants à échantillonner et la taille de l'échantillon doivent être basés sur un plan d'échantillonnage prenant en considération la criticité de la matière, sa variabilité, l'historique qualité du fournisseur et la quantité nécessaire à l'analyse.
- 7.34 L'échantillonnage doit être réalisé en des lieux définis et selon des procédures étudiées pour prévenir la contamination tant de la matière échantillonnée que celle des autres matières.
- 7.35 Les contenants à partir desquels les échantillons sont prélevés doivent être soigneusement ouverts puis refermés. Ils doivent être marqués afin d'indiquer qu'un échantillon a été prélevé.

7.4. Stockage

- 7.40 Les matières doivent être manipulées et stockées de manière à éviter leur dégradation, leur contamination et la contamination croisée.
- 7.41 Les matières conditionnées dans des fûts en fibre, en sacs ou en cartons, doivent être stockées hors sol et, le cas échéant, de manière suffisamment espacée pour permettre le nettoyage et l'inspection.
- 7.42 Les matières doivent être stockées dans des conditions et pour une durée qui n'affectent pas défavorablement leur qualité et doivent normalement être gérées de telle sorte que le stock le plus ancien soit utilisé en premier.
- 7.43 Certaines matières peuvent être stockées à l'extérieur dans des contenants adaptés, dès lors que les étiquettes d'identification restent lisibles et que les contenants sont nettoyés de façon appropriée avant leur ouverture et leur utilisation.
- 7.44 Les matières refusées doivent être identifiées et gérées avec un système de quarantaine conçu pour éviter toute utilisation non autorisée en fabrication.

7.5. Réévaluation

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

8. PRODUCTION ET CONTROLES EN COURS DE PROCEDURE

8.1. Opérations de production

- 8.10 Les matières premières utilisées pour la production des intermédiaires et des substances actives doivent être pesées ou mesurées dans des conditions appropriées qui n'affectent pas leur aptitude à être utilisées. Les balances et les appareils de mesure doivent être d'une précision adaptée à leur utilisation prévue.
- 8.11 Lorsqu'une matière est fractionnée pour une utilisation ultérieure dans des opérations de production, le contenant qui reçoit la matière doit être adapté et identifié de telle sorte que les informations suivantes soient disponibles :
- le nom de la matière et / ou le code de l'article ;
 - le numéro de réception ou de contrôle ;
 - le poids ou la mesure de la matière dans le nouveau contenant ;
 - la date de réévaluation ou de recontrôle si nécessaire.
- 8.12 Les opérations critiques de pesée, de mesure, ou de fractionnement doivent être attestées ou soumises à un contrôle équivalent. Avant leur utilisation, le personnel de production doit vérifier que les matières sont celles spécifiées dans le dossier de lot pour l'intermédiaire ou la substance active prévu(e).
- 8.13 Toutes les autres activités critiques doivent être attestées ou soumises à un contrôle équivalent.
- 8.14 Les rendements obtenus doivent être comparés aux rendements attendus à des étapes définies du procédé de production. Les rendements attendus doivent être établis avec des limites appropriées, sur la base de données antérieures provenant du laboratoire, de la phase pilote ou de la production. Les écarts de rendement associés aux étapes critiques du procédé doivent faire l'objet d'enquêtes, afin de déterminer leur impact ou leur impact potentiel sur la qualité finale des lots concernés.
- 8.15 Tout écart doit être documenté et expliqué. Tout écart critique doit faire l'objet d'une enquête.
- 8.16 Le statut d'utilisation des principaux équipements doit être indiqué, soit directement sur chacun d'entre eux, soit par une documentation appropriée, par des systèmes de contrôle informatisés, ou par d'autres moyens.
- 8.17 Les matières à retraiter de façon standard ou spécifique doivent être gérées de manière à éviter toute utilisation non autorisée.

8.2. Durées limites

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

8.3. Échantillonnage et contrôles en cours de procédé

- 8.30 Des procédures écrites doivent être établies pour suivre l'avancement et contrôler la performance des étapes du procédé à l'origine de la variabilité des caractéristiques de qualité des intermédiaires et des substances actives. Les contrôles en cours de procédé et leurs critères d'acceptation doivent être définis sur la base des informations collectées pendant la phase de développement ou des données historiques.
- 8.31 Les critères d'acceptation, le type et l'étendue des contrôles, peuvent dépendre de la nature de l'intermédiaire ou de la substance active fabriqué, de la réaction ou de l'étape du procédé réalisé, et du degré avec lequel le procédé introduit une variabilité dans la qualité du produit. Des contrôles en cours de procédé moins stricts peuvent s'avérer suffisants lors des premières étapes, alors que des contrôles plus stricts peuvent s'avérer nécessaires pour les étapes ultérieures du procédé (par exemple, pour les étapes d'isolement et de purification).
- 8.32 Les contrôles en cours de procédé critiques (et les suivis de procédé critiques), incluant les points et les méthodes de contrôle, doivent être établis par écrit et approuvés par l'unité qualité.
- 8.33 Les contrôles en cours de procédé peuvent être effectués par le personnel qualifié du département production, et le procédé peut être ajusté sans l'approbation préalable de l'unité qualité, lorsque les ajustements sont effectués à l'intérieur de limites préétablies approuvées par l'unité, ou les unités qualité. Tous les contrôles et les résultats doivent être complètement documentés comme une partie intégrante du dossier de lot.
- 8.34 Des procédures écrites doivent décrire les méthodes d'échantillonnage pour les matières, les intermédiaires et les substances actives en cours de procédé. Les plans et les procédures d'échantillonnage doivent être basés sur des pratiques d'échantillonnage scientifiquement fondées.
- 8.35 L'échantillonnage en cours de procédé doit être réalisé selon des procédures conçues pour prévenir la contamination de la matière prélevée et des autres intermédiaires ou des substances actives. Des procédures doivent être établies pour assurer l'intégrité des échantillons après leur collecte.
- 8.36 Des enquêtes sur les non-conformités aux spécifications ne sont normalement pas requises pour les contrôles en cours de procédé qui sont réalisés dans le but de surveiller et / ou d'ajuster le procédé.

8.4. Mélange de lots d'intermédiaires ou de substances actives

- 8.40 Dans le cadre de ce document, le mélange est défini comme le procédé combinant des matières à l'intérieur des mêmes spécifications, pour produire un intermédiaire ou une substance active homogène. Le mélange en cours de procédé de fractions d'un même lot (par exemple, la récupération de plusieurs charges d'essoreuse à partir d'un seul lot de cristallisation) ou la combinaison des fractions de plusieurs lots pour un traitement ultérieur, est considéré comme faisant partie du procédé de production et n'est pas considéré comme un mélange.
- 8.41 Des lots non conformes aux spécifications ne doivent pas être mélangés avec d'autres lots dans le but de répondre aux spécifications. Chaque lot incorporé dans le mélange doit avoir été fabriqué suivant un procédé établi, avoir été contrôlé individuellement et trouvé conforme aux spécifications appropriées, avant d'être mélangé.
- 8.42 Les opérations acceptables de mélange incluent notamment :
- le mélange de petits lots pour augmenter la taille de lot ;

- le mélange de queues de lots du même intermédiaire ou de la même substance active (par exemple, des quantités relativement faibles de matière isolée) pour constituer un lot unique.

- 8.43 Les procédés de mélange doivent être correctement maîtrisés et documentés, et le lot issu du mélange doit être contrôlé pour sa conformité aux spécifications établies si nécessaire.
- 8.44 Le dossier de lot du procédé de mélange doit permettre d'établir la traçabilité amont vers les lots individuels qui constituent le mélange.
- 8.45 Lorsque les caractéristiques physiques de la substance active sont critiques (par exemple, une substance active destinée à être utilisée dans des formes orales solides ou dans des suspensions), les opérations de mélange doivent être validées pour démontrer l'homogénéité des lots mélangés. La validation doit inclure le contrôle des caractéristiques critiques de la substance active (par exemple, sa répartition granulométrique, sa densité apparente et sa densité après tassement) qui peuvent être affectées par le procédé de mélange.
- 8.46 Lorsque l'opération de mélange peut affecter défavorablement la stabilité du produit, des essais de stabilité sur les lots finaux mélangés doivent être réalisés.
- 8.47 La date de péremption ou de recontrôle d'un lot après mélange doit être basée sur la date de fabrication du lot ou queue de lot le plus ancien présent dans le mélange.

8.5. Maîtrise de la contamination

- 8.50 Un report de matière résiduelle sur les lots successifs d'un même intermédiaire ou d'une même substance active peut s'effectuer lorsqu'il existe un contrôle approprié. Les exemples incluent les résidus adhérents à la paroi d'un microniseur, la couche résiduelle de cristaux humides restant dans le bol d'uneessoreuse après vidange et la vidange incomplète des fluides ou des cristaux d'une cuve de fabrication après transfert de la matière vers l'étape suivante du procédé. De tels reports d'un lot sur l'autre ne doivent pas engendrer d'accumulation de produits de dégradation ou de contamination microbiologique, qui pourraient altérer défavorablement le profil d'impuretés établi de la substance active.
- 8.51 Les opérations de production doivent être réalisées de manière à prévenir la contamination des intermédiaires ou des substances actives par d'autres matières.
- 8.52 Lorsque les substances actives sont manipulées après leur purification, des précautions doivent être prises pour éviter leur contamination.

9. CONDITIONNEMENT ET ETIQUETAGE D'IDENTIFICATION DES SUBSTANCES ACTIVES ET DES INTERMEDIAIRES

9.1. Généralités

- 9.10 Il doit exister des procédures écrites décrivant la réception, l'identification, la mise en quarantaine, l'échantillonnage, l'examen et / ou le contrôle, la libération et la manipulation des articles de conditionnement et d'étiquetage.
- 9.11 Les articles de conditionnement et d'étiquetage doivent être conformes à des spécifications établies. Ceux non conformes à leurs spécifications doivent être refusés afin d'éviter leur utilisation dans des opérations pour lesquelles ils ne conviennent pas.
- 9.12 Des enregistrements doivent être conservés pour chaque livraison d'étiquettes et d'articles de conditionnement, indiquant la réception, l'examen ou le contrôle, et s'ils ont été acceptés ou refusés.

9.2. Articles de conditionnement

- 9.20 Les contenants doivent apporter une protection suffisante contre toute détérioration ou contamination de l'intermédiaire ou de la substance active qui pourrait survenir lors du transport et du stockage dans les conditions recommandées.
- 9.21 Les contenants doivent être propres et, lorsque la nature de l'intermédiaire ou de la substance active le nécessite, décontaminés pour garantir qu'ils conviennent à leur utilisation prévue. Ces contenants ne doivent pas réagir avec les intermédiaires et les substances actives, les absorber ou les imprégner, de telle manière que la qualité de l'intermédiaire ou de la substance active en soit altérée au-delà des limites spécifiées.
- 9.22 Lorsque des contenants sont réutilisés, ils doivent être nettoyés selon des procédures documentées, et toutes les étiquettes précédentes doivent être enlevées ou rendues illisibles.

9.3. Emission et contrôle des étiquettes

- 9.30 L'accès au stock des étiquettes doit être limité au seul personnel autorisé.
- 9.31 Des procédures doivent être utilisées pour réconcilier les quantités d'étiquettes émises, utilisées et retournées, et pour évaluer les écarts trouvés entre le nombre de contenants étiquetés et le nombre d'étiquettes émises. De tels écarts doivent faire l'objet d'enquêtes, approuvées par l'unité qualité.
- 9.32 Toutes les étiquettes excédentaires portant des numéros de lot, ou d'autres indications relatives au lot, doivent être détruites. Les étiquettes retournées doivent être conservées et stockées de manière à éviter tout mélange et à permettre une identification correcte.
- 9.33 Les étiquettes obsolètes et périmées doivent être détruites.
- 9.34 Les dispositifs d'impression des étiquettes pour les opérations de conditionnement doivent être contrôlés afin de s'assurer que toutes les éditions sont conformes à l'édition spécifiée dans le dossier de production de lot.
- 9.35 Les étiquettes imprimées émises pour un lot doivent être soigneusement examinées afin de vérifier leur identité et leur conformité aux spécifications du dossier maître de production. Les résultats de ces examens doivent être documentés.
- 9.36 Une étiquette imprimée représentative de celles utilisées doit être incluse dans le dossier de production de lot.

9.4. Opérations de conditionnement et d'étiquetage

- 9.40 Il doit exister des procédures documentées conçues pour assurer que des articles de conditionnement et des étiquettes corrects sont utilisés.
- 9.41 Les opérations d'étiquetage doivent être étudiées pour prévenir les confusions. Il doit exister une séparation physique ou spatiale entre les opérations mettant en œuvre d'autres intermédiaires ou substances actives.
- 9.42 Les étiquettes utilisées sur les contenants d'intermédiaires ou de substances actives doivent indiquer le nom ou le code d'identification, le numéro de lot du produit, ainsi que les conditions de stockage lorsque cette information est critique pour assurer la qualité de l'intermédiaire ou de la substance active.
- 9.43 Lorsque l'intermédiaire ou la substance active est destiné à être transféré hors du contrôle du système de gestion des matières du fabricant, le nom et l'adresse du fabricant, la quantité par contenant, les conditions spéciales de transport, et toutes les exigences réglementaires particulières doivent également figurer sur l'étiquette. Pour les intermédiaires ou les substances actives avec une date de péremption, la date de péremption doit être indiquée sur l'étiquette et sur le certificat d'analyse. Pour les intermédiaires et les substances actives avec une date de recontrôle, la date de recontrôle doit être indiquée sur l'étiquette et / ou sur le certificat d'analyse.
- 9.44 Les installations dans lesquelles sont réalisées les opérations de conditionnement et d'étiquetage doivent être inspectées immédiatement avant leur utilisation, afin de s'assurer que toutes les matières non nécessaires pour les opérations suivantes ont été retirées. Cette inspection doit être enregistrée dans les dossiers de production de lot, sur le registre de l'installation, ou sur un autre système de documentation.
- 9.45 Les intermédiaires ou les substances actives conditionnés et étiquetés doivent être examinés afin de s'assurer que les contenants et les emballages ont un étiquetage correct. Cet examen doit faire partie de l'opération de conditionnement. Les résultats de cet examen doivent être enregistrés dans le dossier de production de lot ou de contrôle.
- 9.46 Les contenants d'intermédiaires ou de substances actives qui sont transportés hors du contrôle du fabricant doivent être scellés de telle manière que, si des dispositifs d'inviolabilité étaient rompus ou manquants, le destinataire soit alerté que leurs contenus peuvent avoir été altérés.

10. STOCKAGE ET DISTRIBUTION

10.1. Procédures d'entreposage

- 10.10 Des locaux doivent être disponibles pour le stockage de toutes les matières dans des conditions appropriées (par exemple, température et humidité maîtrisée, si nécessaire). Des enregistrements de ces conditions doivent être conservés lorsqu'elles sont critiques pour la conservation des caractéristiques des matières.
- 10.11 A moins qu'un système alternatif ne permette de prévenir l'utilisation accidentelle ou non autorisée des matières en quarantaine, refusées, retournées ou rappelées, des zones séparées doivent être affectées pour leur stockage temporaire jusqu'à ce qu'une décision soit prise quant à leur future utilisation.

10.2. Procédures de distribution

- 10.20 Les substances actives et les intermédiaires doivent être libérés pour distribution à des tiers seulement après leur libération par l'unité qualité. Les substances actives et les intermédiaires peuvent être transférés sous quarantaine vers une autre unité sous contrôle de la société, lorsque cela est autorisé par l'unité qualité et si des contrôles et une documentation appropriés sont en place.
- 10.21 Les substances actives et les intermédiaires doivent être transportés dans des conditions qui n'altèrent pas leur qualité.
- 10.22 Les conditions spéciales de transport ou de stockage d'une substance active ou d'un intermédiaire doivent être indiquées sur l'étiquette.
- 10.23 Le fabricant doit s'assurer que le contractant pour le transport des substances actives ou des intermédiaires connaît et respecte les conditions de transport et de stockage appropriées.
- 10.24 Un système doit être en place afin de pouvoir déterminer rapidement la localisation de chaque lot d'intermédiaire et / ou de substance active distribué pour permettre son rappel.

11. CONTROLES EN LABORATOIRE

11.1. Généralités sur les contrôles

- 11.10 L'unité qualité indépendante doit disposer d'installations de laboratoire suffisantes.
- 11.11 Il doit y avoir des procédures documentées décrivant l'échantillonnage, le contrôle, l'acceptation ou le refus des matières, ainsi que l'enregistrement et le stockage des données de laboratoire. Les enregistrements de laboratoire doivent être tenus en conformité avec le point 6.6.
- 11.12 Toutes les spécifications, tous les plans d'échantillonnage et toutes les procédures de contrôle doivent être scientifiquement fondés et appropriés pour assurer que les matières premières, les intermédiaires, les substances actives, les articles de conditionnement et d'étiquetage sont conformes à des standards établis de qualité et / ou de pureté. Les spécifications et les procédures de contrôle doivent être cohérentes avec celles contenues dans les dossiers réglementaires d'enregistrement. Il peut exister des spécifications supplémentaires à celles contenues dans ces dossiers. Les spécifications, les plans d'échantillonnage et les procédures de contrôle, y compris leur modification, doivent être rédigés par l'unité organisationnelle appropriée, et être revus et approuvés par l'unité qualité.
- 11.13 Les spécifications appropriées doivent être établies pour les substances actives conformément aux standards acceptés et être cohérentes avec le procédé de fabrication. Les spécifications doivent inclure un contrôle des impuretés (par exemple, les impuretés organiques, les impuretés inorganiques et les solvants résiduels). Lorsque la substance active a une spécification de pureté microbiologique, des seuils d'action appropriés doivent être établis et suivis pour le dénombrement des germes totaux et des germes indésirables. Lorsque la substance active a une spécification pour les endotoxines, des seuils d'actions appropriés doivent être établis et suivis.
- 11.14 Les contrôles de laboratoire doivent être suivis et documentés au moment de leur réalisation. Toute déviation aux procédures décrites ci-dessus doit être documentée et expliquée.
- 11.15 Tout résultat obtenu non conforme aux spécifications doit faire l'objet d'une enquête et être documenté selon une procédure. Cette procédure doit requérir l'analyse des données, l'évaluation de l'existence d'un problème significatif, l'affectation des tâches pour les actions correctives et les conclusions. Tout rééchantillonnage et / ou recontrôle après des résultats non conformes aux spécifications doivent être menés selon une procédure documentée.
- 11.16 Les réactifs et les solutions de référence doivent être préparés et étiquetés selon des procédures écrites. Des dates limites d'utilisation doivent s'appliquer si nécessaire aux réactifs d'analyse et aux solutions de référence.
- 11.17 Des substances de référence primaires doivent être obtenues si nécessaire pour la fabrication des substances actives. L'origine de chaque substance de référence primaire doit être documentée. Des enregistrements doivent être tenus pour le stockage et l'utilisation de chaque substance de référence primaire selon les recommandations du fournisseur. Les substances de référence primaires obtenues auprès d'une source officiellement reconnue sont normalement utilisées sans contrôle si elles sont stockées dans des conditions conformes aux recommandations du fournisseur.
- 11.18 Lorsqu'une substance de référence primaire n'est pas disponible auprès d'une source officiellement reconnue, une substance étalon primaire interne peut être établie. Des contrôles appropriés doivent être réalisés afin d'établir complètement l'identité et la pureté de cette substance. Une documentation appropriée de ces contrôles doit être conservée.

11.19 Les substances de référence secondaires doivent être convenablement préparées, identifiées, contrôlées, approuvées et stockées. L'aptitude de chaque lot de substance de référence secondaire à utiliser doit être déterminée avant sa première utilisation, par comparaison avec la substance de référence primaire. Chaque lot de substance de référence secondaire doit être périodiquement requalifié selon un protocole écrit.

11.2. Contrôles des intermédiaires et des substances actives

11.20 Des contrôles de laboratoire appropriés doivent être réalisés sur chaque lot d'intermédiaire et de substance active, pour déterminer leur conformité aux spécifications.

11.21 Un profil d'impuretés décrivant les impuretés identifiées et non identifiées présentes dans un lot typique issu d'un procédé de production donné et maîtrisé, doit normalement être établi pour chaque substance active. Le profil d'impuretés doit inclure l'identité ou une donnée analytique qualitative (par exemple, le temps de rétention), la gamme de concentration de chaque impureté observée et la classe de chaque impureté identifiée (par exemple, impureté inorganique, impureté organique, solvant). Le profil d'impuretés dépend généralement du procédé de production et de l'origine de la substance active. Les profils d'impuretés ne sont généralement pas nécessaires pour les substances actives issues de végétaux ou de tissus animaux. Les questions relatives aux biotechnologies sont traitées dans le guide ICH Q6B.

11.22 Le profil d'impuretés doit être comparé, à intervalles appropriés, à celui décrit dans le dossier réglementaire d'enregistrement, ou comparé aux données historiques, afin de détecter tout changement sur la substance active résultant de modifications des matières premières, des paramètres de fonctionnement des équipements, ou du procédé de production.

11.23 Des contrôles microbiologiques appropriés doivent être réalisés sur chaque lot d'intermédiaire ou de substance active lorsqu'une qualité microbiologique est spécifiée.

11.3. Validation des méthodes analytiques - voir chapitre 12

11.4. Certificats d'analyse

11.40 Sur demande, des certificats d'analyse authentiques doivent être émis pour chaque lot d'intermédiaire ou de substance active.

11.41 Le certificat d'analyse doit indiquer le nom de l'intermédiaire ou de la substance active, avec si nécessaire sa qualité, son numéro de lot et sa date de libération. Pour les intermédiaires ou les substances actives avec une date de péremption, la date de péremption doit être indiquée sur l'étiquette et sur le certificat d'analyse. Pour les intermédiaires ou les substances actives avec une date de recontrôle, la date de recontrôle doit être indiquée sur l'étiquette et / ou sur le certificat d'analyse.

11.42 Le certificat d'analyse doit mentionner chaque contrôle réalisé conformément aux exigences réglementaires ou à celles du client, avec les limites d'acceptation et les résultats numériques obtenus (si les résultats sont numériques).

11.43 Les certificats d'analyse doivent être datés et signés par le personnel autorisé de l'unité qualité et doivent mentionner le nom, l'adresse et le numéro de téléphone du fabricant d'origine. Lorsque les analyses ont été réalisées par une entreprise qui reconconditionne ou qui retire les intermédiaires ou les substances actives, le certificat d'analyse doit mentionner le nom, l'adresse et le numéro de téléphone de cette entreprise et faire référence au nom du fabricant d'origine.

11.44 Lorsque de nouveaux certificats d'analyse sont émis par ou pour le compte d'entreprises qui reconditionnent / retraitent les substances actives, d'agents ou de courtiers, ces certificats doivent indiquer le nom, l'adresse et le numéro de téléphone du laboratoire qui a réalisé l'analyse. Ils doivent également faire référence au nom et à l'adresse du fabricant d'origine ainsi qu'au certificat d'origine du lot, dont une copie doit être jointe.

11.5. Surveillance de la stabilité des substances actives

11.50 Un programme documenté de contrôle continu de la stabilité doit être conçu pour surveiller les caractéristiques de stabilité des substances actives, et les résultats doivent être utilisés pour confirmer les conditions de stockage appropriées, les dates de péremption ou de recontrôle.

11.51 Les méthodes utilisées pour les contrôles de stabilité doivent être validées et doivent être indicatrices de la stabilité.

11.52 Les échantillons utilisés pour les contrôles de stabilité doivent être stockés dans des contenants qui simulent le contenant commercialisé. Par exemple, si la substance active est commercialisée en sacs à l'intérieur de fûts en fibres, les échantillons peuvent être conditionnés dans des sacs de la même matière et dans des fûts de taille réduite en matière similaire ou identique à celle des fûts commercialisés.

11.53 Normalement, les trois premiers lots de production commercialisés doivent être inclus dans le programme de surveillance de la stabilité pour confirmer les dates de péremption ou de recontrôle. Cependant, lorsque des données issues d'études précédentes montrent que la substance active est présumée stable pendant au moins deux années, moins de trois lots peuvent être utilisés.

11.54 Par la suite, au moins un lot par an de la substance active fabriquée (à moins qu'aucun lot n'ait été produit dans l'année) doit être ajouté au programme de surveillance de la stabilité, et contrôlé au moins annuellement pour confirmer la stabilité.

11.55 Pour les substances actives à faible durée de conservation, des contrôles doivent être faits plus fréquemment. Par exemple, pour celles d'origine biologique ou issues des biotechnologies, et pour les autres substances actives à durée de conservation inférieure ou égale à un an, les échantillons utilisés pour le contrôle de stabilité doivent être prélevés et contrôlés mensuellement pendant les trois premiers mois, et ensuite à intervalle trimestriel. Lorsque les données existantes confirment que la stabilité de la substance active n'est pas compromise, l'élimination de contrôles à des intervalles spécifiques peut être envisagée (par exemple, le contrôle à 9 mois).

11.56 Le cas échéant, les conditions de stockage pour les contrôles de stabilité doivent être cohérentes avec les guides ICH sur la stabilité.

11.6. Dates de péremption et de recontrôle

11.60 Lorsqu'un intermédiaire est destiné à être transféré hors du contrôle du système de gestion des matières du fabricant, et qu'une date de péremption ou une date de recontrôle lui est attribuée, les informations sur lesquelles est basée la stabilité doivent être disponibles (par exemple, données publiées, résultats des contrôles).

11.61 Une date de péremption ou de recontrôle pour une substance active doit être fondée sur l'évaluation des données issues des études de stabilité. La pratique courante est d'utiliser une date de recontrôle et non pas une date de péremption.

11.62 Les premières dates de péremption ou de recontrôle des substances actives peuvent être basées sur des lots de taille pilote lorsque (1) les lots pilotes sont fabriqués avec un procédé et des procédures qui simulent le procédé définitif qui sera utilisé pour les lots commerciaux et que (2) la qualité de la substance active est représentative de celle qui sera obtenue à échelle commerciale.

11.63 Un échantillon représentatif doit être prélevé avec l'objectif de réaliser un recontrôle.

11.7. Echantillothèque

11.70 Le conditionnement et la conservation d'échantillons en échantillothèque ont pour objet une éventuelle future évaluation de la qualité des lots de substances actives, et non de futurs contrôles de stabilité.

11.71 Des échantillons convenablement identifiés de chaque lot de substance active doivent être conservés en échantillothèque pendant un an après la date de péremption du lot fixée par le fabricant, ou pendant trois ans après la distribution complète du lot, en choisissant celle des deux durées qui est la plus longue. Pour les substances actives ayant une date de recontrôle, des échantillons de réserve similaires doivent être conservés pendant trois ans après que le lot ait été complètement distribué par le fabricant.

11.72 L'échantillon de réserve doit être stocké dans le même type de conditionnement que celui contenant la substance active, ou dans un conditionnement équivalent ou plus protecteur que celui de la substance active commercialisée. Des quantités suffisantes doivent être conservées pour réaliser au moins deux analyses complètes selon la Pharmacopée ou, lorsqu'il n'existe pas de monographie à la Pharmacopée, deux analyses selon les spécifications complètes.

12. VALIDATION

12.1. Politique de validation

- 12.10 La politique globale de la société, son approche et ses intentions en matière de validation doivent être documentées. Ceci inclut la validation des procédés de production, des méthodes de nettoyage, des méthodes analytiques, des méthodes de contrôle en cours de procédé et des systèmes informatisés, ainsi que les personnes responsables de la conception, de la revue, de l'approbation et de la documentation de chaque étape de validation.
- 12.11 Les paramètres /_caractéristiques critiques doivent normalement être identifiés au stade du développement ou à partir de données historiques, et les limites nécessaires à la reproductibilité des opérations doivent être définies. Ceci doit inclure :
- la définition des caractéristiques critiques de la substance active ;
 - l'identification des paramètres du procédé qui peuvent affecter les caractéristiques critiques de la substance active ;
 - la détermination des limites de chaque paramètre critique à utiliser en routine lors de la fabrication et du contrôle du procédé.
- 12.12 La validation doit s'étendre aux opérations jugées critiques pour la qualité et la pureté de la substance active.

12.2. Documentation de la validation

- 12.20 Un protocole de validation écrit qui spécifie la façon dont la validation d'un procédé particulier doit être conduite, doit être établi. Le protocole doit être revu et approuvé par l'unité qualité et les autres unités désignées.
- 12.21 Le protocole de validation doit spécifier les étapes critiques du procédé et les critères d'acceptation, de même que le type de validation qui doit être conduit (par exemple, validation rétrospective, prospective, simultanée) et le nombre de procédés à réaliser.
- 12.22 Un rapport de validation qui renvoie au protocole de validation doit être préparé, résumant les résultats obtenus, commentant toutes les déviations observées et tirant les conclusions appropriées avec les modifications recommandées pour corriger les insuffisances.
- 12.23 Tout écart au protocole de validation doit être documenté avec une justification appropriée.

12.3. Qualification

- 12.30 Avant de débuter les opérations de validation d'un procédé, une qualification appropriée des équipements critiques et des systèmes auxiliaires doit être réalisée. La qualification est habituellement conduite en réalisant les opérations suivantes, de manière individuelle ou combinée :
- la qualification de conception (QC) : preuve documentée que la conception projetée des locaux, des équipements ou des systèmes, est bien adaptée à l'utilisation prévue ;
 - la qualification d'installation (QI) : preuve documentée que les équipements ou les systèmes, tels qu'installés ou modifiés, sont conformes à la conception initialement approuvée et / ou aux exigences des utilisateurs ;
 - la qualification opérationnelle (QO) : preuve documentée que les équipements ou les systèmes, tels qu'installés ou modifiés, fonctionnent comme prévu à l'intérieur des limites opératoires préétablies ;

- la qualification de performance (QP) : preuve documentée que les équipements et les systèmes auxiliaires, une fois raccordés ensemble peuvent fonctionner de manière efficace et reproductible, sur la base de la méthode opératoire et des spécifications approuvées.

12.4. Approches de la validation des procédés

- 12.40 La validation d'un procédé (VP) est la preuve documentée que le procédé mis en œuvre à l'intérieur des paramètres établis peut fonctionner de manière efficace et reproductible pour produire un intermédiaire ou une substance active conforme à ses spécifications et à ses caractéristiques de qualité préétablies.
- 12.41 Il existe trois approches pour la validation. La validation prospective est préférable, mais il y a des exceptions pour lesquelles les autres approches peuvent être utilisées. Ces méthodes avec leur domaine d'application sont énumérées ci-après.
- 12.42 La validation prospective doit normalement être réalisée pour tous les procédés des substances actives, comme décrit au point 12.12. La validation prospective conduite sur le procédé d'une substance active doit être achevée avant la distribution commerciale du médicament final fabriqué avec cette substance active.
- 12.43 La validation simultanée peut être conduite lorsque les données sur des lots successifs ne sont pas disponibles, du fait qu'un nombre limité de lots de substance active a été produit, que les lots de substance active sont produits rarement, ou que les lots de substance active sont produits avec un procédé validé qui a été modifié. Avant l'achèvement de la validation simultanée, les lots peuvent être libérés et utilisés dans le médicament final pour la distribution commerciale, sur la base d'une surveillance et d'un contrôle minutieux des lots de substance active.
- 12.44 Par exception, la validation rétrospective peut être faite pour des procédés bien établis qui ont été utilisés sans modification significative de la qualité de la substance active suite à des modifications de matières premières, d'équipements, de systèmes, d'installations ou du procédé de production. La validation rétrospective peut être utilisée lorsque :
- les caractéristiques de qualité critiques de la substance active et les paramètres critiques du procédé ont été identifiés ;
 - les contrôles en cours de procédé et les critères d'acceptation appropriés ont été établis ;
 - il n'y a pas eu de défaut critique du procédé, ou du produit, imputable à des causes autres que l'erreur humaine ou les pannes des équipements sans rapport avec leur aptitude à être utilisés pour ce procédé ;
 - des profils d'impuretés ont été établis pour la substance active existante
- 12.45 Les lots sélectionnés pour la validation rétrospective doivent être représentatifs de tous les lots fabriqués pendant la période examinée, en incluant tous les lots non conformes aux spécifications, et être en nombre suffisant pour démontrer la régularité du procédé. Les échantillons de l'échantillonnage peuvent être testés pour obtenir des données pour valider rétrospectivement le procédé.

12.5. Programme de validation des procédés

- 12.50 Le nombre de productions à réaliser pour la validation doit dépendre de la complexité ou de l'importance des modifications du procédé à prendre en compte. Pour la validation prospective et la validation simultanée, trois lots de production consécutifs réussis doivent être pris comme une valeur guide, mais il peut exister des situations où des réalisations supplémentaires sont justifiées pour prouver la régularité du procédé (par exemple, des procédés complexes de substance active ou des procédés de substance active avec des temps d'achèvement qui ont été prolongés). Pour la validation rétrospective, en général, les données sur 10 à 30 lots consécutifs

doivent être examinées pour prouver la régularité du procédé, mais moins de lots peuvent être examinés si cela est justifié.

- 12.51 Les paramètres critiques du procédé doivent être contrôlés et surveillés pendant les études de validation du procédé. Les paramètres du procédé sans rapport avec la qualité, comme les variables contrôlées pour minimiser la consommation d'énergie ou l'utilisation des équipements, n'ont pas besoin d'être inclus dans la validation du procédé.
- 12.52 La validation des procédés doit confirmer que le profil d'impuretés de chacune des substances actives est compris dans les limites spécifiées. Le profil d'impuretés doit être comparable ou meilleur que celui des données historiques et, le cas échéant, que le profil déterminé lors des études de développement ou sur les lots utilisés pour les études clés toxicologiques et cliniques.

12.6. Revue périodique des systèmes validés

- 12.60 Les systèmes et les procédés doivent être périodiquement évalués afin de vérifier qu'ils fonctionnent encore de manière valide. Lorsqu'aucune modification significative n'a été faite sur le système ou le procédé, et qu'une revue de qualité confirme que le système ou le procédé produit régulièrement une matière conforme à ses spécifications, il n'y a normalement pas besoin de revalider.

12.7. Validation des nettoyages

- 12.70 Les procédures de nettoyage doivent normalement être validées. En général, la validation des nettoyages doit être orientée vers les situations ou vers les procédés dans lesquels la contamination ou l'accumulation de matières présente le plus grand risque pour la qualité de la substance active. Par exemple, aux premiers stades de la production, il peut ne pas être nécessaire de valider les procédures de nettoyage des équipements lorsque les résidus sont éliminés lors des étapes ultérieures de purification.
- 12.71 La validation des procédures de nettoyage doit refléter les schémas d'utilisation réels des équipements. Lorsque diverses substances actives ou intermédiaires sont fabriqués dans les mêmes équipements et que ces équipements sont nettoyés par le même procédé, un intermédiaire ou une substance active représentatif peut être sélectionné pour la validation du nettoyage. Cette sélection doit être basée sur la solubilité et la difficulté de nettoyage, ainsi que sur le calcul des limites de résidus basées sur l'activité, la toxicité et la stabilité.
- 12.72 Le protocole de validation d'un nettoyage doit décrire les équipements à nettoyer, les procédures, les matières, les niveaux acceptables de nettoyage, les paramètres à surveiller et à contrôler et les méthodes analytiques. Le protocole doit également indiquer la nature des échantillons à prélever, et comment ils sont collectés et étiquetés.
- 12.73 L'échantillonnage doit inclure l'essuyage, le rinçage ou des méthodes alternatives (par exemple, l'extraction directe), si nécessaire, afin de détecter à la fois les résidus solubles et les résidus insolubles. Les méthodes d'échantillonnage utilisées doivent être capables de mesurer quantitativement les niveaux de résidus sur les surfaces des équipements après leur nettoyage. L'échantillonnage par essuyage peut être difficile à réaliser lorsque les surfaces en contact avec le produit ne sont pas facilement accessibles de par la conception des équipements et / ou des limites du procédé (par exemple, la surface interne des conduites et des tuyauteries de transfert, les cuves des réacteurs avec de petits orifices ou utilisant des matières toxiques, les petits matériels intriqués tels que les microniseurs et les microfluidiseurs).

- 12.74 Des méthodes analytiques validées ayant la sensibilité nécessaire pour détecter les résidus ou les contaminants doivent être utilisées. La limite de détection de chaque méthode analytique doit être suffisamment basse pour détecter le niveau acceptable établi pour chaque résidu ou contaminant. Le niveau de récupération réalisable avec la méthode doit être déterminé. Les limites de résidus doivent être raisonnables, réalisables, vérifiables et basées sur le résidu le plus nuisible à la santé. Les limites peuvent être établies sur la base de la connaissance de l'activité minimale, pharmacologique, toxicologique ou physiologique de la substance active ou de son composant le plus nuisible pour la santé.
- 12.75 Les études de nettoyage / décontamination doivent aborder la contamination microbiologique et en endotoxines pour les procédés pour lesquels il est nécessaire de réduire la charge microbiologique totale ou la teneur en endotoxines de la substance active, ou pour d'autres procédés concernés par une telle contamination (par exemple, les substances actives non stériles utilisées pour la fabrication de médicaments stériles).
- 12.76 Les procédures de nettoyage doivent être surveillées à intervalles appropriés après leur validation, pour s'assurer que de telles procédures sont efficaces lors de leur utilisation en production de routine. La propreté des équipements peut être surveillée par des contrôles analytiques et un examen visuel, lorsque cela est réalisable. Une inspection visuelle peut permettre la détection d'une forte contamination concentrée sur de petites surfaces, qui pourrait rester non décelée par un échantillonnage et / ou une analyse.

12.8. Validation des méthodes analytiques

- 12.80 Les méthodes analytiques doivent être validées à moins que la méthode utilisée ne soit incluse dans la Pharmacopée appropriée ou dans un autre standard de référence reconnu. La pertinence de toutes les méthodes d'analyse utilisées doit néanmoins être vérifiée dans les conditions réelles d'utilisation et être documentée.
- 12.81 Les méthodes doivent être validées en prenant en compte les critères inclus dans les guides ICH sur la validation des méthodes analytiques. Le degré de la validation analytique réalisée doit refléter le but de l'analyse et l'étape du procédé de production de la substance active.
- 12.82 La qualification appropriée des appareils d'analyse doit être prise en compte avant de débiter la validation des méthodes analytiques.
- 12.83 Les enregistrements complets de toute modification d'une méthode analytique validée doivent être conservés. De tels enregistrements doivent inclure la raison de la modification et les données appropriées pour vérifier que la modification donne des résultats aussi précis et fiables que la méthode établie.

13. MAITRISE DES MODIFICATIONS

- 13.10 Un système de maîtrise des modifications formalisé doit être établi pour évaluer toutes les modifications qui peuvent affecter la production et le contrôle des intermédiaires ou des substances actives.
- 13.11 Des procédures écrites doivent permettre l'identification, la documentation, une revue appropriée et l'approbation des modifications réalisées sur les matières premières, les spécifications, les méthodes analytiques, les locaux, les systèmes supports, les équipements (y compris le matériel informatique), les étapes des procédés, les articles de conditionnement et d'étiquetage et les logiciels informatiques.
- 13.12 Toute proposition de modification en rapport avec les BPF doit être rédigée, revue et approuvée par les unités organisationnelles concernées, et être revue et approuvée par l'unité qualité.
- 13.13 L'impact potentiel des modifications proposées sur la qualité de l'intermédiaire ou de la substance active doit être évalué. Une procédure de classification peut aider à déterminer le niveau de contrôle, de validation et de documentation requis pour justifier les modifications d'un procédé validé. Les modifications peuvent être classées (par exemple, comme mineures ou majeures) selon leur nature et leur étendue et les effets qu'elles peuvent avoir sur le procédé. Une évaluation scientifique doit déterminer quels contrôles complémentaires et quelles études de validation sont nécessaires pour justifier une modification dans un procédé validé.
- 13.14 Lors de la mise en œuvre de modifications approuvées, des mesures doivent être prises pour s'assurer que tous les documents concernés par ces modifications ont été révisés.
- 13.15 Après la mise en œuvre d'une modification, une évaluation des premiers lots produits ou contrôlés après cette modification doit être effectuée.
- 13.16 La possibilité que des modifications critiques affectent les dates de recontrôle ou de péremption établies doit être évaluée. Si nécessaire, des échantillons de l'intermédiaire ou de la substance active produit avec le procédé modifié peuvent être placés sous un programme de stabilité accéléré et / ou peuvent être ajoutés au programme de surveillance de la stabilité.
- 13.17 Les fabricants des médicaments existants doivent être prévenus des modifications des procédures établies pour la production et le contrôle du procédé qui peuvent avoir un impact sur la qualité de la substance active.

14. REFUS ET REUTILISATION DES MATIERES

14.1. Refus

14.10 Les intermédiaires et les substances actives non conformes aux spécifications établies doivent être identifiés comme tels et mis en quarantaine. Ces intermédiaires ou substances actives peuvent être retraités de manière standard ou spécifique comme décrit ci-dessous. La destination définitive des matières refusées doit être enregistrée.

14.2. Retraitement standard

14.20 Introduire en amont de leur procédé un intermédiaire ou une substance active, même s'il n'est pas conforme aux standards ou aux spécifications, pour le retraiter en répétant une étape de cristallisation ou d'autres étapes chimiques ou de traitement physique appropriées (par exemple, une distillation, une filtration, une chromatographie, un broyage), qui sont parties intégrantes du procédé de fabrication établi, est généralement considéré comme acceptable. Cependant, si un tel retraitement est réalisé pour la majorité des lots, il doit alors faire partie intégrante du procédé de fabrication standard.

14.21 La poursuite d'une étape du procédé après un contrôle en cours de procédé montrant que l'étape est incomplète est considérée comme faisant partie du procédé de fabrication. Cela n'est pas considéré comme un retraitement standard.

14.22 L'introduction d'une matière n'ayant pas réagi en amont dans le procédé et la répétition d'une réaction chimique est considérée comme un retraitement standard, à moins que cela ne fasse partie du procédé établi. Un tel retraitement doit être précédé d'une évaluation précise, afin d'assurer que la qualité de l'intermédiaire ou de la substance active n'en sera pas défavorablement affectée, du fait d'une possible formation de sous-produits ou de matières ayant trop réagi.

14.3. Retraitement spécifique

14.30 Avant de prendre la décision de retraiter spécifiquement les lots non conformes aux normes ou aux spécifications établies, une enquête sur les causes de la non-conformité doit être réalisée.

14.31 Les lots qui ont été retraités de manière spécifique doivent être soumis à une évaluation appropriée, à des contrôles, à des tests de stabilité si cela est justifié, accompagnés d'une documentation qui montre que les lots retraités de manière spécifique sont de qualité équivalente à ceux produits par le procédé original. La validation simultanée est souvent une approche adaptée aux procédés de retraitement spécifique. Cela permet d'avoir un protocole qui définit le procédé de retraitement spécifique, la façon dont il doit être mis en œuvre, et les résultats attendus. S'il n'y a qu'un seul lot à retraiter de manière spécifique, un rapport doit alors être rédigé et le lot ne doit être libéré que s'il a été jugé acceptable.

14.32 Des procédures doivent prévoir de comparer le profil d'impuretés de chaque lot retraité de manière spécifique avec celui des lots fabriqués par le procédé établi. Lorsque les méthodes analytiques de routine sont inappropriées pour caractériser le lot retraité de manière spécifique, des méthodes supplémentaires doivent être utilisées.

14.4. Récupération des matières et des solvants

14.40 La récupération (par exemple à partir des jus mères ou des filtrats) de réactifs, d'intermédiaires, ou de substance active, est considérée comme acceptable, dès lors que des procédures approuvées existent pour la récupération de ces matières et que

les matières récupérées sont conformes à des spécifications appropriées à leur utilisation prévue.

- 14.41 Les solvants peuvent être récupérés et réutilisés dans les mêmes procédés ou dans des procédés différents dans la mesure où les procédures de récupération sont maîtrisées et surveillées afin de s'assurer que les solvants sont conformes à des normes appropriées avant leur réutilisation ou leur mélange avec d'autres matières approuvées.
- 14.42 Les solvants et les réactifs récupérés peuvent être mélangés aux solvants et aux réactifs neufs si des contrôles appropriés ont montré qu'ils peuvent être utilisés dans tous les procédés de fabrication dans lesquels ils peuvent intervenir.
- 14.43 L'utilisation de solvants récupérés, des jus mères et des autres matières récupérées doit être documentée de manière appropriée.

14.5. Retours

- 14.50 Les intermédiaires et les substances actives retournés doivent être identifiés comme tels et mis en quarantaine.
- 14.51 Si les conditions dans lesquelles les intermédiaires ou les substances actives retournés ont été stockés ou transportés avant ou pendant leur retour, ou, si l'aspect des contenants font douter de leur qualité, les intermédiaires ou substances actives retournés doivent être retraités de manière standard ou spécifique ou bien détruits si nécessaire.
- 14.52 Des enregistrements relatifs aux intermédiaires et aux substances actives retournés doivent être conservés. Pour chaque retour, la documentation doit inclure :
- le nom et l'adresse du consignataire ;
 - les numéros des lots d'intermédiaires ou de substances actives retournés avec la quantité retournée ;
 - la raison du retour ;
 - l'utilisation ou la destruction des intermédiaires ou des substances actives retournés.

15. RECLAMATIONS ET RAPPELS

- 15.10 Toutes les réclamations relatives à la qualité, reçues oralement ou par écrit, doivent être enregistrées et faire l'objet d'une enquête selon une procédure écrite.
- 15.11 Les enregistrements des réclamations doivent inclure :
- le nom et l'adresse du plaignant ;
 - le nom (et, si nécessaire, le titre) et le numéro de téléphone de la personne ayant effectué la réclamation ;
 - la nature de la réclamation (avec le nom et le numéro de lot de l'intermédiaire ou de la substance active) ;
 - la date de réception de la réclamation ;
 - la mesure prise dès la réception de la réclamation (avec la date et l'identité de la personne ayant pris la mesure) ;
 - toute mesure de suivi prise ;
 - la réponse faite à l'auteur de la réclamation (avec la date d'envoi de la réponse) ;
 - la décision définitive prise pour le lot d'intermédiaire ou de substance active.
- 15.12 Des enregistrements des réclamations doivent être conservés afin d'évaluer leurs tendances, leurs fréquences d'apparition par produit et leur gravité, avec l'objectif de mettre en œuvre des actions correctives supplémentaires et si nécessaire immédiates.
- 15.13 Il doit exister une procédure écrite qui définit les circonstances dans lesquelles le rappel d'un intermédiaire ou d'une substance active doit être envisagé.
- 15.14 La procédure de rappel doit désigner qui doit être impliqué dans l'évaluation de l'information, comment un rappel doit être initié, qui doit être informé du rappel, et comment la matière rappelée doit être traitée.
- 15.15 Dans l'éventualité d'une situation grave ou pouvant mettre la vie en danger, les autorités locales et nationales et / ou les autorités internationales doivent être informées et leurs avis demandés.

16. FABRICANTS SOUS CONTRAT (INCLUANT LES LABORATOIRES)

- 16.10 Tous les fabricants sous contrat (y compris les laboratoires) doivent être en conformité avec les BPF définies dans ces bonnes pratiques. Un soin particulier doit être apporté à la prévention de la contamination croisée et au maintien de la traçabilité.
- 16.11 Les fabricants sous contrat (incluant les laboratoires) doivent être évalués par le donneur d'ordre afin de s'assurer de la conformité aux BPF des opérations spécifiques qui sont réalisées sur les sites des contractants.
- 16.12 Il doit exister un contrat écrit et approuvé, ou un agrément formel entre le donneur d'ordre et le contractant, qui définit en détail les responsabilités relatives au respect des BPF, y compris les mesures de qualité, de chaque partie.
- 16.13 Le contrat doit permettre au donneur d'ordre de réaliser un audit de conformité aux BPF des installations du contractant.
- 16.14 Lorsque la sous-traitance est permise, le contractant ne doit transférer à une tierce partie aucun des travaux qui lui ont été confiés sous contrat, sans une évaluation et une approbation préalable de ces dispositions par le donneur d'ordre.
- 16.15 Les enregistrements des fabrications et des contrôles de laboratoire doivent être conservés sur le site où les activités sont réalisées et être facilement disponibles.
- 16.16 Les modifications de procédé, d'équipement, de méthodes de contrôle, de spécifications ou d'autres exigences contractuelles, ne doivent pas être faites sans que le donneur d'ordre en soit informé et approuve ces modifications.

17. AGENTS, COURTIERS, NEGOCIANTS, DISTRIBUTEURS, RECONDITIONNEURS, ET REETIQUETEURS

17.1. Domaine d'application

17.10 Ce chapitre s'applique à toute partie autre que le fabricant d'origine qui peut faire le commerce et / ou devenir propriétaire, reconditionner, réétiqueter, manipuler, distribuer ou stocker une substance active ou un intermédiaire.

17.11 Tous les agents, courtiers, négociants, distributeurs, reconditionneurs et réétiqueteurs doivent se conformer aux BPF définies dans ces bonnes pratiques.

17.2. Traçabilité des substances actives et des intermédiaires distribués

17.20 Les agents, courtiers, négociants, distributeurs, reconditionneurs et réétiqueteurs doivent maintenir une traçabilité complète des substances actives et des intermédiaires qu'ils distribuent. Les documents qui doivent être conservés et disponibles incluent :

- l'identité du fabricant d'origine ;
- l'adresse du fabricant d'origine ;
- les ordres d'achat ;
- les connaissements (la documentation de transport) ;
- les documents de réception ;
- le nom ou la dénomination de la substance active ou de l'intermédiaire ;
- le numéro de lot du fabricant ;
- les documents de transport et de distribution ;
- tous les certificats d'analyse authentiques, y compris ceux du fabricant d'origine ;
- les dates de péremption ou de recontrôle.

17.3. Management de la qualité

17.30 Les agents, courtiers, négociants, distributeurs, reconditionneurs et réétiqueteurs doivent établir, documenter et mettre en œuvre un système efficace de management de la qualité, tel que prévu au chapitre 2.

17.4. Reconditionnement, réétiquetage et détention des substances actives et des intermédiaires

17.40 Le reconditionnement, le réétiquetage et la détention des substances actives et des intermédiaires doivent être réalisés conformément aux BPF, telles que stipulées dans ces bonnes pratiques, afin d'éviter les confusions et la perte d'identité ou de pureté des substances actives ou des intermédiaires.

17.41 Le reconditionnement doit être réalisé dans des conditions environnementales appropriées afin d'éviter la contamination et la contamination croisée.

17.5. Stabilité

17.50 Des études de stabilité pour justifier les dates de péremption ou de recontrôle établies doivent être réalisées lorsque la substance active ou l'intermédiaire est reconditionné dans un contenant de type différent de celui utilisé par le fabricant de la substance active ou de l'intermédiaire.

17.6. Transmission de l'information

- 17.60 Les agents, courtiers, négociants, distributeurs, reconditionneurs et réétiqueteurs doivent transmettre au client toutes les informations relatives à la qualité et à la réglementation qui leurs sont communiquées par le fabricant de substance active ou d'intermédiaire, et transmettre celles qui leurs sont communiquées par le client au fabricant de substance active ou d'intermédiaire.
- 17.61 L'agent, le courtier, le négociant, le distributeur, le reconditionneur ou le réétiqueteur qui fournit la substance active ou l'intermédiaire au client doit lui communiquer le nom du fabricant de la substance active ou de l'intermédiaire d'origine et le (ou les) numéro(s) du (ou des) lot(s) fourni(s).
- 17.62 L'agent doit également communiquer l'identité du fabricant d'origine de la substance active ou de l'intermédiaire à la demande des autorités réglementaires. Le fabricant d'origine peut répondre aux autorités réglementaires directement ou par l'intermédiaire de ses agents autorisés, selon le lien juridique qui existe entre les agents autorisés et le fabricant d'origine de la substance active ou de l'intermédiaire. (Dans ce contexte "autorisés" signifie autorisés par le fabricant).
- 17.63 Les exigences du point 11.4, spécifiques aux certificats d'analyse, doivent être respectées.

17.7. Traitement des réclamations et des rappels

- 17.70 Les agents, courtiers, négociants, distributeurs, reconditionneurs ou réétiqueteurs doivent conserver les enregistrements des réclamations et des rappels, tel qu'indiqué dans le chapitre 15, pour toutes les réclamations et tous les rappels portés à leur connaissance.
- 17.71 Lorsque la situation le justifie, les agents, courtiers, négociants, distributeurs, reconditionneurs ou réétiqueteurs doivent examiner la réclamation avec le fabricant d'origine de la substance active ou de l'intermédiaire, afin de déterminer si une action supplémentaire doit être engagée, soit auprès des autres clients qui ont reçu cette substance active ou cet intermédiaire, soit auprès des autorités réglementaires, soit auprès des deux. Une enquête sur la cause de la réclamation ou du rappel doit être menée et documentée par la partie appropriée.
- 17.72 Lorsqu'une réclamation fait référence au fabricant d'origine de la substance active ou de l'intermédiaire, l'enregistrement conservé par les agents, courtiers, négociants, distributeurs, reconditionneurs et réétiqueteurs doit inclure toute réponse reçue du fabricant d'origine de la substance active ou de l'intermédiaire (comprenant la date et les renseignements communiqués).

17.8. Traitement des retours

- 17.80 Les retours doivent être traités comme indiqué au point 14.52. Les agents, courtiers, négociants, distributeurs, reconditionneurs ou réétiqueteurs doivent conserver la documentation relative aux substances actives et aux intermédiaires retournés.

18. DISPOSITIONS SPECIFIQUES POUR LES SUBSTANCES ACTIVES FABRIQUEES PAR CULTURE CELLULAIRE / FERMENTATION

18.1. Généralités

- 18.10 Le chapitre 18 a pour but d'aborder les contrôles spécifiques des substances actives ou des intermédiaires fabriqués par culture cellulaire ou par fermentation, utilisant des organismes naturels ou recombinants, et qui n'ont pas été pris en compte de manière adaptée dans les précédents chapitres. Il n'a pas pour objectif d'être un chapitre autonome. En général, les principes des BPF des autres chapitres de ce document s'appliquent. Il faut noter que les principes de la fermentation dans les procédés "classiques" pour la production de petites molécules et dans les procédés utilisant les organismes recombinants et non recombinants pour la production de protéines et / ou de polypeptides sont les mêmes, bien que le niveau de contrôle diffère. Lorsque cela est pertinent, ce chapitre mentionnera ces différences. En général, le niveau de contrôle des procédés biotechnologiques utilisés pour la production de protéines et de polypeptides est plus élevé que celui des procédés de fermentation classiques.
- 18.11 Le terme "procédé biotechnologique" (biotech) se rapporte à l'utilisation de cellules ou d'organismes qui ont été générés ou modifiés par la technique de l'ADN recombinant, par la technique des hybridomes ou par une autre technologie, afin de produire des substances actives. Les substances actives produites par des procédés de biotechnologie sont normalement composées de substances de haut poids moléculaire, telles que les protéines et les polypeptides, pour lesquelles des dispositions spécifiques sont données dans ce chapitre. Certaines substances actives de bas poids moléculaire, telles que les antibiotiques, les acides aminés, les vitamines, et les hydrates de carbone, peuvent également être produites par la technique de l'ADN recombinant. Le niveau de contrôle pour ces familles de substances actives est similaire à celui de la fermentation classique.
- 18.12 Le terme "fermentation classique" se rapporte aux procédés utilisant des microorganismes existants dans la nature et / ou modifiés par des méthodes conventionnelles (par exemple, l'irradiation ou la mutagénèse chimique) afin de produire des substances actives. Les substances actives produites par "fermentation classique" sont normalement des produits de bas poids moléculaire tels que les antibiotiques, les acides aminés, les vitamines et les hydrates de carbone.
- 18.13 La production des substances actives ou des intermédiaires par culture cellulaire ou par fermentation met en œuvre des procédés biologiques tels que la culture de cellules ou l'extraction et la purification de substances issues d'organismes vivants. Il faut noter qu'il peut y avoir des étapes supplémentaires du procédé telles que des modifications physico-chimiques, qui font partie intégrante du procédé de fabrication. Les matières premières utilisées (milieux de culture, composants du tampon) peuvent favoriser la croissance potentielle de contaminants microbiologiques. Selon la source, la méthode de préparation et l'utilisation prévue de la substance active ou de l'intermédiaire, le contrôle de la biocharge, de la contamination virale et / ou des endotoxines pendant la fabrication et la surveillance du procédé aux étapes appropriées peuvent être nécessaires.
- 18.14 Des contrôles appropriés doivent être établis à tous les stades de la fabrication pour assurer la qualité de l'intermédiaire et / ou de la substance active. Bien que les dispositions ne débutent qu'à l'étape de culture / fermentation des cellules, les étapes précédentes (par exemple, la création d'une banque de cellules) doivent être réalisées suivant des contrôles appropriés de procédé. Ces dispositions couvrent la culture / fermentation des cellules à partir de l'utilisation en fabrication d'une ampoule extraite de la banque de cellule.
- 18.15 Des équipements et des contrôles d'environnement appropriés doivent être utilisés pour minimiser le risque de contamination. Les critères d'acceptation pour la qualité

de l'environnement et la fréquence des contrôles doivent dépendre de l'étape de production et des conditions de production (systèmes ouverts, fermés ou confinés).

18.16 En général, les contrôles du procédé doivent prendre en compte :

- la maintenance de la banque de cellules de travail (si nécessaire) ;
- l'inoculation et le développement corrects de la culture ;
- la maîtrise des paramètres critiques de fonctionnement pendant la fermentation / culture cellulaire ;
- la surveillance du procédé pendant la croissance cellulaire, la viabilité (pour la plupart des procédés de cultures cellulaires) et la productivité si nécessaire ;
- les procédures de récolte et de purification qui éliminent les cellules, les débris cellulaires et les composants des milieux de culture, tout en protégeant l'intermédiaire ou la substance active de la contamination (particulièrement lorsqu'elle est de nature microbiologique) et d'une perte de qualité ;
- la surveillance de la biocharge et, si besoin est, du niveau d'endotoxines aux étapes appropriées de la production ;
- les aspects de sécurité virale tels que décrits dans le guide Q5A de l'ICH : *Qualité des produits biotechnologiques - Evaluation de la sécurité virale des produits biotechnologiques issus de lignées cellulaires d'origine humaine ou animale.*

18.17 Si nécessaire, l'élimination des composants des milieux de culture, des protéines des cellules hôtes, des autres impuretés inhérentes au procédé, des impuretés liées au produit et des contaminants doit être démontrée.

18.2. Maintenance de la banque de cellules et conservation des enregistrements

18.20 L'accès aux banques de cellules doit être limité au personnel autorisé.

18.21 Les banques de cellules doivent être conservées dans des conditions de stockage conçues pour maintenir leur viabilité et prévenir leur contamination.

18.22 Les enregistrements de l'utilisation des ampoules extraites des banques de cellules et des conditions de stockage doivent être conservés.

18.23 Si nécessaire, les banques de cellules doivent être périodiquement contrôlées afin de vérifier leur aptitude à être utilisées.

18.24 Pour une description plus complète des banques de cellules, il convient de se référer au guide Q5D de l'ICH: *Qualité des produits biotechnologiques – Caractérisation des substrats cellulaires utilisés pour la production des produits biotechnologiques / biologiques.*

18.3. Culture cellulaire / Fermentation

18.30 Lorsque l'addition aseptique de substrats cellulaires, de milieux de culture, de milieux tampons et de gaz est requise, des systèmes clos ou confinés doivent être utilisés si possible. Si l'inoculation du récipient initial ou les transferts ultérieurs ou additions (milieux de culture, milieux tampons) sont réalisés dans des récipients ouverts, il doit y avoir des contrôles et des procédures en place pour minimiser le risque de contamination.

18.31 Lorsque la qualité de la substance active peut être affectée par la contamination microbienne, les manipulations utilisant des récipients ouverts doivent être réalisées sous un poste de sécurité microbiologique ou dans un environnement contrôlé équivalent.

18.32 Le personnel doit être habillé de manière appropriée et prendre des précautions spéciales en manipulant les cultures.

18.33 Les paramètres critiques de fonctionnement (par exemple, la température, le pH, la vitesse d'agitation, l'addition des gaz, la pression) doivent être surveillés pour assurer

la régularité du procédé établi. La croissance des cellules, la viabilité (pour la plupart des procédés de culture cellulaire), et si nécessaire, la productivité, doivent aussi être surveillés. Les paramètres critiques peuvent varier d'un procédé à un autre, et pour la fermentation classique, certains paramètres (la viabilité des cellules, par exemple) peuvent ne pas être surveillés.

- 18.34 Les équipements utilisés pour la culture cellulaire doivent être nettoyés et stérilisés après utilisation. Si nécessaire, les équipements utilisés pour la fermentation doivent être nettoyés, et décontaminés ou stérilisés.
- 18.35 Les milieux de culture doivent être stérilisés avant utilisation, le cas échéant, afin de protéger la qualité de la substance active.
- 18.36 Il doit y avoir des procédures appropriées en place pour détecter la contamination et déterminer les mesures à prendre. Cela doit comprendre des procédures pour déterminer l'impact de la contamination sur le produit et celles pour décontaminer les équipements et les rendre aptes à être utilisés pour la fabrication des lots ultérieurs. Les organismes étrangers observés pendant les procédés de fermentation doivent être identifiés si nécessaire, et les conséquences de leur présence sur la qualité du produit doivent être évaluées, au besoin. Les résultats de telles évaluations doivent être pris en compte lors de la mise à disposition du produit.
- 18.37 Les enregistrements des cas de contamination doivent être conservés.
- 18.38 Les équipements non dédiés (multi-produits) peuvent nécessiter des contrôles supplémentaires après leur nettoyage entre les campagnes de produits, si nécessaire, afin de minimiser le risque de contamination croisée.

18.4. Récolte, isolement et purification

- 18.40 Les étapes de récolte, soit pour éliminer les cellules ou les composants cellulaires, soit pour collecter les composants cellulaires après dislocation des cellules, doivent être réalisées dans des équipements et des zones conçus pour minimiser le risque de contamination.
- 18.41 Les procédures de récolte et de purification qui éliminent ou inactivent l'organisme producteur, les débris cellulaires, les composants des milieux (tout en minimisant la dégradation, la contamination et la perte de qualité), doivent être adaptées afin de s'assurer que l'intermédiaire ou la substance active est récupéré avec une qualité constante.
- 18.42 Tous les équipements doivent être convenablement nettoyés et, si nécessaire, décontaminés après utilisation. Des lots multiples peuvent être produits successivement sans nettoyage lorsque la qualité de l'intermédiaire ou de la substance active n'est pas compromise.
- 18.43 Si des systèmes ouverts sont utilisés, la purification doit être réalisée dans des conditions environnementales aptes à préserver la qualité du produit.
- 18.44 Des précautions supplémentaires, telles que l'utilisation de résines chromatographiques dédiées ou des contrôles supplémentaires, peuvent s'avérer nécessaires lorsque les équipements sont utilisés pour des produits multiples.

18.5. Etapes d'élimination / d'inactivation virale

- 18.50 Pour une information plus spécifique il convient de se référer au guide Q5A de l'ICH, *Qualité des produits biotechnologiques - Evaluation de la sécurité virale des produits biotechnologiques issus de lignées cellulaires d'origine humaine ou animale*.
- 18.51 Les étapes d'élimination et d'inactivation virale sont des étapes critiques pour certains procédés et doivent être réalisées dans les limites de leurs paramètres validés.

- 18.52 Des précautions appropriées doivent être prises pour prévenir une contamination virale potentielle depuis les étapes précédant jusqu'à celles suivant les étapes d'élimination / d'inactivation virale. C'est pourquoi, les procédés en milieu ouvert doivent être réalisés dans des zones qui sont séparées des autres procédés et qui ont des unités de traitement d'air séparées.
- 18.53 Le même équipement n'est normalement pas utilisé pour différentes étapes de purification. Cependant, si le même équipement doit être utilisé, il doit être nettoyé et décontaminé de manière appropriée avant réutilisation. Des précautions particulières doivent être prises afin de prévenir le report potentiel de virus (par exemple par l'équipement ou par l'environnement) provenant des étapes précédentes.

19. SUBSTANCES ACTIVES UTILISEES EN ESSAIS CLINIQUES

19.1. Généralités

- 19.10 Les contrôles décrits dans les chapitres précédents de ces bonnes pratiques ne sont pas tous appropriés pour la fabrication d'une nouvelle substance active utilisée en recherche lors de sa phase de développement. Le chapitre 19 prévoit des dispositions uniquement utilisables dans ces circonstances.
- 19.11 Les contrôles utilisés dans la fabrication d'une substance active utilisée en essais cliniques doivent être cohérents avec l'étape de développement du médicament incorporant la substance active. Le procédé et les procédures de contrôle doivent être flexibles, de manière à répondre aux modifications au fur et à mesure de l'acquisition de la connaissance du procédé et que les essais cliniques du médicament progressent, depuis la phase d'essais non cliniques jusqu'aux phases d'essais cliniques. Dès que le développement du médicament atteint l'étape où la substance active est produite pour une utilisation dans les médicaments pour essais cliniques, les fabricants doivent assurer que les substances actives sont fabriquées dans des installations adaptées, avec des procédures appropriées de production et de contrôle assurant la qualité de la substance active.

19.2. Qualité

- 19.20 Des concepts de BPF appropriés doivent être appliqués à la production des substances actives utilisées en essais cliniques avec un mécanisme adapté d'approbation de chaque lot.
- 19.21 Une unité (ou des unités) qualité indépendante de la production doit être mise en place pour l'approbation ou le refus de chaque lot de la substance active utilisée en essais cliniques.
- 19.22 Certaines fonctions de contrôle habituellement réalisées par l'unité qualité peuvent être réalisées par d'autres unités organisationnelles.
- 19.23 Les mesures de la qualité doivent inclure un système de contrôle des matières premières, des articles de conditionnement, des intermédiaires et des substances actives.
- 19.24 Les problèmes relatifs au procédé et à la qualité doivent être évalués.
- 19.25 L'étiquetage des substances actives prévues pour être utilisées en essais cliniques doit être contrôlé de manière appropriée et doit identifier la matière comme étant destinée à une utilisation pour essais cliniques.

19.3. Equipements et installations

- 19.30 Pendant toutes les phases du développement clinique incluant l'utilisation d'installations ou de laboratoires à petite échelle pour fabriquer les lots des substances actives pour essais cliniques, des procédures doivent être en place pour s'assurer que les équipements sont étalonnés, propres et aptes à leur utilisation prévue.
- 19.31 Des procédures pour l'utilisation des installations doivent garantir que les matières sont manipulées de manière à minimiser les risques de contamination et de contamination croisée.

19.4. Contrôle des matières premières

- 19.40 Les matières premières utilisées dans la production des substances actives pour essais cliniques doivent être évaluées par contrôle, ou reçues avec une analyse du

fournisseur et être soumises à un test d'identification. Lorsqu'une matière est considérée comme dangereuse, une analyse du fournisseur peut suffire.

- 19.41 Dans certains cas, l'aptitude d'une matière première à être utilisée peut être déterminée avant son utilisation sur la base de son acceptabilité dans des réactions à petite échelle (par exemple, par un test d'utilisation) plutôt que par contrôle analytique seul.

19.5. Production

- 19.50 La production des substances actives utilisées en essais cliniques doit être documentée dans des cahiers de laboratoire, des dossiers de lot, ou par d'autres moyens appropriés. Ces documents doivent inclure l'information sur l'utilisation des matières en production, sur les équipements, les procédés, et les observations scientifiques.

- 19.51 Les rendements attendus peuvent être plus variables et moins bien définis que ceux fixés pour les procédés de lots commerciaux. Des enquêtes à la suite de variations de rendement ne sont pas exigées.

19.6. Validation

- 19.60 La validation des procédés pour la production des substances actives pour essais cliniques est normalement inappropriée lorsqu'un seul lot est produit, ou lorsque les modifications du procédé pendant le développement de la substance active rendent la reproduction d'un lot difficile ou inexacte. La combinaison des contrôles, de l'étalonnage et, si nécessaire, de la qualification des équipements, garantit la qualité de la substance active pendant sa phase de développement.

- 19.61 La validation des procédés doit être conduite en conformité avec le chapitre 12 lorsque les lots sont produits pour un usage commercial, même dans le cas d'une production de lots à échelle pilote ou réduite.

19.7. Modifications

- 19.70 Des modifications sont attendues pendant le développement au fur et à mesure de l'acquisition des connaissances et de l'augmentation d'échelle de la production. Toute modification dans la production, les spécifications ou les procédures de contrôle doivent être convenablement enregistrées.

19.8. Contrôle en laboratoire

- 19.80 Tant que les méthodes analytiques utilisées pour évaluer un lot de substance active pour essais cliniques ne peuvent pas encore être validées, elles doivent être scientifiquement fondées.

- 19.81 Un système de mise en réserve d'échantillons de tous les lots doit être en place. Ce système doit garantir qu'une quantité suffisante de chaque échantillon mis en réserve est conservée pendant une durée appropriée après l'approbation, l'arrêt temporaire ou définitif d'une demande.

- 19.82 L'attribution d'une date de péremption ou de recontrôle telle que définie au point 11.6 s'applique aux substances actives existantes utilisées en essais cliniques. Pour les nouvelles substances actives le point 11.6 ne s'applique pas aux phases préliminaires des essais cliniques.

19.9. Documentation

- 19.90 Un système doit être en place pour garantir que l'information acquise pendant le développement et la fabrication des substances actives pour essais cliniques est documentée et disponible.
- 19.91 Le développement et la mise en œuvre des méthodes analytiques utilisées pour appuyer la libération d'un lot de substance active pour essais cliniques doivent être documentés de manière appropriée.
- 19.92 Un système de conservation des enregistrements de production et de contrôle et des documents doit être utilisé. Ce système doit garantir que les enregistrements et les documents sont conservés pendant une durée appropriée après l'approbation, l'arrêt temporaire ou définitif d'une demande.

20. GLOSSAIRE

Adjuvants de procédé

Matières, à l'exception des solvants, utilisées comme une aide à la fabrication d'un intermédiaire ou d'une substance active et qui ne participent pas elles-mêmes à une réaction chimique ou biologique (par exemple, adjuvant de filtration, charbon actif etc.).

Article de conditionnement

Tout matériel destiné à protéger l'intermédiaire ou la substance active pendant le stockage ou le transport.

Assurance qualité (AQ)

L'ensemble de toutes les dispositions prises avec les objectifs de s'assurer que toutes les substances actives sont de la qualité requise pour leur usage prévu, et que des systèmes qualité sont maintenus.

Biocharge

Niveau et nature des microorganismes (par exemple indésirables ou non) qui peuvent être présents dans les matières premières de base, les matières premières de départ de la substance active, les intermédiaires et les substances actives. La contamination microbienne ne doit pas être considérée comme une contamination à moins que les niveaux définis ne soient dépassés ou que des microorganismes indésirables n'aient été détectés.

Contamination

Introduction non intentionnelle d'impuretés de nature chimique ou microbiologique, ou de matière étrangère, à l'intérieur ou à la surface d'une matière première, d'un intermédiaire, ou d'une substance active, pendant la production, l'échantillonnage, le conditionnement ou le reconditionnement, le stockage ou le transport.

Contamination croisée

Contamination d'une matière ou d'un produit par une autre matière ou par un autre produit.

Contrôle de la qualité (CQ)

Vérification ou contrôle de la conformité aux spécifications.

Contrôle du procédé

Voir contrôle en cours de procédé

Contrôle en cours de procédé (ou contrôle du procédé)

Vérifications réalisées pendant la production afin de surveiller et, si nécessaire, d'ajuster le procédé et / ou de s'assurer que l'intermédiaire ou la substance active sera conforme à ses spécifications.

Critères d'acceptation

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

Critique

Décrit une étape de procédé, une condition du procédé, une exigence de contrôle, ou tout autre paramètre ou point pertinents qui doivent être maîtrisés à l'intérieur de critères prédéterminés pour garantir que la substance active est conforme à ses spécifications.

Date de péremption

Date apposée sur le contenant ou l'étiquette d'une substance active, spécifiant la durée pendant laquelle la substance active est supposée rester à l'intérieur des spécifications établies pour sa durée de vie si elle est stockée dans des conditions définies, et après laquelle elle ne doit plus être utilisée.

Date de recontrôle

Date à laquelle une matière doit être réexaminée afin de s'assurer qu'elle est encore apte à être utilisée.

Ecart

Déviations par rapport à une instruction approuvée ou à un standard établi.

Etalonnage

Démonstration qu'un instrument ou qu'un appareil particulier fournit des résultats à l'intérieur de limites spécifiées par comparaison avec ceux fournis par une référence ou un standard de référence traçable sur une gamme de mesures appropriée.

Fabricant sous contrat

Fabricant réalisant certaines opérations de fabrication pour le compte du fabricant d'origine.

Fabrication

Toutes les opérations de réception des matières, de production, de conditionnement, de reconditionnement, d'étiquetage, de réétiquetage, de contrôle de la qualité, de libération, de stockage et de distribution des substances actives ainsi que les contrôles associés.

Impureté

Tout composant présent dans l'intermédiaire ou la substance active et qui n'est pas l'entité désirée.

Intermédiaire

Matière produite pendant les étapes de production d'une substance active qui subira des modifications moléculaires supplémentaires ou des purifications avant de devenir une substance active. Les intermédiaires peuvent ou non être isolés. (Note : ces bonnes pratiques concernent uniquement les intermédiaires produits après le point défini par la société comme étant celui à partir duquel débute la production de la substance active).

Jus mère

Liquide résiduel qui subsiste après les procédés de cristallisation ou d'isolement. Un jus mère peut contenir des matières n'ayant pas réagi, des intermédiaires, une certaine concentration en substance active et / ou en impuretés. Il peut être utilisé dans un procédé ultérieur.

Lot

Quantité spécifiée de matière produite par un procédé ou une série de procédés, de telle sorte qu'elle soit homogène à l'intérieur de limites spécifiées. En cas de production continue, un lot peut correspondre à une fraction définie de la production. La taille du lot peut être définie soit par une quantité fixée, soit par la quantité produite pendant un intervalle de temps fixé.

Matière

Terme général utilisé pour désigner les matières premières (matières premières de départ, réactifs, solvants), les adjuvants de procédé, les intermédiaires, les substances actives, les articles de conditionnement et d'étiquetage.

Matière première

Terme général utilisé pour désigner les matières premières de départ, les réactifs et les solvants destinés à être utilisés dans la production des intermédiaires ou des substances actives.

Matière première de départ de la substance active

Matière première, intermédiaire, ou substance active utilisé pour la production d'une substance active et incorporé en tant que fragment structural significatif dans la structure de la substance active. Une matière première de départ d'une substance active peut être un produit du commerce, une matière achetée chez un ou plusieurs fournisseurs sous contrat ou accord commercial, ou produite en interne. Les matières premières de départ de la substance active ont normalement des propriétés chimiques et une structure définies.

Médicament

Forme pharmaceutique dans son conditionnement définitif pour la mise sur le marché.

Numéro de lot

Combinaison unique de chiffres, de lettres et / ou de symboles qui identifie un lot et à partir de laquelle la traçabilité de la production et de la distribution peut être établie.

Procédure

Description documentée des opérations à réaliser, des précautions à prendre et des mesures à appliquer, directement ou indirectement liées à la fabrication d'un intermédiaire ou d'une substance active.

Production

Toutes les opérations mises en oeuvre dans la préparation d'une substance active, depuis la réception des matières, en passant par le procédé et jusqu'au conditionnement de la substance active.

Profil d'impuretés

Description des impuretés identifiées et non identifiées présentes dans la substance active.

Protocole de validation

Plan écrit précisant comment la validation doit être conduite et définissant les critères d'acceptation. Par exemple, le protocole pour un procédé de fabrication identifie les équipements du procédé, les limites des paramètres critiques ou les limites opératoires critiques, les caractéristiques du produit, l'échantillonnage, les données de contrôle à collecter, le nombre de lots de validation, et les résultats acceptables pour les contrôles.

Qualification

Action de prouver et de documenter qu'un équipement ou ses systèmes auxiliaires sont installés convenablement, travaillent correctement et conduisent réellement aux résultats attendus. La qualification fait partie de la validation, mais les étapes de qualification à elles seules ne constituent pas une validation de procédé.

Quarantaine

Statut des matières isolées physiquement ou par d'autres moyens efficaces en attendant une décision ultérieure d'acceptation ou de rejet.

Rendement attendu

Quantité de matière ou pourcentage du rendement théorique escompté, à tout stade approprié de la production, basé sur les données précédentes issues du laboratoire, du pilote ou de la fabrication.

Rendement théorique

Quantité qui serait produite à tout stade approprié de la production, basée sur la quantité de matière qui doit être utilisée, en l'absence de toute perte ou d'erreur dans la production réelle.

Retraitement spécifique

Soumettre un intermédiaire ou une substance active qui n'est pas conforme aux standards ou aux spécifications, à une ou plusieurs étapes différentes de celles du procédé de fabrication établi, afin d'obtenir un intermédiaire ou une substance active de qualité acceptable (par exemple, recristallisation avec un solvant différent).

Retraitement standard

Introduire un intermédiaire ou une substance active en amont du procédé, y compris s'il n'est pas conforme aux standards ou aux spécifications, en répétant une étape de cristallisation ou d'autres étapes chimiques ou de traitement physique appropriées (par exemple, une distillation, une filtration, une chromatographie, un broyage), qui sont parties intégrantes du procédé de fabrication établi. La poursuite d'une étape du procédé après un contrôle en cours de procédé montrant que l'étape est inachevée est considérée comme faisant partie du procédé de fabrication, et n'est pas considérée comme un retraitement standard.

Signature (signé)

Voir la définition de signé.

Signé (Signature)

Enregistrement de la personne qui a réalisé une action ou une revue particulière. Cet enregistrement peut être des initiales, une signature complète écrite à la main, un sceau personnel, ou une signature électronique authentifiée et sécurisée.

Solvant

Liquide organique ou inorganique utilisé comme support pour la préparation de solutions ou de suspensions dans la fabrication d'un intermédiaire ou d'une substance active.

Substance active ou substance pharmaceutique

Toute substance ou mélange de substances destinés à être utilisés pour la fabrication d'un médicament et qui, lorsqu'ils sont utilisés dans la production d'un médicament, devient un principe actif du médicament. De telles substances sont destinées à fournir une activité pharmacologique ou un autre effet direct pour le diagnostic, la guérison, le traitement, l'atténuation ou la prévention des maladies, ou à produire un effet sur la structure et la fonction du corps.

Spécification

Liste de contrôles, de références à des méthodes analytiques et de critères d'acceptation appropriés, qui sont des limites numériques, des fourchettes, ou d'autres critères pour le contrôle décrit. Elle établit un ensemble de critères auxquels une matière doit se conformer pour être considérée comme acceptable pour son utilisation prévue. "La conformité aux spécifications" signifie que la matière, lorsqu'elle est contrôlée conformément aux méthodes analytiques répertoriées est conforme aux critères d'acceptation répertoriés.

Substance pharmaceutique

Voir substance active

Substance de référence primaire

Substance dont il a été démontré par un ensemble de contrôles analytiques approfondis qu'elle est une matière authentique de haute pureté. Cette substance peut être : (1) obtenue à partir d'une source officiellement reconnue, ou (2) préparée par une synthèse indépendante, ou (3) obtenue à partir d'une matière existante de la production de haute pureté, ou (4) préparée par purification supplémentaire d'une matière existante de la production.

Substance de référence secondaire

Substance de qualité et de pureté établies, tel que démontré par comparaison à une substance de référence primaire, utilisée comme substance de référence pour les analyses de routine en laboratoire.

Système informatique

Ensemble de composants matériels et leurs logiciels associés, conçus et assemblés pour réaliser une fonction spécifique ou un groupe de fonctions.

Système informatisé

Un procédé ou une opération intégrée au moyen d'un système informatique.

Unité(s) qualité

Unité organisationnelle indépendante de la production qui exerce à la fois les responsabilités de l'assurance de la qualité et du contrôle de la qualité. Cela peut être sous la forme d'unités AQ et CQ séparées, ou d'une seule personne ou d'un groupe de personnes, selon la taille et la structure de l'organisation.

Validation

Programme documenté qui apporte un haut degré d'assurance qu'un procédé spécifique, une méthode ou un système, fournira de manière régulière un résultat conforme à des critères d'acceptation prédéterminés.

0-0-0-0-0-0-0

FIN DE DOCUMENT



DIRECTION DE L'INFORMATION LÉGALE ET ADMINISTRATIVE
26, RUE DESAIX - 75727 PARIS CEDEX 15

ACCUEIL COMMERCIAL : 01 40 15 70 10

N° 2011/8 bis