

ANNEXE

**à la décision n° 2017-04- 123 du 5 mai 2017 modifiant la décision n°2015-03-076 du 11
mars 2015 relative aux bonnes pratiques de fabrication des
médicaments vétérinaires**

TABLE DES MATIERES

LIGNE DIRECTRICE PARTICULIERE XV	2
QUALIFICATION ET VALIDATION	2
LIGNE DIRECTRICE PARTICULIERE XVI	13
CERTIFICATION PAR UNE PERSONNE QUALIFIEE ET LIBERATION DES LOTS	13

LIGNE DIRECTRICE PARTICULIERE XV

QUALIFICATION ET VALIDATION

Principe

Cette annexe décrit les principes de qualification et de validation qui s'appliquent aux installations, aux équipements, aux utilités et aux procédés utilisés pour la fabrication de médicaments. Ces principes peuvent être appliqués éventuellement aux substances actives sans ajouter toutefois de nouveaux prérequis à EudraLex, Volume 4, Partie II. Les BPF stipulent que le fabricant doit contrôler les aspects critiques des opérations qu'il met en œuvre au moyen de qualification et de validation tout au long du cycle de vie du produit et du procédé. Tout changement planifié relatif aux installations, aux équipements, aux utilités et aux procédés, susceptible d'avoir un impact sur la qualité du produit, doit être formellement documenté, et l'impact sur le statut de validation ou la stratégie de contrôle évalué. Les systèmes informatisés utilisés pour la fabrication de médicaments doivent également être validés selon les dispositions de l'Annexe 11. Les concepts et recommandations figurant dans l'ICH Q8, Q9, Q10 et Q11 doivent aussi être pris en compte.

Généralités

Une approche de gestion du risque qualité doit s'appliquer tout au long du cycle de vie du médicament. Dans le cadre de ce système de gestion du risque qualité, les décisions concernant le champ d'application et l'étendue de la qualification et de la validation doivent être fondées sur une évaluation justifiée et documentée des risques en lien avec les installations, les équipements les utilités et les procédés. Une validation rétrospective n'est plus considérée comme une approche acceptable. Les données soutenant les études de qualification et/ou de validation obtenues de source externe peuvent être utilisées à la condition qu'une telle approche ait été justifiée et qu'il existe une garantie suffisante concernant la mise en place de contrôles tout au long du processus d'acquisition de ces données.

1. ORGANISATION ET PLANIFICATION DE LA QUALIFICATION ET DE LA VALIDATION

1.1 Toutes les activités de qualification et de validation doivent être planifiées et prendre en considération le cycle de vie des installations, du matériel, des utilités, des procédés et du produit.

1.2 Les activités de qualification et de validation ne doivent être effectuées que par du personnel dûment formé et se conformant aux procédures approuvées.

1.3 Le personnel de qualification/validation doit rendre compte, selon les dispositions décrites dans le système qualité pharmaceutique, même si ce personnel ne relève pas nécessairement du service en charge du management de la qualité ou de l'assurance de la qualité. Toutefois, une supervision qualité appropriée doit être effective tout au long du cycle de vie de la validation.

1.4 Les éléments clés du programme de qualification et de validation du site doivent être clairement définis et documentés dans un plan directeur de validation (PDV) ou document équivalent.

1.5 Le PDV ou document équivalent doit définir le système de qualification/validation et inclure ou référencer au minimum des informations sur les éléments suivants :

- i. La politique de qualification et de validation ;
- ii. La structure organisationnelle incluant les rôles et responsabilités pour les activités de qualification et de validation ;
- iii. Le récapitulatif des installations, du matériel, des systèmes et des procédés du site et le statut de qualification et de validation ;
- iv. La maîtrise des changements et la gestion des déviations appliquées à la qualification et la validation ;
- v. Les recommandations pour le développement des critères d'acceptation ;
- vi. Les références aux documents existants ;
- vii. La stratégie de qualification et de validation, incluant la requalification, le cas échéant.

1.6 Pour les projets de grande envergure et complexes, la planification revêt une plus grande importance et des programmes de validation distincts peuvent faciliter la compréhension.

1.7 Une approche de gestion du risque qualité doit être utilisée pour les activités de qualification et de validation. Compte tenu de l'accroissement des connaissances et de l'expérience acquise au travers des changements rencontrés durant le développement ou la production commerciale, les évaluations des risques doivent être répétées selon le besoin. Le mode d'appréciation du risque utilisé pour soutenir les activités de qualification et de validation doit être clairement documenté.

1.8 Des vérifications appropriées doivent être intégrées dans les activités de qualification et validation pour garantir l'intégrité de toutes les données obtenues.

2. DOCUMENTATION, INCLUANT LE PDV

2.1 De bonnes pratiques documentaires sont importantes pour appuyer la gestion des connaissances tout au long du cycle de vie du produit.

2.2 Tous les documents générés au cours de la qualification et la validation doivent être approuvés et autorisés par le personnel compétent tel que défini dans le système qualité pharmaceutique.

2.3 Les liens entre les documents dans les projets complexes de validation doivent être clairement définis.

2.4 Des protocoles de validation doivent être préparés en définissant les systèmes, les attributs et les paramètres critiques, ainsi que les critères d'acceptation associés.

2.5 Les documents de qualification peuvent être combinés, le cas échéant, par exemple une qualification d'installation (QI) et une qualification opérationnelle (QO).

2.6 Lorsque des protocoles de validation et d'autres documents sont fournis par un tiers prestataire de services de validation, le personnel compétent du site de fabrication doit confirmer leur adéquation et leur conformité aux procédures internes avant approbation. Ces protocoles peuvent être complétés par des documents ou protocoles de tests supplémentaires avant utilisation.

2.7 Tout changement significatif d'un protocole approuvé pendant son exécution, (par exemple, concernant des critères d'acceptation, des paramètres de conduite, etc.), doit être documenté comme une déviation et justifié selon une approche scientifique.

2.8 Les résultats qui ne satisfont pas aux critères d'acceptation préalablement définis doivent être enregistrés comme une déviation et faire l'objet d'investigation complète conformément aux procédures. Toute répercussion sur la validation doit être examinée dans le rapport.

2.9 La revue et les conclusions de la validation doivent faire l'objet d'un rapport, et les résultats obtenus être confrontés aux critères d'acceptation. Tout changement ultérieur des critères d'acceptation doit être justifié selon une approche scientifique, et une conclusion finale formulée quant à l'issue de la validation

2.10 Une libération officielle autorisant à procéder à la prochaine étape du processus de qualification et de validation doit être formalisée par la personne responsable concernée soit au travers de l'approbation du rapport de validation, soit dans un document de synthèse distinct. L'accord conditionnel autorisant à passer à la prochaine étape de la qualification peut être donné même si certains critères d'acceptation ou certaines déviations n'ont pas été entièrement traités et, dans ce cas, il existe une évaluation documentée confirmant l'absence d'incidence significative sur l'activité suivante.

3. ETAPES DE LA QUALIFICATION POUR LE MATERIEL, LES INSTALLATIONS, LES UTILITES ET LES SYSTEMES

3.1 Les activités de qualification doivent prendre en compte l'intégralité des étapes, depuis le développement initial du cahier des charges de l'utilisateur jusqu'à la fin de l'emploi du matériel, des installations, des utilités ou des systèmes. Les étapes principales et certains critères pouvant être inclus dans chaque étape (bien que ceux-ci dépendent des circonstances intrinsèques au projet et peuvent différer) sont indiqués ci-dessous :

Cahier des charges de l'utilisateur (CCU)

3.2 Les spécifications concernant les équipements, les installations, les utilités ou les systèmes doivent être définies dans un CCU et/ou une description fonctionnelle. Les éléments essentiels relatifs à la qualité nécessitent d'être intégrés à ce stade, et tout risque associé aux BPF doit être réduit à un niveau acceptable.

Le CCU doit être un point de référence tout au long du cycle de validation

Qualification de la conception (QC)

3.3 La qualification de la conception (QC) est l'élément suivant dans le processus de qualification des équipements, des installations, des utilités ou des systèmes où la conformité de la conception avec les BPF doit être démontrée et documentée. Les exigences formulées dans les cahiers des charges de l'utilisateur doivent être vérifiées pendant la qualification de la conception

Test d'acceptation en usine (TAU)/Test d'acceptation sur site (TAS)

3.4 Les équipements, en particulier s'ils intègrent une technologie nouvelle ou complexe, peuvent être évalués, le cas échéant, chez le fournisseur avant la livraison.

3.5 Avant l'installation, les équipements doivent être certifiés conformes au CCU ou à la description fonctionnelle, sur le site du fournisseur, le cas échéant.

3.6 Si cela est approprié et justifié, une revue de la documentation et certains tests peuvent être effectués au moment du TAU, ou à d'autres étapes, sans nécessiter d'être répétés sur site avec les procédures de QI/QO s'il est démontré que le transport et l'installation n'ont aucune incidence sur la fonctionnalité.

3.7 Le TAU peut être complété par l'exécution d'un TAS après réception de l'équipement sur le site de fabrication.

Qualification de l'installation (QI)

3.8 La qualification de l'installation (QI) doit être effectuée sur les équipements, les installations, les utilités ou les systèmes.

3.9 La QI doit comporter les éléments suivants, sans pour autant s'y limiter :

- i. Vérification de l'installation correcte des composants, de l'instrumentation, des équipements, de canalisations et des utilités par rapport aux schémas techniques et aux spécifications
- ii. Vérification de l'installation correcte par rapport aux critères prédéfinis
- iii. Collecte et regroupement des instructions de fonctionnement, de mise en œuvre, et des exigences de maintenance du fournisseur
- iv. Étalonnage des instruments
- v. Vérification des matériaux de construction

Qualification opérationnelle (QO)

3.10 La QO est normalement effectuée après la QI, mais selon la complexité des équipements, l'une et l'autre peuvent être effectuées simultanément dans le cadre d'une qualification de l'installation/des opérations (QIO).

3.11 La QO doit comporter les éléments suivants, sans pour autant s'y limiter :

- i. Tests développés à partir des connaissances des procédés, des systèmes et des équipements pour garantir que le système fonctionne bien comme prévu ;
- ii. Tests confirmant les limites supérieures et inférieures d'utilisation, et/ou les conditions définissant le « pire cas ».

3.12 Une QO menée à bien doit permettre la finalisation des procédures standards de fonctionnement et de nettoyage, des exigences en matière de formation des opérateurs et de maintenance préventive.

Qualification des performances (QP)

3.13 La QP doit normalement être effectuée après qu'une QI et qu'une QO aient été menées à bien. Mais dans certains cas, il peut être préférable de l'effectuer en même temps que la QO ou la validation du procédé.

3.14 La QP doit comporter les éléments suivants, sans pour autant s'y limiter :

- i. Tests, utilisant les matériaux de production, des substituts qualifiés ou un produit de simulation présentant un comportement équivalent dans des conditions de fonctionnement normales avec les tailles de lots correspondant au pire cas. La fréquence d'échantillonnage utilisée pour confirmer le contrôle du procédé doit être justifiée ;
- ii. Les tests doivent couvrir les différentes tailles de lot susceptibles d'être fabriquées avec le procédé (gamme de fonctionnement du procédé visé), sauf s'il existe des preuves documentées issues des phases de développement qui confirment la validation de l'éventail de production (gammes opérationnelles).

4. RE-QUALIFICATION

4.1 Les équipements, les installations, les utilités et les systèmes doivent être évalués à une fréquence appropriée pour confirmer qu'ils demeurent bien sous contrôle.

4.2 Quand une requalification est nécessaire et effectuée selon une périodicité précise, cette périodicité doit être justifiée et les critères d'évaluation définis. Par ailleurs, la possibilité de changements mineurs avec le temps doit par ailleurs être évaluée.

5. VALIDATION DU PROCÉDÉ

Généralités

5.1 Les exigences et principes exposés dans ce chapitre s'appliquent à la fabrication de toutes les formes pharmaceutiques. Ils couvrent la validation initiale des nouveaux procédés, les validations ultérieures des procédés modifiés, les transferts entre sites et la vérification de procédé en continu. Il est implicite, dans cette annexe, qu'un procédé robuste de développement de produit est en place pour permettre à la validation du procédé d'être menée à bien.

5.2 Le chapitre 5 doit être utilisé conjointement avec la ligne directrice actuelle de l'EMA sur la validation du procédé¹.

5.2.1. La ligne directrice sur la validation de procédé est seulement destinée à fournir une orientation sur les informations et les données à produire lors de la soumission réglementaire. Cependant, les exigences relatives aux BPF pour la validation du procédé continuent tout au long du cycle de vie du procédé.

5.2.2. Cette approche doit être appliquée pour lier le développement du produit et du procédé. Elle garantit la validation du procédé de fabrication pour la mise sur le marché et le maintien du procédé sous contrôle pendant la production commerciale de routine.

5.3 Les procédés de fabrication peuvent être développés par une approche traditionnelle ou par une approche de vérification en continu. Quelle que soit l'approche retenue, les procédés doivent impérativement démontrer leur robustesse et garantir une qualité constante du produit avant sa mise sur le marché. Les procédés de fabrication utilisant l'approche traditionnelle doivent être soumis à un programme de validation prospective, chaque fois que cela est possible, avant la certification du produit. La validation rétrospective n'est plus une approche acceptable.

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

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

5.6 Lors du transfert de produits existants, le procédé de fabrication et les contrôles doivent impérativement être conformes à l'autorisation de mise sur le marché et répondre aux normes de l'autorisation de mise sur le marché en cours pour ce type de produit. Si nécessaire, des variations à l'autorisation de mise sur le marché doivent être soumises.

5.7 La validation du procédé doit établir si l'ensemble des attributs qualité produit et des paramètres du procédé, qui sont jugés importants pour garantir l'état de validation et la qualité acceptable du produit, peuvent être systématiquement atteints par le procédé. Les motifs qualifiant de critiques ou non critiques les paramètres du procédé et les attributs

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

qualité produit doivent être clairement documentés, et prendre en compte les résultats des activités d'évaluation des risques.

5.8 Normalement les lots fabriqués pour la validation du procédé doivent être de la même taille que les lots destinés à l'échelle commerciale, et l'utilisation de toute autre taille doit être justifiée ou précisée au regard d'autres chapitres d'EudraLex, Volume 4. 22, tel que transcrit en droit national par décision du directeur général de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail.

5.9 L'équipement, les installations, les utilités et les systèmes utilisés pour la validation du procédé doivent être qualifiés. Les méthodes d'analyse doivent être validées pour l'usage prévu.

5.10 Pour tous les produits, indépendamment de l'approche utilisée, les connaissances du procédé découlant des études de développement ou d'autres sources doivent être accessibles au site de fabrication, en l'absence de toute justification contraire, et servir de fondement aux activités de validation.

5.11 Pour les lots de validation du procédé, le personnel de production, de développement ou de transfert entre sites peut intervenir. Les lots ne doivent être fabriqués que par le personnel formé conformément aux BPF au moyen de la documentation approuvée. Le personnel de production devrait normalement intervenir dans la fabrication des lots de validation pour faciliter la compréhension de la fabrication du produit.

5.12 Les fournisseurs des matières premières et d'articles de conditionnement critiques doivent être qualifiés avant la fabrication des lots de validation ; dans le cas contraire, une justification reposant sur l'application des principes de gestion du risque qualité doit être documentée.

5.13 Il est particulièrement important que les connaissances qui ont permis le développement initial du procédé soient disponibles pour justifier l'espace de conception (design space) ou, le cas échéant, pour le développement de tout modèle mathématique permettant de confirmer une stratégie de contrôle du procédé.

5.14 La mise sur le marché de lots de validation doit être prédéfinie. Les conditions de production des lots doivent être pleinement conformes aux BPF, aux critères d'acceptation de validation, aux critères de vérification du procédé en continu (le cas échéant) et à l'autorisation de mise sur le marché ou à l'autorisation d'essai clinique.

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

5.16 Dans des circonstances exceptionnelles, lorsqu'il existe un rapport bénéfice-risque élevé pour le patient, il peut être acceptable que la production de routine commence avant même que le programme de validation soit achevé ; une procédure de validation simultanée peut alors être utilisée. Mais la décision d'effectuer une validation simultanée doit impérativement être justifiée, documentée dans le PDV pour être visible, et être approuvée par le personnel habilité.

5.17 Si une approche de validation simultanée est adoptée, les données doivent être suffisantes pour appuyer la conclusion que tout lot de produit donné est uniforme et répond aux critères d'acceptation définis. Les résultats et la conclusion doivent être formellement documentés et mis à disposition d'une personne qualifiée avant certification du lot.

Validation traditionnelle

5.18 Dans l'approche traditionnelle, un certain nombre de lots du produit fini sont fabriqués dans des conditions de routine pour confirmer la reproductibilité.

5.19 Le nombre de lots fabriqués et le nombre d'échantillons prélevés doivent reposer sur des principes de gestion du risque qualité, permettre d'établir la gamme normale de variations et tendances, et produire suffisamment de données pour l'évaluation. Chaque fabricant doit impérativement déterminer et justifier le nombre de lots nécessaire pour démontrer un niveau élevé d'assurance que le procédé est capable de fabriquer systématiquement un produit de la qualité requise.

5.20 Sans préjudice du point 5.19, il est généralement jugé acceptable qu'un minimum de trois lots consécutifs fabriqués dans des conditions de routine puisse constituer une validation du procédé. Un nombre de lots différent peut être justifié en tenant compte du fait que les méthodes de fabrication utilisées sont standard, ou que des produits ou procédés similaires sont déjà utilisés sur le site. Un premier exercice de validation avec trois lots peut nécessiter d'être complété par d'autres données obtenues avec des lots suivants à titre d'exercice de vérification en continu du procédé.

5.21 Un protocole de validation du procédé doit être préparé et doit définir les paramètres critiques du procédé (PCP), les attributs qualité produit critiques (AQC) et les critères d'acceptation connexes qui doivent reposer sur les données du développement et les connaissances documentées du procédé.

5.22 Le protocole de validation du procédé doit comporter les éléments suivants, sans pour autant s'y limiter :

- i. Brève description du procédé et référence au Dossier Maître du lot correspondant ;
- ii. Fonctions et responsabilités ;
- iii. Résumé des AQC à examiner ;
- iv. Résumé des PCP et leurs limites ;
- v. Résumé d'autres caractéristiques et paramètres (non critiques) qui feront l'objet d'un examen ou d'une surveillance pendant la validation, et les motifs de leur inclusion ;
- vi. Liste de l'équipement/des installations à utiliser (y compris l'équipement de mesure/de surveillance/d'enregistrement) et statut d'étalonnage ;
- vii. Liste des méthodes analytiques et validation de la méthode, le cas échéant.
- viii. Contrôles en cours de fabrication proposés avec leurs critères d'acceptation et le(s) motif(s) expliquant la sélection de chacun des contrôles proposés ;
- ix. Tests supplémentaires à effectuer avec leurs critères d'acceptation ;
- x. Plan d'échantillonnage et sa justification ;
- xi. Méthodes d'enregistrement et d'évaluation des résultats ;
- xii. Processus de libération et certification des lots (le cas échéant).

Vérification en continu du procédé

5.23 Pour les produits développés selon une approche de qualité par la conception, où il a été scientifiquement établi pendant le développement que la stratégie de contrôle génère un niveau élevé d'assurance de la qualité du produit, une vérification en continu du procédé peut alors être utilisée comme une alternative à la validation classique.

5.24 La méthode utilisée pour vérifier le procédé doit être définie. Une stratégie de contrôle scientifique doit exister pour les caractéristiques requises pour les matières entrantes, les attributs qualité produit critiques et les paramètres critiques du procédé pour confirmer la réalisation du produit. Une évaluation régulière de la stratégie de contrôle doit également être incluse. La technologie d'analyse de procédé (PAT) et un processus de contrôle statistique à plusieurs variables peuvent être utilisés comme outils. Chaque fabricant doit

déterminer et justifier le nombre de lots nécessaires pour démontrer que le procédé est capable de fabriquer systématiquement un produit de qualité.

5.25 Les principes généraux énoncés ci-dessus aux points 5.1 – 5.14 restent valables.

Approche hybride

5.26 Une approche hybride mêlant l'approche traditionnelle et la vérification en continu du procédé peut être utilisée quand les connaissances du produit et la compréhension du procédé issues de l'expérience de fabrication et des données historiques des lots sont robustes.

5.27 Cette approche peut aussi être utilisée pour des activités de validation après changements ou pendant le suivi en continu du procédé, même si le produit a été validé à l'origine avec une approche traditionnelle.

Suivi en continu du procédé tout au long du cycle de vie

5.28 Les paragraphes 5.28-5.32 s'appliquent aux trois approches de validation mentionnées ci-dessus, c'est-à-dire l'approche traditionnelle, en continu et hybride.

5.29 Les fabricants doivent surveiller la qualité du produit pour garantir le maintien – sous contrôle tout au long du cycle de vie du produit à travers l'évaluation des tendances du procédé concerné.

5.30 L'ampleur et la fréquence du suivi en continu du procédé doivent être revues régulièrement. À tout moment tout au long du cycle de vie du produit, il peut être approprié de modifier les exigences pour tenir compte du niveau actualisé des connaissances du procédé et de ses performances.

5.31 Le suivi en continu du procédé doit être conduit selon un protocole approuvé ou des documents équivalents, et un rapport doit être préparé pour documenter les résultats obtenus. Des outils statistiques doivent être utilisés, le cas échéant, pour appuyer les conclusions au regard de la variabilité et de la capacité d'un procédé donné, et pour en garantir le contrôle.

5.32 Le suivi en continu du procédé doit être utilisé tout au long du cycle de vie du produit pour appuyer le statut de validation du produit tel que documenté dans la Revue Qualité Produit. Les changements progressifs avec le temps doivent aussi être considérés, et la nécessité de toute mesure supplémentaire, par exemple le renforcement de l'échantillonnage, doit être évalué.

6. VÉRIFICATION DU TRANSPORT

6.1 Les produits finis, les médicaments expérimentaux, les produits intermédiaires et vrac et les échantillons doivent être transportés depuis les sites de fabrication conformément aux conditions de l'autorisation de mise sur le marché, l'étiquetage approuvé, le fichier des spécifications du produit, ou comme justifié par le fabricant.

6.2 Il est reconnu que la procédure de vérification du transport peut être complexe à cause des facteurs variables, cependant les voies de transport doivent être clairement définies. Les variations saisonnières et autres variations doivent aussi être considérées durant la vérification du transport.

6.3 Au cours du transport, une évaluation des risques doit être effectuée pour juger de l'incidence des variables autres que les conditions qui en sont contrôlées ou surveillées en permanence, par exemple les retards durant le transport, les dispositifs de surveillance

défaillants, le remplissage d'azote liquide, la sensibilité du produit et tout autre facteur pertinent.

6.4 À cause des conditions variables pendant le transport, la surveillance et l'enregistrement permanents de toute condition environnementale critique à laquelle le produit peut être soumis doivent être effectués, en l'absence de toute justification contraire.

7 VALIDATION DU CONDITIONNEMENT

7.1 La variation des paramètres de fonctionnement de l'équipement, en particulier pendant le conditionnement primaire, peut avoir une incidence significative sur l'intégrité et le fonctionnement correct de l'emballage, par exemple les blisters thermoformés, les sachets et les composants stériles. En conséquence, l'équipement du conditionnement primaire et extérieur du produit fini et du produit vrac doit être qualifié.

7.2 La qualification de l'équipement utilisé pour le conditionnement primaire doit être effectuée avec les gammes de fonctionnement minimal et maximal définies pour les paramètres critiques du procédé comme la température, la vitesse de la machine et la pression de scellage, ou pour tout autre facteur.

8. QUALIFICATION DES UTILITES

8.1 La qualité de la vapeur, de l'eau, de l'air, d'autres gaz, etc., doit être assurée après installation en utilisant les étapes de qualification décrites ci-dessus en section 3.

8.2 La période et l'ampleur de la qualification doivent refléter les variations saisonnières, le cas échéant, et l'usage escompté de l'utilité.

8.3 Une évaluation du risque doit être effectuée en cas de contact direct éventuel avec le produit, par exemple le système de chauffage, de ventilation et de climatisation (HVAC), ou de contact indirect avec les échangeurs thermiques par exemple pour réduire tout risque de défaillance.

9. VALIDATION DES MÉTHODES D'ANALYSE

9.1 Toutes les méthodes analytiques utilisées dans pour la qualification, la validation ou les opérations de nettoyage doivent être validées avec une limite de détection et de quantification appropriée, si nécessaire, comme défini dans le chapitre 6 d'EudraLex, Volume 4, Partie I, tel que transcrit en droit national par décision du directeur général de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail .

9.2 En cas d'analyse microbiologique du produit, la méthode doit être validée pour confirmer que le produit n'a pas d'incidence sur la croissance des micro-organismes.

9.3 En cas d'analyse microbiologique des surfaces dans une salle propre, la validation doit être effectuée sur la méthode de prélèvement pour confirmer que les agents désinfectants n'ont pas d'incidence sur la croissance des micro-organismes.

10. VALIDATION DU NETTOYAGE

10.1 La validation du nettoyage doit être effectuée pour confirmer l'efficacité des procédures de nettoyage pour chaque équipement en contact avec le produit. Des agents factices peuvent être utilisés sous réserve d'une justification scientifique appropriée. Le regroupement d'équipements du même type appelle une justification de l'équipement choisi pour la validation du nettoyage.

10.2 Un examen visuel de la propreté constitue une partie importante des critères d'acceptation de la validation du nettoyage. L'utilisation de ce critère à lui seul n'est généralement pas acceptable. La répétition du nettoyage et des analyses jusqu'à obtention d'une valeur acceptable pour les résidus n'est pas considérée comme une approche acceptable.

10.3 Il est reconnu qu'un programme de validation du nettoyage peut être long et la validation avec vérification après chaque lot peut être nécessaire pour certains produits, par exemple les médicaments expérimentaux. Les données résultant de la vérification doivent être suffisantes pour appuyer la conclusion que l'équipement est propre et prêt à être utilisé.

10.4 La validation doit considérer le niveau d'automatisation du procédé de nettoyage. En cas d'utilisation d'un procédé automatique, la gamme normale de fonctionnement spécifiée pour les utilités et l'équipement doit être validée.

10.5 Pour tous les procédés de nettoyage, une évaluation doit être effectuée pour déterminer les facteurs variables qui influencent l'efficacité et les performances du nettoyage, par exemple les opérateurs, le niveau de détail des procédures comme les durées de rinçage, etc. Si les facteurs variables ont été identifiés, les situations correspondant au pire cas doivent être utilisées comme base pour les études de validation du nettoyage.

10.6 Les limites de contamination résiduelle du produit doivent reposer sur une évaluation toxicologique². La justification des limites sélectionnées doit être documentée dans le cadre d'une évaluation du risque incluant toutes les données support. Des limites doivent être établies pour l'élimination des agents de nettoyage utilisés. Les critères d'acceptation doivent considérer l'effet cumulatif potentiel des différents éléments d'équipement utilisé dans le train d'équipement du procédé.

Les macromolécules et les peptides thérapeutiques sont connus pour se dégrader et se dénaturer lorsqu'ils sont exposés à des valeurs de pH extrêmes et/ou à la chaleur, et peuvent devenir pharmacologiquement inactifs. Une évaluation toxicologique ne peut donc pas s'appliquer dans ces circonstances.

Si l'analyse de certains résidus de produit spécifiques n'est pas possible, d'autres paramètres représentatifs peuvent être choisis, par exemple le carbone organique total (COT) et la conductivité.

10.7 Le risque présenté par une contamination microbienne et par une contamination par des endotoxines doit être considéré durant le développement des protocoles de validation du nettoyage.

10.8 L'influence du temps écoulé entre la fabrication et le nettoyage, et du temps écoulé entre le nettoyage et l'utilisation doit être prise en compte pour définir la durée maximale de l'état sale et de l'état propre dans le procédé de nettoyage.

10.9 En cas de fabrication par campagne, l'incidence sur la nettoyabilité à la fin de la campagne doit être envisagée et la durée maximale d'une campagne (en temps et/ou nombre de lots) doit servir de base pour la validation du nettoyage.

10.10 En cas d'utilisation d'une approche par le pire cas comme modèle de validation de nettoyage, une justification scientifique doit être fournie pour la sélection du pire cas, et l'incidence des nouveaux produits sur le site doit être évaluée. Les critères pour définir le pire cas doivent inclure la solubilité, la nettoyabilité, la toxicité et l'activité thérapeutique.

² Voir la ligne directrice de l'EMA sur la définition des limites d'exposition à utiliser pour l'identification des risques sanitaires dans la fabrication de différents médicaments dans des installations communes

10.11 Les protocoles de validation du nettoyage doivent préciser ou référencer les points à échantillonner, la justification de la sélection de ces points, et définir les critères d'acceptation.

10.12 Le prélèvement d'échantillon doit être effectué par écouvillonnage et/ou rinçage ou par d'autres moyens selon l'équipement de production. Les matériaux et les méthodes d'échantillonnage ne doivent pas influencer sur le résultat. La récupération doit s'avérer possible pour chacune des matières prélevées en contact avec l'équipement et pour chacune des méthodes d'échantillonnage utilisée.

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

10.14 En cas d'inefficacité ou d'inadéquation d'un procédé de nettoyage pour un équipement donné, un équipement dédié ou d'autres mesures appropriées doivent être utilisés pour chaque produit comme indiqué dans les chapitres 3 et 5 d'EudraLex, Volume 4, Partie I, tel que transcrit en droit national par décision du directeur général de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail .

10.15 En cas de nettoyage manuel de l'équipement, il est particulièrement important que l'efficacité du procédé manuel soit confirmée à une fréquence justifiée.

11. CONTRÔLE DES CHANGEMENTS

11.1 Le contrôle des changements constitue une partie importante de la gestion des connaissances et doit être traité au sein du système qualité pharmaceutique.

11.2 Des procédures écrites doivent être en place pour décrire les mesures à prendre en cas de changement planifié pour une matière première, un composant du produit, un procédé, un équipement, des locaux, une gamme de produits, une méthode de production ou d'analyse, une taille de lot, un espace de conception, ou tout autre changement au cours du cycle de vie susceptible d'affecter la qualité ou la reproductibilité du produit.

11.3 En cas d'utilisation d'un espace de conception, l'incidence des changements apportés à l'espace de conception doit être considérée par rapport à celui défini dans l'autorisation de mise sur le marché, et la nécessité de mesures réglementaires doit être évaluée.

11.4 La gestion du risque qualité doit être utilisée pour évaluer les changements planifiés afin de déterminer l'incidence potentielle sur la qualité du produit, les systèmes qualité pharmaceutique, la documentation, la validation, le statut réglementaire, l'étalonnage, l'entretien et sur tout autre système afin d'éviter toute conséquence involontaire et planifier la nécessité de validation, vérification ou nouvelle qualification du procédé.

11.5 Les changements doivent être autorisés et approuvés par les personnes responsables ou le personnel compétent en la matière conformément au système qualité pharmaceutique.

11.6 Les données supports, par exemple les copies de documents, doivent être revues pour confirmer que l'impact du changement a été démontré avant l'approbation finale.

11.7 Après mise en œuvre, une évaluation de l'efficacité du changement doit, le cas échéant, être effectuée pour confirmer la réussite dudit changement.

*

*

*

LIGNE DIRECTRICE PARTICULIERE XVI

CERTIFICATION PAR UNE PERSONNE QUALIFIEE ET LIBERATION DES LOTS

Champ d'application

Cette Annexe donne des indications concernant la certification par une Personne Qualifiée et la libération de lots au sein de l'Union européenne (UE) de médicaments à usage humain ou vétérinaire ayant une autorisation de mise sur le marché (AMM) ou destinés à l'exportation. Les principes énoncés dans le présent guide s'appliquent également aux médicaments expérimentaux à usage humain, sous réserve de toute différence avec les dispositions légales et avec des principes plus spécifiques publiées par la Commission européenne.

Les exigences législatives applicables sont décrites à l'article 51 de la directive 2001/83/CE, telle que modifiée, et à l'article 55 de la directive 2001/82/CE. Cette annexe tient compte des dispositions visées à l'article 51(2) de la directive 2001/83/CE, telle que modifiée, et à l'article 55(2) de la directive 2001/82/CE, par exemple les accords de reconnaissance mutuelle (ARM).

La présente Annexe ne couvre pas la « libération des lots par une autorité de contrôle officielle », cette disposition qui peut être spécifiée pour certains produits sanguins et immunologiques, conformément aux articles 109, 110, 113 et 114 de la directive 2001/83/CE, telle que modifiée, et aux articles 81 et 82 de la directive 2001/82/CE. En revanche, cette Annexe s'applique à la certification par une Personne Qualifiée et à la libération ultérieure de ces lots.

Les dispositions de base applicables à la libération des lots d'un produit sont définies par son AMM. Aucun des éléments de la présente Annexe ne saurait déroger à ces dispositions.

Principes généraux

La responsabilité ultime afférente à la performance d'un médicament au cours de son cycle de vie, à sa sécurité, à sa qualité et à son efficacité, incombe au titulaire de l'AMM.

Cependant, la Personne Qualifiée a la responsabilité de s'assurer que chaque lot individuel a été fabriqué et contrôlé conformément à la législation en vigueur au sein de l'État membre dans lequel la certification a lieu, et dans le respect des exigences de l'AMM et des bonnes pratiques de fabrication (BPF).

Le processus de libération de lot comprend les étapes suivantes :

- i. La vérification de la fabrication et du contrôle du lot conformément aux procédures de libération définies.
- ii. La certification du lot de produit fini effectuée par une Personne Qualifiée, attestant que le lot est conforme aux BPF et aux exigences de son AMM. Cette étape représente la libération du lot.
- iii. Le transfert dans un stock destiné à la vente et/ou à l'exportation du lot de produit fini, qui doit prendre en compte la certification effectuée par la Personne Qualifiée. Si le transfert est réalisé dans un site différent de celui dans lequel la certification a lieu, cette disposition doit alors être documentée dans un accord écrit établi entre les sites concernés.

L'objectif du contrôle de la libération du lot est notamment de s'assurer que :

- i. Le lot a été fabriqué et contrôlé conformément aux exigences de son AMM.
- ii. Le lot a été fabriqué et contrôlé conformément aux principes et lignes directrices des BPF.
- iii. Toute autre exigence légale pertinente a été prise en compte.
- iv. Dans l'éventualité d'un défaut qualité tel qu'indiqué dans les chapitre 8 des BPF, partie I, nécessitant une enquête ou un rappel de lot, s'assurer que toutes les Personnes Qualifiées impliquées dans la certification ou la confirmation³ ainsi que tous les enregistrements pertinents sont aisément identifiables.

1. PROCESSUS DE CERTIFICATION

- 1.1. Chaque lot de produit fini doit être certifié⁴ par une Personne Qualifiée au sein de l'UE avant d'être libéré pour la vente ou la distribution dans l'UE ou pour l'exportation. La certification peut uniquement être effectuée par une Personne Qualifiée du fabricant et/ou de l'importateur tels que décrits dans l'AMM.
- 1.2. Toute Personne Qualifiée impliquée dans la certification ou dans la confirmation d'un lot doit posséder une connaissance approfondie des étapes pour lesquelles elle engage sa responsabilité. Les Personne Qualifiées doivent être en mesure de prouver leur formation continue concernant le type de produit, les procédés de production, les progrès techniques et les évolutions des BPF.
- 1.3. Plusieurs sites peuvent être impliqués dans les différentes étapes de fabrication, d'importation, de contrôle et de stockage du lot avant qu'il ne soit soumis au processus de certification. Indépendamment du nombre de sites impliqués, il incombe à la Personne Qualifiée qui procède à la certification du produit fini de s'assurer que toutes les étapes requises sont effectuées dans le respect des systèmes de qualité pharmaceutiques reconnus afin de garantir la conformité du lot avec les BPF, l'AMM et toute autre obligation légale au sein de l'État membre dans lequel a lieu la certification.
- 1.4. Pour les étapes de fabrication effectuées dans des sites au sein de l'UE, chaque site de fabrication doit disposer d'au moins une Personne Qualifiée.
 - 1.4.1 Lorsque le site entreprend uniquement des opérations de fabrication partielle sur un lot, une Personne Qualifiée du site doit au minimum confirmer que les opérations entreprises par le site ont été réalisées conformément aux BPF et aux conditions de l'accord écrit détaillant les opérations pour lesquelles le site est responsable. Si la Personne Qualifiée est chargée de confirmer la conformité de ces opérations avec l'AMM concernée, la Personne Qualifiée doit alors avoir accès aux détails nécessaires de l'AMM.
 - 1.4.2 La Personne Qualifiée qui procède à la certification du lot de produit fini peut assumer l'entière responsabilité pour toutes les étapes de fabrication du lot ou cette responsabilité peut être partagée avec les autres Personnes Qualifiées ayant fourni une confirmation pour des étapes spécifiques dans la fabrication et le contrôle d'un lot. Il peut s'agir d'autres Personnes Qualifiées qui exercent leur mission sous l'égide du même titulaire d'autorisation d'ouverture

³ Les informations requises pour la confirmation, lorsque les responsabilités de la personne qualifiée sont transférées d'un site à un autre, sont présentées à l'Appendice I de la présente Annexe.

⁴ Le contenu d'un certificat de lot pour les médicaments est présenté à l'Appendice II de la présente Annexe.

d'établissement pharmaceutique ou alors de personnes qualifiées relevant d'autres titulaires d'autorisation d'ouverture d'établissement pharmaceutique.

1.4.3 Tout partage de responsabilités entre les personnes qualifiées relatif à la conformité d'un lot doit être défini dans un document formellement accepté par l'ensemble des parties. Ce document doit détailler la responsabilité concernant l'impact de toute(s) déviation(s) sur la conformité du lot au BPF et à l'AMM.

1.5. Pour les médicaments fabriqués en dehors de l'UE, l'importation physique et la certification constituent les phases finales de fabrication, qui précèdent le transfert du lot importé vers un local de stockage des produits destinés à la vente.

1.5.1 Le processus de certification tel que décrit dans la section 1 de la présente Annexe s'applique à tous les médicaments destinés être libérés pour les marchés de l'UE, ou pour l'exportation, indépendamment de la complexité de la chaîne d'approvisionnement et des localisations mondiales des sites de fabrication impliqués.

1.5.2 Conformément aux principes décrits dans la section 1.4 de la présente Annexe, la Personne Qualifiée qui certifie le lot de médicament fini peut se baser sur la confirmation donnée par d'autres Personnes Qualifiées impliquées dans des opérations de fabrication ou d'importation se déroulant dans d'autres sites au sein de l'UE et par d'autres titulaires de l'autorisation de fabrication spécifiés dans l'AMM concernée, et partager avec eux les responsabilités définies.

1.5.3 Les conditions de stockage et de transport du lot et des échantillons, si ces derniers sont envoyés séparément, doivent être prises en considération par la Personne Qualifiée avant la certification du lot.

1.5.4 La Personne Qualifiée qui procède à la certification du produit fini est chargée de veiller à ce que chaque lot de médicament fini ait été fabriqué conformément aux BPF et à l'AMM. À moins qu'un ARM ou qu'un accord similaire ne soit établi entre l'UE et le pays exportateur, la Personne Qualifiée a également la responsabilité de s'assurer que le lot de médicament fini a fait l'objet, dans un État membre, d'une analyse qualitative complète, d'une analyse quantitative d'au moins toutes les substances actives et de tous les autres essais ou vérifications nécessaires pour garantir la qualité des médicaments dans le respect des exigences de l'AMM.

1.5.5 Les échantillons du produit importé doivent être parfaitement représentatifs du lot. Les échantillons peuvent être prélevés après leur arrivée dans l'UE ou sur le site de fabrication dans le pays tiers, conformément à une méthode techniquement justifiée, documentée au sein du système qualité de l'entreprise. Les responsabilités afférentes à l'échantillonnage doivent être définies dans un accord écrit établi entre les sites. Les échantillons prélevés en dehors de l'UE doivent être expédiés dans des conditions de transport équivalentes à celles du lot qu'ils représentent.

1.5.6 Lorsque l'échantillonnage est effectué sur un site de fabrication en pays tiers, la justification technique doit inclure un processus formel de gestion du risque qualité permettant d'identifier et de gérer tous les risques afférents à cette méthode. Ce processus doit être dûment documenté et inclure au minimum les éléments suivants :

- i. Un audit de l'activité de fabrication, incluant toute activité d'échantillonnage effectuée sur le site du pays tiers, et une évaluation

des étapes de transport ultérieures à la fois pour le lot et pour les échantillons afin de s'assurer que les échantillons sont représentatifs du lot importé.

- ii. Une étude scientifique complète, incluant les données permettant de conclure que les échantillons prélevés dans le pays tiers sont représentatifs du lot après l'importation. Cette étude doit inclure au minimum :
 - une description du processus d'échantillonnage dans le pays tiers ;
 - une description des conditions de transport de l'échantillon et du lot importé.
Toute différence entre ces conditions de transport doit être justifiée ;
 - une analyse comparative des échantillons prélevés dans le pays tiers et prélevés après l'importation ;
 - une étude de l'intervalle de temps entre l'échantillonnage et l'importation du lot et la production de données permettant de justifier des limites définies appropriées.
- iii. Une mesure définissant une analyse périodique et aléatoire d'échantillons prélevés après importation afin de pouvoir justifier de la représentativité en routine des échantillons prélevés en pays tiers.
- iv. Un examen de tout résultat inattendu ou de tout résultat hors spécifications confirmé. Cette situation peut avoir des répercussions sur la prise en compte des échantillons prélevés sur le site de fabrication du pays tiers et doit être notifiée à l'autorité de tutelle du site où la certification est effectuée. Ce type d'événement doit être considéré comme un défaut qualité potentiel et faire l'objet d'une enquête dans le respect des principes du chapitre 8 des BPF, partie I.

1.5.7 Différents lots de produit fini importés peuvent provenir du même lot de produit vrac. Les personnes qualifiées qui procèdent à la certification des différents lots de produit fini peuvent baser leur décision sur les analyses de contrôle de la qualité du premier lot de produit fini importé, à condition que cette procédure soit justifiée et documentée, en s'appuyant sur les principes de gestion du risque qualité. Cette analyse doit prendre en compte, les dispositions énoncées au paragraphe 1.5.6 concernant la prise en compte des échantillons prélevés dans les pays tiers. Il doit exister des preuves permettant de garantir que l'intégrité et l'identité du lot de produit fini importé ont été établies, vérifiées et enregistrées au minimum pour les éléments suivants :

- i. les exigences applicables relatives au stockage du produit vrac avant conditionnement ont été respectées;
- ii. le lot de produit fini a été stocké et transporté conformément aux conditions requises ;
- iii. le chargement a été maintenu dans des conditions sécurisées et il n'existe aucun signe d'altération liés au stockage ou au transport ;
- iv. l'identification correcte du produit a été établie ;
- v. le ou les échantillons testés sont représentatifs de l'ensemble des lots de produit fini provenant du lot vrac.

1.6 La Personne Qualifiée doit s'assurer personnellement que les responsabilités opérationnelles suivantes sont accomplies avant la certification d'un lot pour libération sur le marché ou pour l'exportation :

- i. la certification est autorisée conformément aux dispositions de l'autorisation d'ouverture d'établissement pharmaceutique ;
- ii. toutes les obligations et exigences supplémentaires de la législation nationale sont respectées ;
- iii. la certification est enregistrée dans un registre ou dans un document équivalent.

1.7 En outre, la Personne Qualifiée a la responsabilité de s'assurer que les points 1.7.1 à 1.7.21 sont garantis. Ces tâches peuvent être déléguées à du personnel ou à des Tiers ayant reçu une formation appropriée. Il est établi que la Personne Qualifiée devra s'appuyer sur le système qualité pharmaceutique et la Personne Qualifiée devra avoir l'assurance de la fiabilité de ce système.

1.7.1 Toutes les activités en lien avec la fabrication et le contrôle du médicament ont été réalisées conformément aux principes et aux lignes directrices des BPF.

1.7.2 L'ensemble de la chaîne d'approvisionnement de la substance active et du médicament jusqu'à l'étape de certification est documenté et tenu à la disposition de la Personne Qualifiée. Cette documentation doit inclure les sites de fabrication des matières premières et des articles de conditionnement pour le médicament ainsi que tout autre composant considéré comme critique à la suite d'une évaluation du risque du procédé de fabrication. Il est recommandé de présenter le document sous forme d'un diagramme complet intégrant chaque partie impliquée, y compris les sous-traitants d'étapes critiques telles que la stérilisation des composants et de l'équipement pour un procédé aseptique.

1.7.3 Tous les audits des sites impliqués dans la fabrication et le contrôle des médicaments ainsi que dans la fabrication de la substance active ont été effectués et les rapports d'audit sont tenus à la disposition de la Personne Qualifiée en charge de la certification.

1.7.4 Tous les sites de fabrication, d'analyse et de certification sont en conformité avec l'AMM pour le territoire de destination.

1.7.5 Toutes les activités de fabrication et de contrôle sont conformes à celles décrites dans l'AMM.

1.7.6 L'origine et les spécifications des matières premières et des articles de conditionnement utilisés dans le lot sont en conformité avec l'AMM. Les systèmes de gestion de la qualité du fournisseur sont en place et permettent de garantir que seuls des matières premières et articles de conditionnement ayant la qualité requise ont été fournis.

1.7.7 Pour les médicaments qui relèvent du champ d'application de la directive 2001/83/CE, telle que modifiée, ou de la directive 2001/82/CE, les substances actives ont été fabriquées conformément aux BPF et, le cas échéant, distribuées dans le respect des bonnes pratiques de distribution (BPD) relatives aux substances actives.

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

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

- 1.7.10 S'il y a lieu, le statut au regard de l'EST (encéphalopathie spongiforme animale transmissible) de toutes les matières utilisés dans la fabrication du lot, doit être conforme à l'AMM.
- 1.7.11 Tous les enregistrements sont complets et approuvés par du personnel approprié. L'ensemble des contrôles en cours de fabrication et des vérifications requis ont été effectués.
- 1.7.12 Tous les procédés de fabrication et de contrôle demeurent dans un état validé. Le personnel est formé et qualifié de manière appropriée.
- 1.7.13 Les résultats du contrôle qualité du produit fini doivent être conformes aux spécifications du produit fini décrite dans l'AMM ou, dans les cas autorisés, le programme de contrôle d'essais de libération en temps réel.
- 1.7.14 L'ensemble des engagements réglementaires post-commercialisation en lien avec la fabrication ou le contrôle du produit ont été pris en compte. Les données du programme de suivi de la stabilité permettent d'appuyer la certification.
- 1.7.15 L'impact de toute modification sur la fabrication ou le contrôle du produit a fait l'objet d'une évaluation et toutes les vérifications et contrôles additionnels ont été terminés.
- 1.7.16 Toutes les investigations qui portent sur le lot à certifier (notamment les investigations des résultats hors spécifications ou hors tendance) ont été menées jusqu'à un niveau suffisant pour appuyer la certification.
- 1.7.17 Les réclamations, investigations ou rappels en cours ne vont pas à l'encontre des conditions requises pour la certification du lot concerné.
- 1.7.18 Les accords techniques requis sont établis.
- 1.7.19 Le programme d'auto-inspection est actif et tenu à jour.
- 1.7.20 Les modalités appropriées sont mises en œuvre pour la distribution et l'expédition.

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

- 1.9 Dans le cas de l'importation parallèle et de la distribution parallèle, toute activité de reconditionnement effectuée sur un lot qui a déjà été mis sur le marché doit être approuvée par l'autorité compétente du marché de destination.
- 1.9.1 Avant la certification du lot reconditionné, la Personne Qualifiée doit confirmer la conformité avec les exigences nationales pour l'importation parallèle et avec les règles de l'UE pour la distribution parallèle.
- 1.9.2 La Personne Qualifiée du titulaire de l'autorisation d'ouverture d'établissement pharmaceutique, qui est désignée responsable de la certification du lot au regard de l'AMM du produit fini reconditionné, certifie que le reconditionnement a été effectué conformément à l'autorisation applicable au produit reconditionné et aux BPF.
- 1.10 Enregistrement de la certification par la Personne Qualifiée.

- 1.10.1 La certification d'un médicament est enregistrée par la Personne Qualifiée dans un registre ou dans un document équivalent prévu à cet effet. Le document doit indiquer que chaque lot de production satisfait aux dispositions de l'article 51 de la directive 2001/83/CE, telle que modifiée, ou de l'article 55 de la directive 2001/82/CE. Le document doit être tenu à jour au fur et à mesure des opérations effectuées et mis à la disposition des agents de l'autorité compétente pendant la période spécifiée dans les dispositions des États membres concernés, et en tout état de cause, au minimum durant cinq ans.
- 1.10.2 Le rapport de contrôle, visé à l'article 51 de la directive 2001/83/CE, telle que modifiée, ou à l'article 55 de la directive 2001/82/CE, ou toute autre preuve de libération sur le marché en question, basée sur un système équivalent, doit être mis à disposition pour le lot concerné afin d'être exempté de tout contrôle ultérieur lors de son entrée dans un autre État membre.

2 PRISE EN COMPTE DES ÉVALUATIONS DE BPF RÉALISÉES PAR LES TIERCES PARTIES, TELLES QUE LES AUDITS

Dans certains cas, la Personne Qualifiée se basera sur le bon fonctionnement du système de qualité pharmaceutique des sites impliqués dans la fabrication du produit, qui peut découler des audits réalisés par des tierces parties.

- 2.1 La prise en compte des évaluations réalisées par des tierces parties, telles que les audits, doit être en conformité avec le chapitre 7 du Guide des BPF afin de définir, d'approuver et de contrôler de manière appropriée toute activité externalisée.
- 2.2 Une attention particulière doit être accordée à l'approbation des rapports d'audit :
- i. Le rapport d'audit doit porter sur les exigences générales de BPF, telles que, par exemple, le système de gestion de la qualité, toutes les procédures appropriées relatives à la production et au contrôle de la qualité ayant trait au produit fourni, par exemple la fabrication de la substance active, les analyses de contrôle de la qualité, le conditionnement primaire, etc. Tous les domaines audités doivent être décrits avec précision dans le cadre d'un rapport détaillé de l'audit.
 - ii. Il convient de déterminer si la fabrication et le contrôle de la qualité de la substance active et du médicament sont conformes aux BPF, ou dans le cas d'une fabrication réalisée dans des pays tiers, à des BPF au moins équivalentes à celles visées à l'article 46 de la directive 2001/83/CE, telle que modifiée, ou à l'article 50 de la directive 2001/82/CE.
 - iii. Dans le cas d'activités externalisées, la conformité avec l'AMM doit être vérifiée.
 - iv. La Personne Qualifiée doit s'assurer qu'une évaluation et une approbation écrites finales des rapports d'audit de la tierce partie ont été effectuées. La Personne Qualifiée doit avoir accès à l'ensemble de la documentation qui facilite l'examen des conclusions de l'audit et.
 - v. Les activités externalisées ayant une incidence critique sur la qualité du produit doivent être définies dans le respect des principes de la gestion du

risque qualité, tels que décrits dans la partie III des BPF. Conformément à ces principes, la Personne Qualifiée doit avoir connaissance des résultats d'un audit ayant une incidence critique sur la qualité du produit avant de procéder à la certification des lots concernés.

- vi. Des audits répétés doivent être effectués conformément aux principes de la gestion du risque qualité.

3 GESTION DES DÉVIATIONS NON PLANIFIÉES

Sous réserve que les spécifications enregistrées pour les substances actives, les excipients, les articles de conditionnement et les médicaments soient respectées, une Personne Qualifiée peut envisager de confirmer la conformité ou de certifier un lot lorsqu'une déviation inattendue relative au procédé de fabrication et/ou aux méthodes de contrôle analytique par rapport aux items contenues dans l'AMM et/ou dans les BPF est survenue. La déviation doit faire l'objet d'une enquête approfondie et la cause principale doit être corrigée. La soumission d'une modification de l'AMM peut être requise pour la poursuite de la fabrication du produit.

3.1 L'impact doit faire l'objet d'une évaluation selon un processus de gestion du risque qualité, par le biais d'une méthode appropriée telle que celle décrite dans la partie III du Guide des BPF. Le processus de gestion du risque qualité doit inclure les étapes suivantes :

- i. l'évaluation de l'incidence potentielle de la déviation sur la qualité, la sécurité ou l'efficacité du ou des lots concernés et la conclusion que l'impact est négligeable ;
- ii. la prise en compte de la nécessité d'inclure le(s) lot(s) affecté(s) dans le programme de suivi de la stabilité ;
- iii. dans le cas de médicaments biologiques, la prise en considération que toute déviation par rapport au procédé approuvé peut avoir un impact inattendu sur leur sécurité et leur efficacité.

Étant entendu que les responsabilités peuvent être partagées entre plusieurs personnes qualifiées impliquées dans la fabrication et le contrôle d'un lot, la Personne Qualifiée qui procède à la certification d'un lot de médicament doit connaître et prendre en compte toute déviation susceptible d'avoir un impact sur la conformité avec les BPF et/ou sur la conformité avec l'AMM.

4 LIBÉRATION DE LOT

4.1. Les lots de médicaments ne peuvent être libérés pour la vente ou la distribution sur le marché qu'après leur certification par une Personne Qualifiée, tel que décrit précédemment. Jusqu'à ce qu'un lot soit certifié, il doit rester sur le site de fabrication ou être expédié en quarantaine vers un autre site approuvé à cette fin par l'autorité compétente appropriée.

4.2. Des dispositifs de protection permettant de garantir que les lots non certifiés ne sont pas transférés vers un stock destiné à la vente doivent être mis en œuvre ; ils peuvent être de nature physique, par exemple le recours à la séparation et à l'étiquetage des lots, ou de nature électronique, par exemple l'utilisation de systèmes informatisés validés. Lorsque des lots non certifiés sont déplacés d'un site autorisé vers un autre,

les dispositifs de protection empêchant toute libération anticipée doivent être maintenus.

- 4.3. Les étapes requises pour notifier la certification par une Personne Qualifiée au site dans lequel le transfert dans un stock destiné à la vente sera effectué doivent être définies dans le cadre d'un accord technique. Cette notification au site par une Personne Qualifiée doit être formelle et sans ambiguïté et doit être soumise aux exigences du chapitre 4 des BPF, partie I.

5 GLOSSAIRE

Certains termes et phrases contenus dans cette annexe sont utilisés dans un sens particulier défini ci-dessous. Il conviendra également de se reporter au glossaire figurant dans la partie principale du Guide.

ARM : accord de reconnaissance mutuelle.

Certification du lot de produit fini. La certification dans un registre ou dans un document équivalent par une Personne Qualifiée, au sens de l'article 55 de la directive 2001/82/CE, et qui représente la libération de la qualité du lot avant sa libération pour la vente ou la distribution.

Confirmation (Confirmer et confirmé ont une signification équivalente). Une déclaration signée par une Personne Qualifiée attestant qu'un procédé ou un contrôle a été réalisé conformément aux BPF et à l'autorisation de mise sur le marché ou d'essai clinique applicable, au dossier de spécifications du produit et/ou à l'accord technique, selon le cas, dans le respect de l'accord écrit préalable avec la Personne Qualifiée responsable de la certification du lot de produit fini avant sa libération. La Personne Qualifiée qui fournit une confirmation engage sa responsabilité sur les activités qu'elle confirme.

Lot de produit fini. En référence au contrôle ou à l'analyse du produit fini, un lot de médicament fini est défini à l'annexe I, partie 2, section E de la directive 2001/82/CE. Dans le contexte de la présente annexe, le terme désigne en particulier le lot de produit dans son conditionnement final en vue de sa libération sur le marché.

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

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

Appendice I

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

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

1. Nom du produit et description de l'étape de fabrication (par ex : paracétamol 500 mg, comprimés, conditionnement primaire en blisters).
2. Numéro de lot.
3. Nom et adresse du site effectuant la fabrication partielle.
4. Référence à l'accord technique qualité (conformément au chapitre 7 du Guide).
5. Déclaration de confirmation
Par la présente, je confirme que les étapes de fabrication visées dans l'accord technique qualité ont été effectuées dans le strict respect des exigences des BPF de l'UE et des conditions décrites dans l'accord afin de garantir la conformité avec les exigences de l'autorisation/des autorisations de mise sur le marché, tel que prévu par [Donneur d'ordre/ fabricant responsable de la certification et de la libération du lot].
6. Nom de la Personne Qualifiée qui confirme la fabrication partielle.
7. Signature de la Personne Qualifiée qui confirme la fabrication partielle.
8. Date de signature

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

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

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

Appendice II

Contenu du certificat de lot pour les médicaments

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

1. Nom, dosage/teneur, forme galénique et taille du conditionnement (éléments identiques au texte indiqué sur le conditionnement du produit fini)
2. Numéro de lot du produit fini
3. Nom du ou des pays de destination du lot, au moins lorsqu'il s'agit de pays de l'UE.
4. Déclaration de certification
Par la présente, je certifie que toutes les étapes de fabrication de ce lot de produit fini ont été effectuées dans le strict respect des exigences des BPF de l'UE et [*lorsque le pays est situé dans l'UE*] des exigences de l'autorisation/ des autorisations de mise sur le marché du/des pays de destination.
5. Nom de la Personne Qualifiée qui certifie le lot
6. Signature de la Personne Qualifiée qui certifie le lot.
7. Date de signature

Content of the Batch Certificate for Medicinal Products

[LETTER HEAD OF THE BATCH CERTIFYING AND RELEASING MANUFACTURER]

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