

## SANTÉ

### PHARMACIE

Pharmacie vétérinaire

#### **Arrêté du 6 mars 2008 relatif aux bonnes pratiques de préparation des autovaccins à usage vétérinaire**

NOR : SJSP0806021A

Le ministre de l'agriculture et de la pêche et la ministre de la santé, de la jeunesse et des sports,  
Vu le code de la santé publique, notamment ses articles L. 5141-12 et R. 5141-129 ;

Sur la proposition de la directrice générale de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments en date du 23 janvier 2008,

Arrêtent :

#### Article 1<sup>er</sup>

Les bonnes pratiques de préparation des autovaccins à usage vétérinaire mentionnées à l'article R. 5141-129 du code de la santé publique, auxquelles doivent se conformer les personnes qualifiées ou les entreprises et organismes mentionnés à l'article L. 5141-12 du même code sont décrites en annexe au présent arrêté.

#### Article 2

En application de l'article L. 5138-3 du code de la santé publique, les matières premières à usage pharmaceutique utilisées pour la préparation d'autovaccins à usage vétérinaire sont conformes aux spécifications de la pharmacopée et fabriquées, distribuées conformément aux bonnes pratiques fixées par la décision du directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé du 6 juillet 2007.

#### Article 3

Les dispositions du présent arrêté sont applicables un an après sa publication au *Journal officiel* de la République française.

#### Article 4

La directrice générale de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments est chargée de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié au *Journal officiel* de la République française.

Fait à Paris, le 6 mars 2008.

*La ministre de la santé,  
de la jeunesse et des sports,  
Pour la ministre et par délégation :  
La directrice générale adjointe  
de la santé,  
S. DELAPORTE*

*Le ministre de l'agriculture et de la pêche,*

*Pour le ministre et par délégation :*

*Le directeur général de l'alimentation,*

*J.-M. BOURNIGAL*

*Nota. – L'annexe paraîtra au *Bulletin officiel* du ministère de la santé, de la jeunesse et des sports n° 2008/4 du mois d'avril 2008.*

## SOMMAIRE

### PREAMBULE

### GLOSSAIRE

### CHAPITRE I<sup>er</sup>

#### ***Gestion de la qualité***

*Principe*

*Généralités*

*Assurance de la qualité*

*Bonnes pratiques de préparation*

### CHAPITRE II

#### ***Personnel***

*Principe*

*Généralités*

*Responsabilités dans les domaines de la production et du contrôle*

*Formation*

*Hygiène du personnel*

### CHAPITRE III

#### ***Locaux et équipement***

*Principe*

*Zones de production*

*Généralités*

*Spécificités concernant les autovaccins en tant que produits immunologiques*

*Zones de stockage*

*Zones de contrôle de la qualité*

*Zones annexes*

*Matériel*

### CHAPITRE IV

#### ***Production***

*Principe*

*Généralités*

*Principes opérationnels*

*Maîtrise de l'environnement*

*Prévention des contaminations croisées et des erreurs de substitution*

*Validation*

*Prélèvements, matières premières et articles de conditionnement*

*Milieux*

*Lots de semence*

*Opérations de production*

*Produits intermédiaires et vrac*

*Conditionnement*

*Produits finis*

*Produits refusés et retournés*

*Stérilisation – inactivation*

*Désinfection*

### CHAPITRE V

#### ***Contrôle de la qualité***

*Principe*

*Généralités*

*Bonnes pratiques de laboratoire de contrôle de la qualité*

*Echantillonnage*

*Contrôle*

### CHAPITRE VI

#### ***Documents***

*Principe*

*Généralités*

*Documents nécessaires*

*Spécifications*

*Dossiers de préparation de lot*

Dossiers de conditionnement de lot  
Procédures et enregistrements  
Contrôle  
Autres documents

## CHAPITRE VII

### ***Analyses en sous-traitance***

*Principe*  
*Généralités*  
*Le donneur d'ordre*  
*Le sous-traitant*  
*Le contrat*

## CHAPITRE VIII

### ***Réclamations et rappels d'autovaccins***

*Principe*  
*Réclamations*  
*Rappels*

## CHAPITRE IX

### ***Auto-inspection***

*Principe*  
*Généralités*

## ANNEXE I

### ***Spécifications des zones d'atmosphère contrôlée***

#### PREAMBULE

Le médicament vétérinaire est un maillon important de la santé publique en raison de son impact sur la santé animale, notamment la prévention des zoonoses. Il concourt à préserver ou à restaurer la santé animale mais il ne peut pas présenter de caractère nocif pour la santé de l'homme par contamination directe ou au travers des denrées alimentaires d'origine animale. De même, sa production et son utilisation ne peuvent entraîner, à aucun moment, d'effet dommageable pour l'environnement.

Les autovaccins à usage vétérinaire occupent une place à part dans les alternatives thérapeutiques. En tant que médicaments immunologiques, ils participent à la prise en charge préventive des maladies animales dans le domaine des affections bactériennes. Compte tenu des risques inhérents à l'infectiosité de certains agents manipulés, une attention particulière est apportée lors des étapes critiques qui constituent le prélèvement, l'identification, puis lors de la culture et l'inactivation dont relèvent ces bonnes pratiques.

En tant que préparation extemporanée, la responsabilité de ce traitement repose sur le vétérinaire prescripteur qui conduit une analyse thérapeutique minutieuse avant d'éarter les autres médicaments bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché.

Il est postulé que les exigences relatives à la sécurité et à la qualité des médicaments vétérinaires sont systématiquement prises en compte dans toutes les mesures adoptées en matière de préparation, de distribution et de traçabilité par la personne qualifiée.

Il est admis que d'autres méthodes que celles décrites dans ces dispositions sont à même de répondre aux principes d'assurance de la qualité. L'évolution des techniques et la mise en œuvre de nouvelles technologies ou de nouveaux concepts sont reconnues à condition qu'elles soient validées et procurent un niveau de garantie au moins équivalent à celui prévu par ces dispositions.

Ces responsabilités ne dispensent pas la personne qualifiée et la direction de l'établissement des responsabilités relevant d'autres réglementations, en particulier celles s'appliquant aux maladies contagieuses mentionnées à l'article L. 223-2 du livre II du code rural.

#### 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***

Les micro-organismes pathogènes ou non, ainsi que les endoparasites.

##### ***Article de conditionnement***

Tout élément utilisé lors du conditionnement d'un médicament, à l'exclusion de l'emballage destiné au transport ou à l'expédition. Les articles de conditionnement sont appelés primaires ou extérieurs selon qu'ils sont respectivement destinés ou non à être en contact direct avec le médicament.

##### ***Assurance de la qualité***

Concept qui recouvre l'ensemble des mesures mises en œuvre pour s'assurer que les autovaccins à usage vétérinaire préparés sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés.

**Auto-inspection**

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

**Autovaccin à usage vétérinaire** (art. L. 5141-2 3<sup>e</sup> du code de la santé publique)

Tout médicament vétérinaire immunologique, fabriqué en vue de provoquer une immunité active à partir d'organismes pathogènes provenant d'un animal ou d'animaux d'un même élevage, inactivés pour être utilisés pour le traitement de cet animal ou des animaux de cet élevage.

**Bilan comparatif**

Comparaison des quantités de produits réellement obtenues ou utilisées aux quantités théoriques, compte tenu des variations normales.

**Bio génératrice**

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

**Bonnes pratiques de préparation (BPP)**

Eléments de l'assurance de la qualité qui garantissent que les autovaccins vétérinaires sont produits et contrôlés de façon cohérente et selon les normes de qualité adaptées à leur emploi.

**Conditionnement**

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

**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/ou de stérilisateurs pour la sortie du matériel ainsi que sur des méthodes de travail comportant des précautions particulières.

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

**Contamination croisée**

Contamination d'un produit par un autre.

**Contrôle de la qualité**

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

**Contrôle en cours de préparation**

Contrôle effectué au cours de la préparation d'un autovaccin à usage vétérinaire en vue de surveiller et, si nécessaire, d'ajuster le processus afin de s'assurer que le produit fini sera 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.

**Dossier de conditionnement de lot**

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

**Dossier de préparation de lot**

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

**Enregistrement**

Transcription des informations susceptibles d'apporter la preuve ou l'authenticité d'une action sur des supports papier ou électroniques, regroupés dans le dossier de lot, retraçant l'historique de chaque lot de produit jusqu'à la distribution, ainsi que tous les éléments influençant la qualité du produit final.

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

*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.

*Lot*

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

*Lot de semence*

- lot de semence primaire : une culture d'un micro-organisme répartie en récipients en une seule opération et de manière à en assurer l'uniformité et la stabilité et à prévenir la contamination ;
- lot de semence de travail : une culture d'un micro-organisme dérivée du lot de semence primaire et destinée à être utilisée dans la production ;
- système de lots de semence : ensemble des lots successifs d'un produit dérivés du même lot de semence primaire à un niveau donné de passage.

*Matière première*

Toute substance utilisée dans la préparation d'un autovaccin à usage vétérinaire, à l'exclusion des prélèvements et des articles de conditionnement.

*Médicament vétérinaire*

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

Les différentes catégories de médicaments vétérinaires sont définies aux articles L. 5141-1 et L. 5141-2 du code de la santé publique.

*Numéro de lot*

Combinaison caractéristique de chiffres et/ou de lettres qui identifie spécifiquement un lot.

*Personne qualifiée*

Pharmacien ou vétérinaire, inscrit à l'ordre professionnel correspondant, qui justifie de la compétence nécessaire à la préparation d'autovaccins à usage vétérinaire et qui assure, ou fait exécuter sous son contrôle effectif, la préparation des autovaccins à usage vétérinaire. Il est bénéficiaire de l'autorisation administrative mentionnée à l'article L. 5141-12 ou exerce cette fonction, dans un établissement, pour l'entreprise ou l'organisme bénéficiaire de l'autorisation.

*Prélèvement*

Echantillon biologique obtenu par recueil ou acte de prélèvement sur un ou plusieurs animaux d'un même élevage et à partir duquel vont être effectués l'isolement, la caractérisation, l'identification et la culture de l'agent pathogène pour l'obtention d'un autovaccin.

*Préparation*

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

*Procédure*

Description des opérations à effectuer, des précautions ou des mesures à prendre, dans un domaine directement ou indirectement en rapport avec la préparation des autovaccins à usage vétérinaire.

*Production*

Toutes les opérations concernant la réalisation d'un autovaccin à usage vétérinaire, depuis la réception des prélèvements ou, le cas échéant, de la souche bactérienne isolée du prélèvement, des matières premières et des articles de conditionnement jusqu'à l'obtention du produit fini, y compris le contrôle de pureté et l'identification des souches, le traitement des matières premières et le conditionnement du produit.

*Produit fini*

Autovaccin à usage vétérinaire qui a subi tous les stades de préparation, y compris le conditionnement.

*Produit intermédiaire*

Produit partiellement manufacturé qui subit d'autres étapes de préparation pour devenir un produit vrac.

**Qualification**

Action de prouver et de documenter qu'un équipement ou ses systèmes auxiliaires sont installés convenablement, travaillent correctement et conduisent réellement aux résultats attendus. La qualification fait partie de la validation.

**Quarantaine**

Statut des prélevements, des matières premières, des articles de conditionnement, des produits intermédiaires, vracs ou finis, isolés physiquement ou par d'autres moyens efficaces, dans l'attente d'une décision sur leur acceptation, leur libération ou leur refus.

**Retour**

Renvoi par son destinataire d'un autovaccin à usage vétérinaire, qu'il présente ou non un défaut de préparation.

**Sas**

Espace clos, muni de deux ou plusieurs portes, placé entre deux ou plusieurs pièces (par exemple de différentes classes d'environnement), afin de maîtriser le flux d'air entre ces pièces lors des entrées et des sorties. Un sas peut être prévu et utilisé soit pour le personnel, soit pour les produits, soit pour le matériel.

**Stérilité**

La stérilité est l'état d'un autovaccin à usage vétérinaire caractérisé par l'absence de tout organisme vivant. Les conditions de l'essai de stérilité sont décrites dans la pharmacopée européenne.

**Système**

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

**Système informatique**

Ensemble de composants matériels et leurs logiciels associés, conçus et assemblés pour réaliser une fonction spécifique ou un groupe de fonctions.

**Système informatisé**

Système qui comprend 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.

**Traitemen**

Ensemble des opérations appliquées aux organismes et aux matières premières, au cours de la production d'un autovaccin à usage vétérinaire, jusqu'à l'obtention d'un produit vrac.

**Validation**

Etablissement de la preuve, en conformité avec les principes de bonnes pratiques de préparation, que la mise en œuvre ou l'utilisation de tout processus, procédure, matériel, matière première, article de conditionnement ou produit, activité ou système permet réellement d'atteindre les résultats escomptés (voir aussi « qualification »).

**Zone contrôlée**

Zone construite et utilisée de manière à limiter l'introduction de contaminations éventuelles, ainsi que les conséquences d'une fuite accidentelle d'organismes vivants. Le degré de contrôle exercé reflète la nature de l'organisme utilisé. Cette zone est, au minimum, maintenue en dépression par rapport à son environnement immédiat et permet une élimination efficace des contaminants de l'air.

**Zone d'atmosphère contrôlée**

Zone dont le contrôle de la contamination particulaire et microbienne dans l'environnement est défini et qui est construite et utilisée de façon à réduire l'introduction, la multiplication ou la persistance de substances contaminantes.

**Zone de confinement**

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

**Zone de confinement d'atmosphère contrôlée**

Zone construite et utilisée de façon à répondre en même temps aux exigences d'une zone d'atmosphère contrôlée et d'une zone de confinement.

**CHAPITRE 1<sup>er</sup>**

**Gestion de la qualité**

**Principe**

Une organisation de la qualité est mise en œuvre et effectivement contrôlée dans l'établissement assurant la préparation des autovaccins à usage vétérinaire, organisation qui inclut le concept de bonnes pratiques de préparation et donc de contrôle de la qualité.

La réalisation de cet objectif de qualité engage, outre la responsabilité de la personne qualifiée, celle de la direction de l'entreprise ou de l'organisme et requiert la participation et l'engagement du personnel à tous les niveaux, ainsi que ceux de ses fournisseurs.

Le système d'assurance de la qualité comprend une documentation complète. Il est dirigé avec efficacité et doté de personnel compétent et en nombre suffisant.

#### Généralités

La préparation d'autovaccins à usage vétérinaire, comme la fabrication de médicaments vétérinaires immunologiques, présente plusieurs caractéristiques qui sont prises en considération lors de l'élaboration et de l'évaluation du système d'assurance de la qualité.

En effet il existe une grande variété d'espèces animales et d'agents pathogènes alors que le volume de préparation est souvent faible. C'est pourquoi les préparations ont lieu par campagne (un seul germe, un seul lieu, une seule période de temps) ou comprennent des mesures de prévention particulièrement bien établies et mises en œuvre.

En outre, la nature du procédé de préparation ou production (étapes de culture, absence de stérilisation du produit fini, etc.) oblige à ces médicaments une protection particulière contre les contaminations directes et les contaminations croisées.

L'environnement est également protégé puisque la préparation comporte l'utilisation d'agents biologiques pathogènes.

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

Ces facteurs qui s'ajoutent à la variabilité intrinsèque des médicaments immunologiques et aux limites des essais de contrôle de la qualité, spécialement pour le contrôle du produit fini dont la stérilité, confèrent un rôle primordial au système d'assurance de la qualité.

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

La personne qualifiée d'un établissement de préparation d'autovaccins à usage vétérinaire s'assure que la production de ces autovaccins répond aux exigences du dossier technique prévu au 3<sup>e</sup> du II de l'article R. 5141-130 du code de la santé publique et n'expose, d'une part, les animaux de l'élevage d'origine à aucun risque lié à des carences en matière de sécurité, de qualité, d'autre part, les utilisateurs des autovaccins ou les consommateurs de denrées animales à des effets nocifs induits par ces carences.

Les concepts d'assurance de la qualité et de bonnes pratiques de préparation 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 autovaccins à usage vétérinaire.

#### 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 assurer que les autovaccins à usage vétérinaire préparés sont de la qualité requise. Elle comprend donc les bonnes pratiques de préparation mais également d'autres éléments qui sortent du sujet de ce guide.

Un système d'assurance de la qualité approprié à la préparation des autovaccins à usage vétérinaire peut garantir :

1.1.1. que les autovaccins à usage vétérinaire sont conçus et développés en tenant compte des exigences des bonnes pratiques de préparation et des bonnes pratiques de laboratoire ;

1.1.2. que les opérations de production et de contrôle sont clairement décrites et que les bonnes pratiques de préparation sont adoptées ;

1.1.3. que des dispositions sont prises pour que l'approvisionnement et l'utilisation des matières premières et des articles de conditionnement ainsi que la préparation des autovaccins à usage vétérinaire soient conformes aux procédures de BPP ;

1.1.4. que toutes les validations et tous les contrôles nécessaires des produits intermédiaires ont été réalisés ;

1.1.5. que le produit fini a été convenablement préparé et contrôlé selon des procédures définies ;

1.1.6. que les autovaccins ne sont pas vendus ou expédiés avant que la personne qualifiée n'ait certifié que chaque lot de production a été préparé conformément aux exigences du dossier technique et de toute autre réglementation portant sur la production, le contrôle et la libération des autovaccins à usage vétérinaire ;

1.1.7. que des dispositions satisfaisantes sont prises pour permettre que la qualité des autovaccins à usage vétérinaire soit préservée pendant leur période de validité, notamment pendant le stockage, l'expédition et les manipulations ultérieures ;

1.1.8. qu'une procédure d'auto-inspection existe et/ou que des audits évaluent régulièrement l'efficacité et l'application du système d'assurance de la qualité.

#### Bonnes pratiques de préparation

1.2. Les bonnes pratiques de préparation des autovaccins à usage vétérinaire garantissent que les produits sont préparés et contrôlés de façon cohérente et selon les normes de qualité adaptées à leur emploi et requises par le dossier déposé. Les bonnes pratiques de préparation s'appliquent à la fois à la production et au contrôle de la qualité. Les exigences de base des BPP sont les suivantes :

1.2.1. tout procédé de préparation est clairement défini, revu systématiquement à la lumière de l'expérience et adapté le cas échéant ; il est démontré que le procédé est capable de garantir la production répétée de ces médicaments répondant aux spécifications du dossier déposé ;

1.2.2. les étapes critiques de la préparation et toutes les modifications importantes ont été validées ;

1.2.3. tous les moyens nécessaires à la mise en œuvre des BPP sont fournis, notamment en ce qui concerne les locaux, le personnel, le matériel ou les services annexes ;

1.2.4. les instructions et les procédures sont rédigées en utilisant un vocabulaire et un style clairs et dépourvus d'ambiguïté, adaptés aux destinataires et tenant compte des moyens fournis ;

1.2.5. les opérateurs reçoivent une formation, afin de mettre correctement en œuvre les procédures ;

1.2.6. des relevés sont établis manuellement et/ou avec des appareils d'enregistrement, pendant la préparation ; 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 ;

1.2.7. les dossiers de préparation de lot sont établis en vue de retracer l'historique complet d'un lot, sont rédigés de façon claire et sont facilement accessibles ;

1.2.8. le stockage et le transport des autovaccins à usage vétérinaire jusqu'au destinataire comportent le minimum de risques pour leur qualité ;

1.2.9. un système de rappel est prévu pour le cas où il s'avérerait nécessaire de retirer un lot d'autovaccins à usage vétérinaire expédié ;

1.2.10. les réclamations concernant les produits commercialisés sont examinées ; les causes des défauts de préparation 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.

## CHAPITRE II

### 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 préparation des autovaccins à usage vétérinaire, reposent sur le personnel. Pour cette raison, la personne qualifiée s'entoure en tant que de besoin de personnel compétent et en nombre suffisant pour mener à bien toutes les tâches qui lui incombent. Les responsabilités individuelles sont précisées par écrit pour être clairement comprises par les intéressés. Tous les membres du personnel sont formés aux principes des bonnes pratiques de préparation qui les concernent. Il convient d'assurer leur formation initiale et continue, d'instaurer et de veiller à l'observation des mesures d'hygiène en rapport avec l'activité exercée.

#### *Généralités*

2.1. La structure dispose de personnel en nombre suffisant, qui possède les compétences 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 faisant apparaître les relations hiérarchiques au sein de l'entreprise ou de l'organisme est établi. Les membres du personnel qui occupent des postes à responsabilité ont leurs tâches spécifiques détaillées dans des fiches de fonction écrites.

#### *Responsabilités dans les domaines de la production et du contrôle*

2.3. La personne qualifiée assume généralement les tâches suivantes :

2.3.1. accepter ou refuser les matières premières, les articles de conditionnement, les produits intermédiaires, vrac et finis ;

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

2.3.3. approuver les instructions concernant les opérations de préparation et vérifier leur stricte exécution ;

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

2.3.5. vérifier que tous les contrôles requis ont bien été exécutés ;

2.3.6. vérifier que les validations d'équipements et des procédés ont bien été effectuées ;

2.3.7. évaluer les dossiers de préparation de lot ;

2.3.8. vérifier que la formation initiale et continue requise pour le personnel est assurée et adaptée aux besoins ;

2.3.9. contrôler l'entretien des installations et du matériel ;

2.3.10. agréer et contrôler des fournisseurs et, le cas échéant, des sous-traitants chargés des analyses ;

2.3.11. approuver les procédures écrites et les autres documents, y compris leurs modifications ;

- 2.3.12. organiser la surveillance et contrôle de l'environnement en préparation ;
  - 2.3.13. organiser la mise en œuvre des mesures relatives à l'hygiène de la structure ;
  - 2.3.14. organiser l'archivage des dossiers ;
  - 2.3.15. assurer le contrôle du respect des exigences des bonnes pratiques de production ;
  - 2.3.16. organiser toute auto-inspection, enquête et prélèvement d'échantillons en vue de surveiller les facteurs qui peuvent influencer la qualité des produits.
- 2.4. La personne qualifiée peut déléguer certaines de ces attributions à un responsable de la production et à un responsable du contrôle de la qualité. Dans ce cas, ces personnes sont indépendantes l'une de l'autre.

#### *Formation*

2.5. L'ensemble du personnel, y compris le personnel de nettoyage, d'entretien, employé dans des zones où sont préparés des autovaccins à usage vétérinaire reçoit une formation en matière d'hygiène et microbiologie.

A cette fin, des programmes détaillés consacrés à l'hygiène sont établis et adaptés aux différents besoins de la structure. Ils comportent des procédures relatives à la santé, à l'hygiène et à la tenue du personnel dans les zones de production et de contrôle.

2.6. Les membres du personnel nouvellement recrutés reçoivent une formation appropriée aux tâches qui leur sont attribuées.

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

2.7. La formation continue est assurée et son efficacité pratique périodiquement évaluée. Les programmes de formation sont disponibles, approuvés et les séances de formation enregistrées.

2.8. Les visiteurs ne sont pas autorisés à pénétrer dans les zones de production et de contrôle de la qualité à moins d'être accompagnés et d'avoir reçu une information suffisante pour se conformer aux procédures d'hygiène et d'habillage établies.

#### *Hygiène du personnel*

2.9. Le personnel est protégé contre les risques d'infection par les agents biologiques utilisés pour la production. Lorsque des agents biologiques connus pour être pathogènes chez l'homme sont utilisés, il convient de prendre des mesures appropriées pour éviter toute contamination du personnel par ces agents.

2.10. Il convient de prendre des dispositions appropriées pour éviter que des agents biologiques ne soient répandus hors des locaux par le personnel leur servant de vecteur. En fonction du type d'agent biologique, ces dispositions peuvent comporter un changement complet de vêtements et l'obligation de se doucher avant de quitter la zone de production.

2.11. Les montres-bracelets, le maquillage et les bijoux sont à exclure des zones d'atmosphère contrôlée.

2.12. Toute personne pénétrant dans une zone de production porte des vêtements protecteurs propres, appropriés aux opérations qui s'y déroulent et renouvelés suivant la nature de ces opérations.

Les vêtements requis pour chaque classe d'environnement sont décrits ci-dessous :

- classe D : les cheveux et, le cas échéant, la barbe sont couverts. Un vêtement protecteur normal et des chaussures ou des couvre-chaussures adaptés sont portés. Des mesures appropriées sont prises en vue d'éviter toute contamination venant de l'extérieur de la zone contrôlée ;
- classe C : les cheveux et, le cas échéant, la barbe et la moustache sont couverts. Le vêtement est constitué d'une veste et d'un pantalon ou d'une combinaison, serrés aux poignets et munis d'un col montant, ainsi que de chaussures ou couvre-chaussures adaptés. Les vêtements sont en matériau qui ne libère pas de fibres ou de particules ;
- classe A/B : une cagoule enferme totalement les cheveux et, le cas échéant, la barbe et la moustache ; cette cagoule est reprise dans le col de la veste ; un masque couvre le visage pour éviter l'émission de gouttelettes ; des gants de caoutchouc ou de plastique, stérilisés et non poudrés, ainsi que des bottes stérilisées ou désinfectées, sont portés. Le bas du pantalon est enserré dans les bottes, de même que les manchettes dans les gants. Ce vêtement protecteur ne libère ni fibres ni particules et retient les particules émises par l'opérateur.

2.13. Les vêtements personnels ne sont pas introduits dans les vestiaires menant aux locaux de classe B et C. Un vêtement protecteur propre et stérile (stérilisé ou désinfecté efficacement) est fourni à chaque opérateur en zones de classe A/B, lors de chaque séance de travail, ou au moins une fois par jour si les résultats du contrôle le justifient. Les gants sont régulièrement désinfectés pendant les opérations ; le masque et les gants sont changés au moins à chaque séance de travail.

2.14. Les vêtements des zones d'atmosphère contrôlée sont nettoyés et manipulés de façon à ce qu'ils ne se chargent pas de contaminants qui pourraient être libérés ultérieurement. Ces opérations sont effectuées selon des procédures écrites.

2.15. Les contaminations par le personnel sont évitées par des dispositions et des procédures qui garantissent :

- l'utilisation de vêtements de protection appropriés tout au long de la production ;
- l'application de mesures appropriées pour le passage d'une zone à une autre ;
- qu'au cours d'une journée de travail, les membres du personnel ne se déplacent pas d'une zone où ils peuvent avoir été exposés à des micro-organismes vivants, vers une autre zone où d'autres produits ou organismes inactivés sont ou ont été manipulés.

Dans le cas où cela s'avère inévitable, le personnel participant à ce type de production respecte certaines mesures de décontamination clairement définies.

2.16. 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 ou tout autre signe susceptible de constituer une source de contamination soit employée à la préparation d'autovaccins à usage vétérinaire.

2.17. Le nombre de personnes présentes dans les zones d'atmosphère contrôlée est réduit au minimum.

2.18. Dans les zones de production et de stockage, il est interdit de manger, de boire, de mâcher ou de fumer, ainsi que de garder de la nourriture, des boissons, du tabac ou des médicaments personnels. D'une façon générale, toute pratique non hygiénique est prohibée.

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

2.20. Le personnel est invité à utiliser les lave-mains à sa disposition.

### CHAPITRE III Locaux et Equipement *Principe*

Les locaux et le matériel affectés à la préparation des autovaccins à usage vétérinaire sont 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 tendent à minimiser les risques et à permettre un nettoyage et un entretien efficaces en vue d'éviter les contaminations croisées, le dépôt de poussières ou de saletés et, de façon générale, tout atteinte à la qualité des produits.

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

#### *Zones de production*

##### *Généralités*

3.1. Les locaux sont, de préférence, disposés selon l'ordre logique des opérations de préparation effectuées et selon les niveaux de propreté requise. Ils sont conçus, construits, équipés et entretenus correctement et en vue d'empêcher l'entrée d'insectes et d'autres animaux.

3.2. L'agencement de l'espace réservé à la production et au stockage au cours de la préparation permet de ranger de façon ordonnée et logique le matériel et les produits afin d'éliminer les risques de confusion, d'omission ou d'erreur et d'éviter les contaminations croisées.

3.3. Les locaux et les équipements sont nettoyés et, le cas échéant, désinfectés selon des procédures écrites détaillées.

3.4. Les réparations et l'entretien des équipements et des locaux ne présentent aucun risque pour la qualité des produits.

3.5. L'éclairage, la température, l'humidité et la ventilation sont appropriés et n'affectent pas les autovaccins à usage vétérinaire durant la préparation et leur stockage.

3.6. Lorsque des matières premières, des articles de conditionnement primaire, des produits intermédiaires sont directement en contact avec l'air ambiant, les surfaces intérieures (murs, plafond et sols) sont lisses, imperméables, exemptes de fissures ou de joints ouverts et ne libèrent pas de particules. Ces surfaces permettent un nettoyage et une désinfection aisés et efficaces.

3.7. En zone d'atmosphère contrôlée, les faux plafonds sont scellés pour éviter les contaminations provenant de l'espace supérieur.

Les canalisations, les appareils d'éclairage, les conduites de ventilation et autres équipements ne créent pas de recoins difficiles à nettoyer. Dans la mesure du possible, ils sont accessibles par l'extérieur de la zone de production pour en assurer l'entretien.

Les étagères, les placards et le matériel seront réduits au minimum. Les portes sont d'un modèle ne présentant pas d'anfractuosités difficiles à nettoyer.

3.8. Les éviers et les canalisations d'évacuation sont exclus de la zone de répartition aseptique de classe A/B. Dans les zones d'atmosphère contrôlée de classe C ou D, les évacuations au sol sont équipées de siphons ou de gardes d'eau pour éviter tout reflux et des systèmes anti-retour sont installés entre les machines ou les éviers et les canalisations.

3.9. La pesée des matières premières est effectuée dans une salle de pesée distincte et conçue à cet effet. Des dispositions spécifiques sont prises aux endroits où de la poussière est libérée (par exemple lors de l'échantillonnage, de la pesée des matières premières), pour éviter les contaminations croisées et faciliter le nettoyage.

Spécificités concernant les autovaccins en tant que produits immunologiques

3.10. Les locaux sont conçus de manière à contrôler à la fois les risques encourus par le produit et par l'environnement. Cet objectif peut être réalisé grâce à l'utilisation de locaux de confinement, de zones d'atmosphère contrôlée, de zones de confinement d'atmosphère contrôlée ou de zones contrôlées.

Ne constitue pas un risque, le personnel pénétrant dans un local confiné pour contrôler les cultures en récipients scellés dont la surface est décontaminée.

3.11. Le personnel et/ou le matériel et les substances entrent dans les zones d'atmosphère contrôlée par des sas réservés. Les zones d'atmosphère contrôlée sont maintenues à un niveau de propreté approprié et sont alimentées en air filtré sur des filtres d'efficacité correspondant au niveau de propreté requis.

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

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

b) une dépression par rapport aux locaux voisins ;

c) un traitement de l'air indépendant et, dans la mesure du possible, sans recyclage dans la zone. L'air de ces locaux est aspiré et rejeté au travers de filtres à haute efficacité vis-à-vis des particules de l'air (HEPA). Lorsque l'air est remis en circulation dans la même zone, il subit une filtration supplémentaire à l'aide de filtres HEPA. Lorsque l'air est recyclé d'une zone à une autre, il passe par deux filtres HEPA. Cette condition est normalement remplie en faisant passer l'air remis en circulation par des filtres HEPA de la zone. L'intégrité des filtres HEPA est contrôlée régulièrement et en cas de défaillance, des mesures appropriées sont prévues pour évacuer en toute sécurité l'air extrait.

d) des systèmes destinés à recueillir les effluents liquides, y compris les liquides de condensation contaminés provenant notamment des stérilisateurs, des biogénérateurs ;

Les déchets sont, selon les cas, désinfectés, stérilisés ou incinérés en conformité avec la réglementation en vigueur. Les filtres contaminés sont éliminés selon une méthode ne présentant pas de danger.

e) l'accès du personnel par des sas permettant de fractionner physiquement les différentes phases de l'habillage et de diminuer ainsi la contamination microbienne et particulaire des vêtements protecteurs. Ils sont équipés le cas échéant de lave-mains et de douches. Le gradient de pression de l'air est conçu pour qu'il n'y ait aucune circulation d'air entre la zone de travail et l'environnement extérieur, ni aucun risque de contamination des vêtements portés hors de la zone ;

f) un système de sas destiné au passage du matériel, aménagé de manière à éviter toute circulation d'air contaminé entre la zone de travail et l'environnement extérieur et tout risque de contamination du matériel dans le sas. La taille du sas permet une décontamination de surface correcte du matériel qui le traverse. Il convient de prendre en considération l'installation d'une minuterie sur le système de fermeture des portes des sas afin que le matériel y reste pendant un temps suffisant pour que la décontamination soit efficace ;

g) des sas, permettant d'introduire des articles stériles ou de retirer les déchets en toute sécurité.

3.13. Les sas de passage du matériel et les sas-vestiaires sont équipés de mécanismes de fermeture ou d'autres dispositifs qui empêchent que plusieurs portes soient ouvertes en même temps.

Les vestiaires reçoivent de l'air filtré répondant aux mêmes normes que l'air de la zone de travail et sont équipés d'un système d'aspiration qui produit une circulation d'air appropriée, indépendante de celle de la zone de travail.

En règle générale, les sas destinés au matériel sont ventilés de la même façon. Des sas non ventilés ou équipés seulement d'admission d'air peuvent néanmoins être admis :

– pour le matériel

– ou pour le personnel accédant aux salles de classe D ou C.

3.14. Les zones de production où sont manipulés des agents biologiques particulièrement résistants à la désinfection (par exemple les bactéries sporulées) sont exclusivement consacrées à cette activité jusqu'à ce que les agents biologiques aient été inactivés.

3.15. Les zones de production sont conçues de manière à permettre une désinfection efficace des surfaces et du matériel de travail entre les mêmes opérations (par exemple repiquages, ensemencements, récoltes) réalisées consécutivement pour des agents pathogènes différents utilisés dans des autovaccins à usage vétérinaire différents. Cette désinfection est conduite selon une méthode validée.

3.16. L'accès des zones de production est réservé au personnel autorisé. Des procédures écrites, claires et concises sont affichées d'une manière évidente.

*Zones de stockage*

3.17. Les zones de stockage sont de taille suffisante pour permettre un stockage ordonné des différentes catégories de produits : matières premières, articles de conditionnement, produits intermédiaires, vrac et finis, produits en quarantaine, libérés, refusés, retournés ou rappelés. Chaque zone est clairement identifiée.

3.18. Les zones de stockage sont conçues et adaptées en vue d'assurer de bonnes conditions de stockage. Elles sont propres, sèches et maintenues dans des limites acceptables de température. Les conditions spéciales requises (température, humidité) sont mesurées et contrôlées.

3.19. Les zones de réception et d'expédition sont protégées, conçues et équipées de façon à permettre, si nécessaire, le nettoyage des contenants avant leur stockage.

#### *Zones de contrôle de la qualité*

3.20. Le laboratoire de contrôle est de préférence séparé de la zone de production. Il est suffisamment spacieux pour permettre d'éviter les confusions et les contaminations croisées et pour assurer le stockage des échantillons et des dossiers.

3.21. Des locaux distincts peuvent s'avérer nécessaires pour protéger les appareils sensibles de toute pollution physique ou chimique (par exemple vibrations, interférences électriques, humidité, solvants).

3.22. Des précautions supplémentaires sont prises pour la manipulation des échantillons de produits biologiques.

#### *Zones annexes*

3.23. Les zones de repos et de restauration, les ateliers d'entretien sont isolés de la zone de production.

3.24. Les vestiaires et sanitaires sont facilement accessibles et adaptés au nombre d'utilisateurs. Les toilettes ne communiquent pas directement avec les zones de production ou de stockage.

#### *Matériel*

3.25. Le matériel utilisé est conçu de manière à répondre aux exigences particulières relatives à la préparation de chaque produit. Le matériel de production ne présente aucun risque pour les produits. Les surfaces en contact avec les produits ne réagissent pas avec ceux-ci, ne les adsorbent pas, ne libèrent pas d'impuretés dans la mesure où la qualité pourrait en être affectée.

Avant d'être mis en service, il est qualifié puis entretenu régulièrement.

3.26. L'ensemble du matériel, y compris les stérilisateurs, les systèmes de conditionnement et de filtration de l'air, les filtres événets et les filtres à gaz, les systèmes de traitement, de production, de stockage et de distribution de l'eau, est validé et entretenu de façon planifiée. Sa réutilisation après entretien ou validation est approuvée.

3.27. Le matériel de production est conçu de façon à permettre un nettoyage facile et minutieux. Il est nettoyé selon des procédures écrites et détaillées. Il est rangé, le cas échéant, dans un endroit propre et sec.

3.28. Certains appareils sont équipés de systèmes d'enregistrement et si nécessaire d'alarme, comme par exemple les étuves, les incubateurs, les congélateurs servant à la conservation des souches.

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

3.29. Le matériel défectueux est retiré des zones de production et de contrôle ou tout au moins correctement étiqueté en tant que tel.

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

3.31. Les tuyaux et les robinets inamovibles sont clairement étiquetés pour indiquer leur contenu et, le cas échéant, le sens de circulation du fluide.

### **CHAPITRE IV**

#### **Production**

##### *Principe*

Les opérations de production répondent aux principes de bonnes pratiques de préparation en vue d'obtenir des produits de la qualité requise et correspondant au dossier déposé en application de l'article R. 5141-130 du code de la santé publique.

Les agents pathogènes utilisés pour la préparation d'autovaccins à usage vétérinaire ne sont, par définition, ni des agents exotiques ni des organismes génétiquement modifiés auxquels s'appliquent d'autres contraintes législatives et réglementaires.

Etant donné l'importante variété de produits, le nombre d'étapes que comporte la préparation d'autovaccins à usage vétérinaire, à l'instar de la fabrication des autres médicaments vétérinaires immunologiques, et la nature des processus biologiques concernés, il convient de respecter extrêmement soigneusement les procédures opérationnelles validées, les contrôles en cours de préparation et de maintenir toutes les étapes de la production sous surveillance constante.

Des mesures à caractère technique ou organisationnel sont prises pour éviter les contaminations croisées et les substitutions. Des moyens suffisants et adaptés sont disponibles pour effectuer les contrôles en cours de préparation. Toute préparation nouvelle ou modification importante est validée. Les phases critiques des procédés de préparation sont périodiquement revalidées.

La désinfection et l'élimination des déchets et des effluents revêtent une importance particulière et sont parfaitement maîtrisées et validées.

#### Généralités

- 4.1. L'accès aux zones de préparation est limité aux personnes autorisées.
- 4.2. Toutes les manipulations de produits, de la réception à la délivrance, sont effectuées conformément à des procédures ou des instructions écrites et si nécessaire, enregistrées.
- 4.3. A chaque réception, la conformité du bon de fourniture à la commande et l'intégrité des récipients sont contrôlées. Les récipients sont nettoyés et étiquetés si nécessaire.
- 4.4. Les produits réceptionnés et les produits finis sont mis en quarantaine, physiquement ou administrativement, dès réception ou production et jusqu'à leur libération en vue de leur usage ou de leur cession au prescripteur.
- 4.5. Tous les produits, y compris intermédiaires, sont stockés dans les conditions appropriées établies par la personne qualifiée, de façon ordonnée et permettant une rotation des stocks. Les températures et conditions de stockage sont précisées.
- 4.6. Pour les opérations de production qui le justifient, les rendements sont contrôlés afin de s'assurer qu'il n'y a pas d'écart supérieur aux limites acceptables. Le cas échéant, des investigations sont conduites avant la libération du lot.
- 4.7. Des produits différents ne peuvent faire l'objet d'opérations simultanées ou consécutives dans un même local, que s'il n'y a aucun risque de mélange ou de contamination.
- 4.8. A chaque étape de la production, les produits sont protégés de toute contamination. Lorsque des substances ou des produits secs sont utilisés, des précautions particulières sont prises en vue d'éviter la production et la dissémination des poussières.
- 4.9. Après le dernier processus de nettoyage, les accessoires, les récipients et le matériel sont manipulés de façon à ne pas être recontaminés. Lorsque des pièces détachées et des outils sont conservés dans une zone de production, ils sont rangés dans des locaux ou armoires réservés à cet effet.
- 4.10. L'intervalle de temps entre le lavage, le séchage et la stérilisation des accessoires, des récipients et du matériel, ainsi qu'entre la stérilisation et l'utilisation, est le plus court possible. Une durée limite est fixée en fonction des conditions de stockage.
- 4.11. A tout moment de la production, tous les produits, les récipients contenant des cultures ou du vrac, le matériel le plus important sont identifiés par tout moyen en indiquant le nom du produit préparé et le numéro de lot. Le stade de production est également mentionné.
- 4.12. La bonne exécution des connexions entre les conduites et les autres appareils utilisés pour transporter certains produits d'une zone à l'autre est contrôlée.
- 4.13. Tout écart par rapport aux instructions ou aux procédures est évité. En cas d'écart, celui-ci est enregistré et éventuellement fait l'objet d'une dérogation écrite par une personne compétente. Le responsable du contrôle de la qualité est impliqué.
- 4.14. Les installations de traitement d'eau, ainsi que l'eau en amont et en aval de celles-ci, sont régulièrement contrôlées. Les résultats des contrôles et de toutes les mesures prises sont consignés et conservés.
- 4.15. Dans les zones d'atmosphère contrôlée, les activités et les mouvements sont limités pour éviter la dispersion de particules et d'organismes.

#### Principes opérationnels

##### Maîtrise de l'environnement

- 4.16. Les agents biologiques vivants sont manipulés dans des zones de confinement. Le degré de confinement est adapté à la pathogénicité des micro-organismes.  
Les agents biologiques inactivés et les milieux stérilisés sont manipulés dans des zones à atmosphère contrôlée.
- 4.17. La préparation aseptique d'autovaccins à usage vétérinaire stériles est effectuée dans des zones d'atmosphère contrôlée classées définies en annexe 1.
- 4.18. Les opérations aseptiques sont également régulièrement surveillées au plan microbiologique par des méthodes utilisant des boîtes de Pétri, des échantillons volumétriques d'air, des contrôles de surfaces et du personnel. Les résultats sont conformes aux spécifications microbiologiques définies en annexe 1.
- 4.19. Des seuils d'alerte et d'action appropriés et des mesures correctives sont définis pour les résultats de la surveillance particulière et microbiologique.

- 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.
- 4.20. Pendant la préparation, une alimentation en air filtré maintient en toutes circonstances la différence souhaitée entre zones voisines et balaie efficacement la zone. Les écarts de pression entre pièces adjacentes relevant de classes différentes sont de 10 à 15 pascals (valeur guide). Les zones entre lesquelles il est important de maintenir une différence de pression sont équipées d'un indicateur de gradient de pression et ce gradient est régulièrement relevé par tout moyen approprié.

L'alimentation en air est munie d'un système d'alarme détectant toute déficience.

Il est démontré que le schéma aéraulique ne présente pas de risque de contamination.

4.21. Si d'autres opérations au cours desquelles des agents biologiques vivants sont manipulés (contrôle de la qualité, service de recherche et développement, activités de diagnostic qui présentent un risque d'introduction d'organismes fortement pathogènes, etc.) sont effectuées dans le bâtiment où a lieu la production, il convient de prendre les mesures de confinement et d'isolement appropriées.

4.22. Les opérations de production susceptibles d'être source de contamination sont effectuées dans des zones séparées.

4.23. La production d'agents biologiques peut avoir lieu dans des zones à atmosphère contrôlée à condition d'être effectuée à l'intérieur d'un dispositif entièrement fermé et stérilisé par la chaleur. Tous les raccordements sont également stérilisés par la chaleur après avoir été mis en place et avant d'être démontés. A condition qu'ils soient peu nombreux, qu'une technique aseptique appropriée soit utilisée et qu'il n'y ait pas de risque de fuite, les raccordements peuvent être réalisés sous flux laminaire. Les paramètres suivis pour la stérilisation précédant le démontage des raccords sont validés pour les organismes utilisés.

Différents produits peuvent être placés dans différents bio-générateurs installés dans la même zone, à condition que toutes les précautions soient prises afin d'éviter les contaminations croisées.

4.24. Les installations de traitement et de distribution de l'eau sont conçues, construites et entretenues en vue d'assurer de façon fiable une production d'eau de qualité appropriée. Elles ne sont pas utilisées au-delà de leur capacité nominale. L'eau de constitution destinée aux préparations injectables est, le cas échéant, produite, stockée et distribuée de façon à inhiber la croissance de micro-organismes.

#### Prévention des contaminations croisées et des erreurs de substitution

4.25. La contamination d'une matière première ou d'un produit par un autre produit est évitée. Des mesures techniques et/ou une organisation appropriée permettent de limiter la contamination croisée, comme par exemple :

- a) L'utilisation de « systèmes clos » de préparation assurant un confinement primaire satisfaisant de l'agent biologique et pouvant être décontaminé ou stérilisé efficacement ;
- b) La production dans des zones séparées pour les préparations de bactéries vivantes ou un travail par campagnes (séparation dans le temps) suivies d'un nettoyage approprié ;
- c) Le stockage des différents lots de semence de manière à éviter les confusions ou les contaminations croisées ;
- d) L'installation de sas et de systèmes d'extraction d'air ;
- e) L'amélioration du traitement de l'air en circulation ;
- f) Le port de vêtements protecteurs spécifiques dans les zones à haut risque de contamination croisée ;
- g) L'utilisation de procédures de nettoyage et de décontamination d'efficacité connue ;
- h) La vérification de l'absence de résidus et l'usage d'un étiquetage adapté renseignant sur le statut du matériel vis-à-vis du nettoyage ;
- i) La prévention ou la limitation de la formation de gouttelettes et de mousse au cours des procédés de production.

4.26. Lorsqu'un produit est renversé accidentellement, il y a lieu de prendre des mesures rapides qui garantissent la sécurité, en particulier lorsqu'il s'agit d'agents pathogènes vivants. Il convient de disposer de mesures de décontamination validées pour chaque organisme.

4.27. Les opérations qui comportent le transfert de substances telles que des milieux stériles, des cultures ou des produits sont, si possible, effectuées à l'intérieur de systèmes fermés préstérilisés. Si ce n'est pas possible, ces opérations sont effectuées à des postes de travail sous flux d'air laminaire. Les systèmes et dispositifs de raccordement sont stérilisés après leur mise en place avant la circulation des produits et à nouveau avant d'être déconnectés.

4.28. A chaque étape, l'addition de milieux ou de cultures dans les contenants est effectuée dans des conditions soigneusement contrôlées afin d'éviter toute contamination.

4.29. Le matériel, la verrerie, les surfaces externes des récipients qui contiennent le produit, sont désinfectés selon une méthode validée avant de sortir d'une zone de confinement.

Seuls les documents absolument nécessaires à la conduite des opérations dans le respect des B.P.P. sont introduits dans la zone. S'il apparaît qu'ils ont été contaminés, ils sont désinfectés systématiquement de façon appropriée.

4.30. Les déchets solides et liquides, comme les flacons de culture à usage unique, les cultures et les agents biologiques indésirables sont stérilisés ou désinfectés avant de sortir de la zone de confinement. Toutefois, d'autres solutions comme l'usage de récipients scellés ou l'évacuation au moyen de tuyauteries peuvent être utilisées pour une stérilisation à l'extérieur de la zone de confinement.

4.31. Les accessoires, les récipients, le matériel et tout autre article nécessaire en zone d'atmosphère contrôlée lors de préparations aseptiques sont stérilisés et introduits dans la zone par un sas permettant une décontamination extérieure. Les gaz non combustibles passent au travers d'un filtre antimicrobien.

4.32. Une procédure de nettoyage et de désinfection des étuves d'incubation est mise en place.

4.33. A l'exception des opérations de mélange et de répartition consécutives (ou lors de l'utilisation de dispositifs de préparation totalement fermés), il ne faut manipuler qu'un seul agent biologique vivant ou un lot de semence, à un moment donné, à l'intérieur d'une salle de production et sous une hotte de classe A. Les espaces de travail sous hotte sont correctement désinfectés entre deux manipulations d'agents biologiques vivants différents ainsi que les salles de production en fin d'une série d'opérations de préparation comme le repiquage.

4.34. Il ne faut pas ouvrir les récipients contenant un produit inactivé dans des zones où se trouvent des agents biologiques vivants. Tout traitement ultérieur des produits inactivés a lieu dans des zones de travail d'atmosphère contrôlée de classe A, ou sous un poste de travail de classe A dans un local de classe B, ou dans une enceinte fermée réservée aux produits inactivés.

4.35. Les mesures prises pour prévenir les contaminations croisées ainsi que leur efficacité sont contrôlées périodiquement selon des procédures prévues.

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

4.37. Le matériel est stérilisé d'une manière appropriée avant l'emploi, de préférence à l'aide de vapeur pressurisée. Si la nature du matériel empêche d'utiliser une méthode de stérilisation à la vapeur, d'autres méthodes peuvent être acceptables.

Le matériel utilisé pour des étapes de purification, de séparation ou de concentration est stérilisé ou désinfecté, au moins entre les manipulations de différents produits.

Il convient de connaître les conséquences des méthodes de stérilisation sur le fonctionnement du matériel dans le but de déterminer la durée de vie de ce dernier.

4.38. Le matériel est conçu pour éviter tout mélange entre les différents organismes et produits. Les canalisations, les vannes et les filtres sont identifiés selon leur fonction.

Les récipients infectés et non infectés, de même que d'une manière générale les différents organismes, sont placés dans des incubateurs différents. L'usage d'un même incubateur pour différents types d'organismes ne se conçoit qu'en présence de mesures adéquates de fermeture, de décontamination de surface et de ségrégation des récipients.

Le matériel destiné au stockage d'agents ou de produits biologiques est conçu ou utilisé de manière à éviter toute possibilité de mélange. Les lots de semences sont stockés dans des appareils spécifiques et étanches.

Tous les articles stockés sont étiquetés d'une manière claire et sans ambiguïté. Les récipients de culture sont étiquetés individuellement.

#### *Validation*

4.39. Les BPP sont confortées par des validations d'équipements, de procédés notamment de stérilisation, de nettoyage. Les validations sont menées conformément à des procédures définies. Les résultats et les conclusions sont consignés.

4.40. Lors de l'adoption d'une nouvelle formule ou d'une nouvelle méthode de préparation, il convient de démontrer que le processus choisi, avec les produits et le matériel prévus, donne systématiquement un produit de la qualité requise.

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

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

4.43. La validation du procédé de préparation des autovaccins à usage vétérinaire nécessite l'utilisation d'un milieu de culture simulant le procédé adopté. Le test de simulation se rapproche le plus possible du procédé de préparation et en comprend toutes les étapes critiques. Cette simulation est répétée à intervalles définis et après toute modification importante de l'équipement et du procédé. Pour les préparations des autovaccins à usage vétérinaire, qui sont des petits lots, le nombre d'unités mis en jeu est au moins égal au nombre d'unités composant généralement un lot. Le taux de contamination est toujours nul.

#### *Prélèvements, matières premières et articles de conditionnement*

4.44. Des spécifications écrites précisent les caractères appropriés auxquels satisfont les prélèvements ou les souches reçues isolées des prélèvements, les matières premières et les articles de conditionnement. Ces spécifications contiennent, en ce qui concerne les matières premières et les articles de conditionnement, tous les détails concernant le fournisseur, la méthode de fabrication ainsi que les contrôles auxquels ils sont soumis dont les contrôles microbiologiques. L'origine géographique et l'espèce animale dont proviennent les matières premières sont connues.

Pour les agents pathogènes, le prélèvement est assuré par le vétérinaire prescripteur. Le prélèvement est transmis directement à l'établissement de préparation des autovaccins à usage vétérinaire en respectant des conditions de transport garantissant la viabilité des agents pathogènes et dans le respect des règles de transport des produits biologiques pour éviter tout risque de contamination et de pollution.

Le vétérinaire peut avoir recours à un laboratoire d'analyses qui assure l'isolement et l'identification de la souche, préalablement à sa transmission à l'établissement de préparation des auto-vaccins à usage vétérinaire, en vue de la préparation de l'autovaccin. Les opérations conduites par cet intermédiaire permettent de conserver tous les éléments de traçabilité indispensables pour éviter toute erreur (date du prélèvement, coordonnées de l'élevage et le cas échéant identification du ou des animaux, coordonnées du vétérinaire prescripteur, date des analyses et de la transmission des échantillons, résultats des analyses).

Les modalités de réception, stockage et prise en charge de ces prélèvements ou des souches préalablement isolées suivent des procédures ou des instructions approuvées et respectent les règles d'hygiènes et de sécurité.

L'établissement de préparation des auto-vaccins à usage vétérinaire assure, préalablement à toute mise en culture, la caractérisation de la souche pathogène isolée selon des procédures adaptées.

4.45. Les matières premières et articles de conditionnement ne sont achetés qu'auprès de fournisseurs agréés, cités dans les spécifications correspondantes. Lors du choix d'une matière première, le système d'assurance de la qualité du fournisseur fait l'objet d'une attention particulière. La performance du système d'assurance de la qualité détermine la nature et l'importance des contrôles documentaires (certificats d'analyses notamment) et des analyses requises pour le contrôle de la qualité.

Il est également utile que tous les aspects de la production et du contrôle, y compris la manutention, l'étiquetage, les exigences de conditionnement ainsi que les procédures de réclamation et de refus, soient définis avec le producteur ou le fournisseur.

4.46. Chaque livraison ou chaque lot reçoit un numéro de référence particulier ou tout autre moyen d'identification.

Lorsqu'une livraison est constituée de différents lots, ceux-ci sont considérés séparément pour l'échantillonnage, l'analyse et l'acceptation.

4.47. A chaque livraison, l'intégrité et la fermeture des emballages ou des récipients sont contrôlées ainsi que la correspondance entre le bon de livraison et les produits reçus.

4.48. Une procédure ou des dispositions appropriées donnent toutes les garanties concernant l'identité de la matière première de chaque contenant. Les récipients dans lesquels des échantillons ont été prélevés sont identifiés.

4.49. Les matières premières stockées sont correctement étiquetées. Cet étiquetage mentionne :

- le nom utilisé dans l'établissement pour le produit et, le cas échéant, le code interne ;
- le numéro de lot attribué à la réception ;
- le statut du contenu (par exemple : en quarantaine, en cours d'analyse, accepté, refusé) ;
- le cas échéant, la date de péremption ou une date après laquelle un nouveau contrôle s'impose.

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

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

4.51. Les matières premières ne peuvent être délivrées que selon une procédure écrite, en vue de garantir que leurs pesées ou mesures avec précision, dans des récipients propres correctement étiquetés, ont été effectuées.

4.52. La nature de chaque substance délivrée ainsi que son poids ou son volume sont vérifiés indépendamment avant mise en œuvre et la vérification notée.

4.53. Les produits délivrés en vue de la production de lots sont rassemblés et étiquetés de façon visible, sauf exception justifiée et tracée.

4.54. Pour la stérilisation des matières premières, la préférence est donnée à une méthode de traitement par la chaleur. D'autres méthodes validées, comme l'irradiation, peuvent le cas échéant être utilisées.

#### *Milieux*

4.55. L'aptitude d'un milieu à permettre la croissance désirée est validée à l'avance d'une manière appropriée.

4.56. Les milieux sont, de préférence, stérilisés sur place ou en ligne. La méthode utilisée consiste, sauf impossibilité, en un traitement par la chaleur. Les gaz, les milieux, les acides, les bases, les agents anti-mousse et les autres produits introduits dans les biogénérateurs stériles sont eux-mêmes stériles.

#### *Lots de semence*

4.57. 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 cryodesséchée est conservé à une température reconnue pour assurer sa stabilité.

Un lot de semence de travail est préparé à partir du lot de semence primaire en vue de la production en routine. Les lots de semence de travail sont répartis en récipients et conservés de la même manière que celle décrite pour les lots de semence primaires.

4.58. Afin d'éviter la dérive de certaines propriétés à la suite de la multiplication des sous-cultures, la production des auto-vaccins à usage vétérinaire à partir de cultures d'agents pathogènes repose sur un système de lots de semence.

Le nombre de générations (doublements, passages) qui sépare le lot de semence de travail du produit final est limité et conforme au dossier déposé pour l'obtention de l'autorisation de préparation des autovaccins à usage vétérinaire. Il n'est pas supérieur à cinq pour les autovaccins bactériens.

L'origine du lot de semence primaire et l'historique des passages au lot de semence de travail et au produit final sont enregistrés.

4.59. Les lots de semence sont caractérisés d'une manière adéquate et la présence d'agents contaminants est recherchée. Des critères d'acceptation sont établis pour tout nouveau lot de semence. Les lots de semence sont constitués, stockés et utilisés de manière à minimiser les risques de contamination et d'altération.

4.60. La constitution d'un lot de semence est effectuée dans un environnement approprié dans le but de protéger le lot de semence, le personnel qui le manipule ainsi que l'environnement extérieur.

4.61. L'origine, la forme et les conditions de stockage du matériel de semence font l'objet d'une description complète. Il convient de prouver la stabilité et la reprise d'activité des semences. Les conditions de stockage sont contrôlées d'une manière appropriée. Un inventaire qui tient compte de chaque récipient est conservé.

#### *Opérations de production*

##### **Produits intermédiaires et vrac**

4.62. Avant de commencer toute opération de préparation, il convient de s'assurer de la propreté de la zone de travail et du matériel ; toutes les matières premières, les produits, les résidus de préparation antérieure sont éliminés.

4.63. Les contrôles en cours de production et les contrôles de l'environnement qui s'imposent sont effectués et enregistrés.

4.64. Les produits sont inactivés par addition d'un agent inactivant suivie d'une agitation suffisante afin de mouiller toutes les surfaces intérieures avec le mélange final constitué par la culture et par l'agent inactivant.

4.65. La répartition est effectuée le plus rapidement possible après la production. Les récipients contenant le produit vrac avant répartition sont fermés hermétiquement, étiquetés d'une manière appropriée et stockés dans des conditions de températures spécifiées. Un système assure l'intégrité et la fermeture des récipients après la répartition.

4.66. Les produits qui ont subi un traitement inhabituel ne sont réintroduits dans le processus qu'après autorisation de la part du responsable habilité après contrôle particulier et enquête faisant l'objet d'un compte rendu.

##### **Conditionnement**

4.67. Lors du conditionnement, une attention particulière est portée à la limitation des risques de contamination croisée, de mélange ou de substitution. Des produits d'apparence semblable ne sont pas conditionnés à proximité les uns des autres sauf s'il existe entre eux une séparation matérielle.

4.68. 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 le matériel sont propres et débarrassés de tout produit, élément ou document précédemment utilisé et devenu inutile. Cette vérification du « vide de ligne » est effectuée suivant une instruction appropriée.

4.69. La quantité, l'identité et la conformité aux instructions de conditionnement de tous les produits et articles de conditionnement sont recontrôlés au début de l'opération de conditionnement.

4.70. Les articles de conditionnement primaire sont propres et stériles. Avant la répartition, il faut veiller à l'absence ou à l'enlèvement de tout contaminant inerte tel que les fragments de verre ou les particules métalliques.

4.71. L'étiquetage est effectué aussi rapidement que possible après le remplissage et la fermeture.

4.72. Le déroulement correct de toute opération d'impression, du numéro de lot ou de la date de péremption par exemple, effectuée séparément ou au cours du conditionnement, est vérifié et la vérification est notée.

4.73. Les contrôles lors du conditionnement permettent de vérifier :

- 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 et la netteté des surimpressions ;
- e) Le fonctionnement correct de tout lecteur de code électronique, compteur d'étiquette ou dispositif semblable.

4.74. A la fin d'une opération de conditionnement, tout article non utilisé et portant le numéro de lot est détruit et la destruction est enregistrée.

##### **Produits finis**

4.75. Les produits finis sont maintenus en quarantaine jusqu'à la libération définitive du lot dans les conditions établies par la personne qualifiée.

4.76. L'examen des produits finis et les documents nécessaires pour la libération du produit destiné à la vente sont décrits au chapitre 5 relatif au contrôle de la qualité.

#### Produits refusés et retournés

4.77. Les matières premières et articles de conditionnement refusés en portent clairement l'indication et sont stockés séparément. Ils sont soit retournés au fournisseur, soit, le cas échéant, soumis à retraitement, soit détruits. Quelle que soit l'action entreprise, elle est approuvée et fait l'objet d'un compte rendu.

Les prélevements jugés inexploitables font l'objet d'un enregistrement spécifique.

4.78. Les autovaccins à usage vétérinaire ayant fait l'objet d'un retour sont détruits.

#### Stérilisation – inactivation

4.79. Toutes les méthodes de stérilisation ou d'inactivation sont validées. La stérilisation par la chaleur est la méthode de choix. Dans tous les cas, le procédé est conforme au dossier d'autorisation de préparation déposé.

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

4.81. Pour qu'une stérilisation soit correcte, la totalité des produits est soumise au traitement requis. La conception du procédé garantit une bonne exposition au traitement. Des schémas des chargements validés sont établis pour chaque méthode de stérilisation.

4.82. Les indicateurs biologiques sont considérés comme un moyen supplémentaire de contrôler la stérilisation. Ils sont stockés et utilisés conformément aux instructions de la personne qualifiée. Leur qualité est vérifiée.

4.83. La distinction entre les produits déjà stérilisés et ceux qui doivent l'être est assurée. Chaque dispositif de transport de produits ou d'accessoires est étiqueté de façon claire avec le nom du produit, son numéro de lot et l'indication de sa stérilisation. Les bandes pour autoclave indiquent si un lot a été soumis à un processus de stérilisation, mais ne garantissent pas sa stérilité.

4.84. Les résultats de chaque cycle de stérilisation sont conservés. Les diagrammes indiquent le temps et la température avec une échelle adaptée. La position des sondes permettant l'enregistrement et/ou le contrôle de la température est déterminée au cours de la validation.

Les enregistrements sont analysés conformes au cycle de référence visés par le responsable concerné et conservés dans le dossier de lot.

#### Désinfection

4.85. La désinfection des zones d'atmosphère contrôlée est particulièrement importante. Les zones sont nettoyées de façon approfondie, conformément à un programme écrit. Lorsque l'on emploie des désinfectants, 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.

4.86. Les canalisations de l'eau pour préparation injectable ou purifiée et, lorsque cela s'avère nécessaire, les autres conduites d'eau sont désinfectées périodiquement conformément à des procédures écrites. Celles-ci précisent les seuils d'alerte et d'action en matière de contamination microbienne, les fréquences des contrôles ainsi que les mesures à prendre.

4.87. La contamination microbiologique des désinfectants et des détergents est régulièrement contrôlée. Leurs dilutions sont conservées dans des récipients nettoyés au préalable et ne peuvent être stockées pour une durée déterminée que si elles ont été stérilisées. Les désinfectants et détergents utilisés dans des zones de classe A ou B sont stériles.

### CHAPITRE V

#### Contrôle de la qualité

##### Principe

Toute personne, entreprise ou organisme préparant des autovaccins à usage vétérinaire dispose d'un service de contrôle de la qualité, placé sous l'autorité d'une personne indépendante et qualifiée. L'indépendance du contrôle de la qualité par rapport à la production est un élément fondamental de son bon fonctionnement.

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 d'acceptation et de libération qui garantissent que les essais nécessaires et appropriés ont bien été effectués, que les matières premières et les articles de conditionnement ne sont pas acceptés pour la préparation, ni les produits finis libérés en vue de leur vente, avant que leur qualité n'ait été jugée satisfaisante. Le contrôle de la qualité ne se limite donc pas aux activités de laboratoire, mais participe à toutes les décisions qui peuvent concerter la qualité du produit.

Le recours à des laboratoires extérieurs ne peut s'effectuer que dans les conditions prévues au chapitre 7 relatif aux analyses en sous-traitance.

#### *Généralités*

5.1. Le service de contrôle de la qualité comprend un laboratoire de contrôle. Des moyens suffisants en personnel correctement formé lui sont fournis, afin de garantir la mise en œuvre efficace et fiable de toutes les dispositions prises.

5.2. Le personnel du contrôle de la qualité a accès aux zones de production pour prélever les échantillons et mener les enquêtes nécessaires.

5.3. Des procédures approuvées sont disponibles pour l'échantillonnage, le contrôle et l'analyse des matières premières, des articles de conditionnement, des produits intermédiaires, vrac et finis et pour la surveillance des paramètres de l'environnement.

5.4. Des échantillons des matières premières, des articles de conditionnement, des produits intermédiaires, vrac et finis sont prélevés, selon des méthodes approuvées.

5.5. Les méthodes de contrôle sont validées.

5.6. Des relevés sont établis manuellement et/ou 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.

5.7. Les produits finis contiennent les agents biologiques et les substances prévues dans la formule qualitative et quantitative du dossier déposé. Ils ont la stérilité et la pureté requise. Ils sont contenus dans un emballage correct et sont dûment étiquetés.

5.8. 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.

5.9. L'évaluation du produit en vue de sa libération avant cession comporte un examen et une revue critique des documents de préparation, ainsi qu'une estimation concernant les déviations par rapport aux procédures établies.

5.10. Aucun lot n'est libéré sans que la personne qualifiée n'ait certifié qu'il répond aux exigences du dossier technique déposé.

5.11. Des échantillons de référence des matières premières et des produits sont conservés en quantité suffisante pour permettre un contrôle ultérieur si nécessaire. Le produit fini est conservé dans son emballage final.

5.12. Le service du contrôle de la qualité gère l'échantillothèque, le contrôle de la stabilité des produits. Il participe aux enquêtes effectuées à la suite de plaintes concernant la qualité des produits.

#### *Bonnes pratiques de laboratoire de contrôle de la qualité*

5.13. Le personnel, les locaux et équipements des laboratoires de contrôle de la qualité satisfont aux critères détaillés aux chapitres 2 et 3.

5.14. Le personnel, les locaux et le matériel sont adaptés aux tâches imposées par la nature et l'importance des préparations. Le recours à des laboratoires extérieurs est indiqué sur les bulletins d'analyse du contrôle de la qualité.

5.15. Les documents utilisés dans les laboratoires du contrôle de la qualité suivent les principes énoncés au chapitre 6. Ce service dispose des documents suivants :

- les spécifications ;
- les procédures d'échantillonnage et de contrôle ;
- les enregistrements (documents de travail et/ou cahiers de laboratoire) ;
- les rapports d'analyse et/ou les certificats d'analyse ;
- les données concernant la surveillance de l'environnement ;
- les résultats des validations des méthodes de contrôle ;
- les procédures et les enregistrements concernant l'étalonnage des instruments et la maintenance du matériel.

5.16. Une surveillance continue des données au cours d'un procédé de production, par exemple la surveillance des paramètres physiques au cours de la fermentation, peut être utile et prévue dans les dossiers de demande d'autorisation de préparation.

5.17. Tout document du contrôle de la qualité concernant un lot est conservé un an après la date de péremption du lot et au moins cinq ans après sa libération.

5.18. Il est conseillé de conserver certaines données comme 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.

5.19. Outre les informations faisant partie du dossier de préparation de lot, les autres données originales comme les cahiers de laboratoire et les enregistrements sont conservés et peuvent être retrouvés rapidement.

### Echantillonnage

5.20. Le prélèvement d'échantillons est effectué selon des procédures écrites et approuvées précisant :

- la méthode d'échantillonnage ;
- le matériel à utiliser ;
- la quantité à prélever ;
- les instructions pour toute division de l'échantillon ;
- le type et la nature du récipient à utiliser ;
- l'identification des récipients à partir desquels des échantillons ont été prélevés ;
- toute précaution particulière à observer, notamment lors de l'échantillonnage de produits stériles ou non inactivés ;
- les conditions de stockage ;
- les instructions de nettoyage et de stockage du matériel d'échantillonnage.

5.21. Les échantillons qui serviront éventuellement de référence sont représentatifs du lot. D'autres échantillons peuvent être également prélevés pour surveiller les étapes délicates d'une production (par exemple : le début ou la fin d'un processus de préparation, de répartition).

5.22. 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.

5.23. Les récipients contenant des échantillons portent une étiquette mentionnant le contenu, le numéro de lot, la date de l'échantillonnage et les contenants dans lesquels les échantillons ont été prélevés.

5.24. Sauf dérogation particulière accordée par l'autorité administrative, les échantillons de référence de chaque lot de produit fini sont conservés pendant un an après la date de péremption, dans leur conditionnement définitif et selon les conditions recommandées.

Les échantillons de matières premières (sauf les solvants, les gaz et l'eau) sont conservés au moins deux ans, si leur stabilité le permet.

Ces échantillons sont conservés en quantité suffisante pour effectuer au moins une analyse complète.

### Contrôle

5.25. Les contrôles en cours de production peuvent se faire dans la zone de production s'ils n'introduisent pas de risque pour les autovaccins à usage vétérinaire.

5.26. Tous les contrôles décrits dans le dossier technique de demande d'autorisation de préparation d'autovaccins à usage vétérinaire, sont effectués conformément aux méthodes approuvées.

5.27. Les contrôles effectués sont enregistrés et les enregistrements comprennent au moins les données suivantes :

- a) Le nom du produit et, le cas échéant, son dosage ;
- b) Le numéro de lot et, le cas échéant, 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.

5.28. Les résultats sont vérifiés en vue de s'assurer de leur cohérence. Tout calcul est soigneusement vérifié.

5.29. Comme pour les autres médicaments immunologiques, les contrôles effectués au cours de la préparation jouent un rôle particulièrement important pour garantir l'uniformité de la qualité des autovaccins à usage vétérinaire. Ces contrôles qui sont fondamentaux pour la qualité mais ne peuvent être effectués sur le produit fini (par exemple l'inactivation bactérienne), interviennent à un stade approprié de la production.

5.30. Tous les contrôles en cours de préparation, y compris ceux qui sont effectués en zone de production par du personnel de production, sont réalisés selon des méthodes approuvées par le contrôle de la qualité. Les résultats font l'objet de comptes rendus.

5.31. Une attention particulière est portée à la qualité de la verrerie graduée, des réactifs, des solutions titrées, des étalons et des milieux de culture. Leur préparation se fait selon des procédures écrites.

5.32. Les produits ou solutions de réactifs préparés en vue d'un usage prolongé portent la date de préparation et la signature de celui qui les a réalisés. La date de péremption des réactifs instables et des milieux de culture est 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 sont indiqués.

5.33. Lorsque cela s'avère nécessaire, la date de réception des produits utilisés pour les analyses (par exemple : les réactifs et les substances de référence) est indiquée sur le récipient. Les instructions pour leur utilisation et leur conservation sont respectées. Dans certains cas, il peut s'avérer nécessaire d'effectuer une identification et/ou d'autres contrôles des réactifs avant leur emploi.

5.34. L'essai de stérilité appliqué au produit fini est considéré comme le dernier d'une série de contrôles permettant de garantir la stérilité. L'essai est validé pour le(s) autovaccin(s) concerné(s) et est conforme aux exigences de la pharmacopée.

## CHAPITRE VI

### Documents

#### Principe

De bons documents sont essentiels au système d'assurance de la qualité. Des écrits clairs évitent les erreurs et permettent de retracer l'historique d'un lot. Tout producteur d'autovaccins à usage vétérinaire dispose d'un système de documentation comportant les spécifications, les formules de préparation, les instructions de préparation et de conditionnement, les procédures, et les relevés, comptes rendus et enregistrements couvrant les différentes opérations de préparation qu'il effectue.

Ces documents sont disponibles, ne contiennent pas d'erreur et sont tenus à jour.

Les documents relatifs à un lot sont conservés au moins un an après la date de péremption du lot et au moins cinq ans après sa libération.

Lorsque l'usage de documents écrits est remplacé par des systèmes de traitement électronique, photographique ou autres, le système adopté est validé pour assurer que les données peuvent être correctement conservées pendant la période envisagée. Ces données peuvent être facilement restituées et sont protégées contre toute perte ou altération par des moyens adaptés (par exemple : duplication sur un autre support).

#### Généralités

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

Les instructions de préparation et de conditionnement indiquent toutes les matières premières et articles de conditionnement utilisés et décrivent toutes les opérations de production et de conditionnement.

Les procédures donnent les indications nécessaires à la réalisation de certaines opérations comme l'utilisation des équipements, le nettoyage, le choix et le port des tenues vestimentaires, les contrôles de l'environnement, l'échantillonnage, les analyses.

Les relevés, comptes rendus ou enregistrements retracent l'historique de chaque lot ainsi que les autres éléments influençant la qualité du produit final. Les relevés, comptes rendus ou enregistrements concernant la préparation du produit sont réunis dans le dossier de lot.

6.2. Les documents sont soigneusement conçus, préparés, revus et distribués. Ils correspondent aux spécifications des dossiers de préparation déposés.

6.3. Les documents sont approuvés, signés et datés par la personne qualifiée.

6.4. Les documents ne peuvent être ambigus : le titre, la nature et l'objet sont clairement indiqués. Ils sont présentés de façon ordonnée et sont faciles à vérifier. Ils sont clairs et lisibles. Le système de reproduction des documents de travail à partir des originaux garantit qu'aucune erreur n'est introduite.

6.5. Les documents sont régulièrement révisés et tenus à jour. Lorsqu'un document a été révisé, les versions périmées sont retirées, pour éviter toute utilisation par inadvertance.

6.6. Les documents ne sont pas 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 l'inscription de ces données est suffisant.

6.7. Toute correction apportée à un document est signée et datée, la correction permettant la lecture de la mention originale. Le cas échéant, le motif de la correction est noté.

6.8. Les relevés sont effectués au moment où chaque action est réalisée, de telle sorte que toutes les opérations concernant la préparation des autovaccins puissent être reconstituées.

6.9. 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 sont disponibles et l'exactitude des enregistrements est vérifiée. Si les documents sont traités par des systèmes informatisés, seules les personnes autorisées peuvent entrer ou modifier des données dans l'ordinateur et les changements ou suppressions sont relevés. L'accès à ces systèmes est protégé par des mots de passe ou d'autres moyens et la saisie des données critiques est vérifiée indépendamment. Les dossiers de lot conservés par un système informatisé sont sauvegardés par un transfert sur bande magnétique, microfilm, papier ou tout autre moyen.

6.10. La documentation relative aux locaux est facilement accessible et présentée dans un « dossier de référence du site ». Les bâtiments dédiés à la préparation sont décrits d'une manière suffisamment détaillée, à l'aide de plans et d'explications écrites, pour que la désignation et les conditions d'utilisation de toutes les pièces soient correctement spécifiées ainsi que les agents biologiques qui y sont manipulés. La circulation des personnes et des produits est clairement indiquée.

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

*Documents nécessaires*

*Spécifications*

6.11. Des spécifications dûment approuvées et datées sont établies pour les matières premières, les articles de conditionnement et les produits finis. Si nécessaire, les produits intermédiaires et les produits vrac font l'objet de spécifications.

6.12. Les spécifications pour les matières premières et les articles de conditionnement primaires ou imprimés comportent :

- a) Leur description, y compris :
  - le nom utilisé dans l'établissement et le numéro de code interne ;
  - les références, lorsqu'elles existent, à une monographie de la pharmacopée ;
  - les noms des fournisseurs agréés et, si possible, le nom du producteur d'origine des produits ;
  - un spécimen des articles de conditionnement imprimés pour le contrôle ou les références des procédures correspondantes ;
- b) Les caractéristiques qualitatives et quantitatives avec leurs limites d'acceptation ;
- c) Les conditions et les précautions de stockage ;
- d) La durée maximale de stockage avant re-contrôle.

*Spécification pour les produits intermédiaires et vrac*

6.13. Des spécifications pour les produits intermédiaires et les produits vrac sont établies si les données obtenues avec ces produits sont exploitées pour l'évaluation du produit fini. Ces spécifications sont comparables à celles des matières premières ou des produits finis.

*Spécification pour les produits finis*

6.14. Les spécifications pour les produits finis comportent :

- a) Une description de la forme pharmaceutique et des particularités du conditionnement ;
- b) Les instructions d'échantillonnage et de contrôle ou la référence des procédures correspondantes ;
- c) Les caractéristiques quantitatives et qualitatives avec les limites d'acceptation ;
- d) Les conditions de stockage et précautions éventuelles ;
- e) La durée de validité.

*Instructions de préparation*

Des instructions de préparation agréées existent pour chaque forme pharmaceutique et pour chaque taille de lot à fabriquer. Ces documents peuvent être réunis en un seul.

6.15. La formule de préparation comporte :

- a) La référence aux spécifications correspondantes ;
- b) Une description de la formule pharmaceutique, le dosage du produit ;
- c) Une liste de toutes les matières premières entrant dans la préparation, 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 préparation ;
- d) La formule théorique et les adaptations nécessaires (par exemple : principe actif titré) ;
- e) Une évaluation du rendement final attendu, avec ses limites ainsi que, le cas échéant, des rendements intermédiaires.

6.16. Les instructions de préparation comportent :

- a) L'endroit où est effectuée la préparation, et les principaux appareils utilisés ;
- b) Les méthodes ou la référence des méthodes à utiliser pour la mise en service du matériel important (nettoyage, assemblage, étalonnage, stérilisation) ;
- c) Des instructions détaillées pour chaque étape de la préparation (vérification du produit, pré-traitements, séquence d'addition des produits, temps de cultures, de mélange, températures etc.) ;
- d) Les instructions pour tous les contrôles en cours de production, 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. Toute condition particulière de stockage est précisée ;
- f) Toute précaution particulière à observer.

*Instructions de conditionnement*

6.17. Des instructions de conditionnement sont rédigées et dûment approuvées pour chaque type et taille de conditionnement. Celles-ci comportent les éléments suivants ou portent les références correspondantes :

- a) La description de la forme pharmaceutique ;
- b) Une liste complète de tous les articles de conditionnement nécessaires à la production du lot, y compris leurs quantités, formats et type ainsi que le numéro de référence des spécifications de chaque article ;

c) Le cas échéant, un exemple ou une reproduction des articles de conditionnement imprimés (étiquettes) indiquant où ces articles sont apposés, le n° de lot, date de péremption des produits, les précautions de conservation ;

d) 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 à l'opération de conditionnement en cours (« vide de ligne ») ;

e) Une description des opérations de conditionnement et le matériel à utiliser ;

f) Les détails des contrôles en cours de conditionnement, avec les instructions d'échantillonnage et les limites d'acceptation.

#### Dossiers de préparation de lot

6.18. Un dossier de préparation est constitué pour chaque lot dont il porte le numéro. Il est basé sur la formule et les instructions de préparation. L'élaboration de ce dossier se fait avec le souci d'éviter toute erreur de transcription.

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

Pendant la préparation et au fur et à mesure de chaque opération, les informations suivantes sont relevées :

a) Le nom du produit ;

b) Les date et heure du début, de chaque étape intermédiaire importante et de la fin de la préparation ;

c) Le nom du responsable de chaque étape de préparation ;

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 ;

e) Le numéro de lot et/ou le numéro d'analyse de chaque matière première et la quantité réellement pesée ;

f) Toute opération de préparation ou événement d'importance, et le matériel principal utilisé ;

g) Le relevé des contrôles en cours de production et les initiales des personnes qui les ont effectués, ainsi que les résultats obtenus ;

h) Les quantités de produit obtenues à différentes étapes intermédiaires de la préparation (rendement) ;

i) Les notes portant sur tout problème particulier et l'autorisation signée pour toute modification à la formule et aux instructions de préparation.

En fin de préparation de chaque lot, le relevé de ces informations est daté et signé pour accord par les responsables des opérations de préparation.

#### Dossiers de conditionnement de lot

6.19. Un dossier de conditionnement de lot est constitué pour chaque lot ou partie de lot conditionné. Il se base sur les éléments correspondants des instructions de conditionnement. L'élaboration d'un tel dossier se fait avec le souci d'éviter les erreurs de transcription. Le dossier porte le numéro de lot et la quantité du 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 ou d'éléments étrangers aux opérations de conditionnement prévues et que le matériel est propre et bien adapté.

Les informations suivantes sont consignées au fur et à mesure de l'avancement des opérations :

a) Le nom du produit ;

b) Les date et heure des opérations de conditionnement ;

c) Le nom du responsable effectuant les opérations de conditionnement ;

d) Les initiales des opérateurs des différents étapes importantes ;

e) Les relevés des vérifications portant sur la conformité aux instructions de conditionnement, y compris les résultats des contrôles en cours du conditionnement, et la conformité de l'étiquetage en particulier des coordonnées du détenteur des animaux ;

f) Des indications sur les opérations de conditionnement effectuées, y compris les références du matériel utilisé ;

g) Des échantillons des articles de conditionnement imprimés utilisés, avec les modèles des numéros de lot, des dates de péremption et de toute surimpression, sauf impossibilité ;

h) Des notes portant sur tout problème particulier, notamment les précisions sur tout écart par rapport aux instructions de conditionnement avec l'autorisation écrite du responsable sur le document ;

i) Les quantités et 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 obtenues, avec le bilan comparatif.

En fin de conditionnement de chaque lot, ce dossier est daté et signé pour accord par le(s) responsable(s) des opérations de conditionnement.

#### Procédures et enregistrements

6.20. La réception de chaque matière première ou article de conditionnement primaire ou imprimé suit une procédure écrite et chaque réception est enregistrée.

6.21. Les enregistrements de réception comportent :

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 du nom visé à l'alinéa précédent et son code ;

c) La date de réception ;

d) Le nom du fournisseur et si possible le nom du fabricant ;

e) Le numéro de lot du fabricant et/ou son numéro de référence ;

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

g) Le numéro de lot du produit attribué après la réception ;

h) La présence éventuelle d'un bulletin d'analyse ;

i) Tout autre commentaire pertinent, par exemple sur l'état des récipients.

6.22. L'étiquetage interne, l'échantillonnage, la quarantaine, le stockage des matières premières, des articles de conditionnement et des autres produits font l'objet de procédures écrites.

6.23. Les agents biologiques font l'objet d'un système d'identification dans le but d'éviter tout risque de confusion et de contrôler tout risque éventuel.

#### Contrôle

6.24. Des procédures écrites sont établies pour le contrôle des produits aux différentes étapes de la préparation, détaillant les méthodes, l'appareillage à utiliser, les enregistrements.

#### Autres documents

6.25. Des procédures écrites pour l'acceptation et le refus des produits sont établies et tout particulièrement pour la libération du produit fini par la personne qualifiée.

6.26. La cession de chaque lot de produit fini au vétérinaire prescripteur est consignée, afin de faciliter le retrait du lot en cas de nécessité.

6.27. Des procédures écrites et, le cas échéant, les comptes rendus des mesures prises et des résultats obtenus sont établis notamment pour :

- les validations ;
- le montage des appareils et leur étalonnage ;
- l'entretien, le nettoyage et la désinfection ;
- le personnel, notamment la formation, l'hygiène, les tenues vestimentaires ;
- la surveillance de l'environnement ;
- les luttes contre les parasites ;
- les réclamations ;
- les retraits ;
- les retours ;
- la stérilisation ;
- l'inactivation.

6.28. Des modes d'emploi clairs sont disponibles pour les principaux appareils de production et de contrôle.

6.29. Les équipements utilisés dans la préparation sont accompagnés d'un « cahier de route » mentionnant 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.

6.30. Chaque utilisation de matériel important est convenablement enregistrée, de façon chronologique, de même que l'utilisation des locaux où sont effectuées les opérations de préparation.

### CHAPITRE VII Analyses en sous-traitance

#### Principe

La production en sous-traitance est interdite. L'analyse réalisée en sous-traitance est convenablement précisée, convenue et contrôlée en vue d'éviter tout malentendu susceptible d'aboutir à un travail de qualité insuffisante.

Un contrat écrit est établi entre le donneur d'ordre et le sous-traitant pour fixer clairement les modalités d'analyse et leurs validations.

Le sous-traitant ne peut pas lui-même sous-traiter tout ou partie du travail confié par contrat par le donneur d'ordre sans y avoir été, au préalable, autorisé par écrit par celui-ci.

Le sous-traitant respecte les principes et lignes directrices des bonnes pratiques de préparation qui le concernent et accepte de se soumettre aux inspections des autorités compétentes.

#### *Généralités*

7.1. L'analyse réalisée en sous-traitance est couverte par un contrat écrit qui spécifie les dispositions techniques prises à son sujet.

7.2. Tous les accords pris en matière d'analyse en sous-traitance, y compris toute proposition de modification des dispositions techniques ou autres, sont en conformité avec le dossier de demande d'autorisation de préparation de l'autovaccin à usage vétérinaire.

#### *Le donneur d'ordre*

7.3. Il appartient au donneur d'ordre d'évaluer la capacité du sous-traitant à réaliser correctement l'analyse demandée. Il est aussi de sa responsabilité de s'assurer, par contrat, que les principes des bonnes pratiques de préparation décrites dans ce guide sont respectés.

7.4. Le donneur d'ordre procure au sous-traitant toutes les informations nécessaires à la réalisation correcte des opérations d'analyse sous contrat et ce en conformité au dossier déposé auprès de l'autorité compétente. Le donneur d'ordre s'assure que le sous-traitant est pleinement conscient de tous les risques éventuels liés à l'analyse du produit demandé, pour ses locaux, son matériel et son personnel.

7.5. Le donneur d'ordre s'assure que le bulletin d'analyse est visé par le responsable du laboratoire sous-traitant.

#### *Le sous-traitant*

7.6. Le sous-traitant possède des locaux et du matériel adéquats, une expérience et une connaissance suffisantes ainsi que du personnel compétent en vue d'effectuer de façon satisfaisante le travail demandé par le donneur d'ordre.

7.7. 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 garantissent que les informations concernant l'analyse sont disponibles de la même façon qu'entre le premier donneur d'ordre et le premier sous-traitant.

7.8. Le sous-traitant s'abstient de toute activité qui pourrait affecter la qualité de l'analyse sous-traitée pour le compte du donneur d'ordre.

#### *Le contrat*

7.9. Un contrat est établi entre le donneur d'ordre et le sous-traitant, précisant leurs responsabilités respectives dans le contrôle du produit. Les aspects techniques sont convenus par les personnes compétentes possédant des connaissances appropriées dans le domaine analytique. Tous les accords pris pour l'analyse sont en conformité avec le dossier déposé pour l'autorisation de préparation de l'autovaccin, respectent les bonnes pratiques de préparation et sont agréés par les deux parties.

7.10. Le contrat prévoit une disposition autorisant le donneur d'ordre et l'autorité compétente à visiter les locaux du sous-traitant.

### **CHEMINS D'ACCÈS À L'INFORMATION**

#### **Réclamations et rappels d'autovaccins**

##### *Principe*

Un système d'enregistrement et de traitement des réclamations, ainsi qu'un système de rappel rapide et permanent des produits vendus sont mis en œuvre dans l'établissement. Toute réclamation concernant un défaut de préparation est enregistrée et étudiée.

Toute réclamation ou autre information concernant un autovaccin à usage vétérinaire supposé défectueux est examinée soigneusement selon des procédures écrites. Pour parer à toute éventualité, un système de rappel est formalisé, donnant la possibilité de retirer rapidement et efficacement les produits de chez les vétérinaires et éleveurs concernés.

La personne qualifiée informe l'autorité compétente de tout défaut de préparation qui pourrait être à l'origine d'un rappel et tient compte des obligations relatives à la pharmacovigilance fixées par le code de la santé publique (article R. 5141-105-1).

#### *Réclamations*

8.1. La personne qualifiée est informée de toute réclamation.

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

8.3. Tous les détails d'une réclamation concernant un autovaccin à usage vétérinaire défectueux sont enregistrés. Chaque réclamation est étudiée de façon approfondie. Le responsable du contrôle de la qualité est impliqué dans l'étude de tels problèmes.

8.4. Lorsque l'on suspecte la non-conformité d'un lot ou lorsque celle-ci a été établie, il convient d'examiner la nécessité de re-contrôler également d'autres lots qui pourraient comporter le même défaut. En particulier, les lots qui ont fait l'objet d'opérations de préparation concomitantes.

8.5. Toutes les décisions et les mesures prises à la suite d'une réclamation sont enregistrées et mentionnées dans le dossier de lot correspondant.

8.6. Les dossiers de réclamations sont régulièrement réexaminés pour chercher tout indice concernant des problèmes ponctuels ou répétitifs qui méritent une attention particulière et pourraient nécessiter le rappel d'autovaccins à usage vétérinaire commercialisés.

8.7. Les autorités compétentes sont informées lorsque la personne qualifiée envisage une action après la mise en évidence d'une éventuelle anomalie dans une préparation ou de tout autre problème sérieux de qualité.

#### *Rappels*

8.8. La personne qualifiée assure l'exécution et la coordination des rappels. Elle dispose de personnel suffisant pour traiter tous les aspects des rappels avec le degré d'urgence approprié.

8.9. Une procédure écrite concernant l'organisation d'un rappel est écrite, régulièrement vérifiée et mise à jour.

8.10. Les rappels peuvent être entrepris rapidement et à tout moment.

8.11. Les dossiers de suivi des cessions des autovaccins à usage vétérinaire sont rapidement mis à la disposition de la personne qualifiée et contiennent suffisamment d'informations sur les vétérinaires prescripteurs pour pouvoir les informer sans délai.

8.12. Les produits rappelés sont identifiés et stockés séparément dans une zone d'accès contrôlé, dans l'attente d'une décision sur leur sort.

8.13. Le déroulement du rappel est enregistré et un bilan comparatif des quantités distribuées et récupérées établi.

8.14. L'efficacité des dispositions prises pour effectuer les rappels est régulièrement auditee.

### **CHAPITRE IX**

#### **Auto-inspection**

##### *Principe*

Les auto-inspections font partie du système d'assurance de la qualité et sont réalisées de façon répétée en vue de contrôler la mise en œuvre et le respect des bonnes pratiques de préparation et de proposer les mesures correctives nécessaires.

##### *Généralités*

9.1. Les recommandations relatives au personnel, aux locaux, au matériel, aux documents, à la production, au contrôle de la qualité, à la délivrance des autovaccins à usage vétérinaire, aux dispositions prises pour traiter les réclamations, la pharmacovigilance, les rappels, les systèmes d'auto-inspection, sont examinées à intervalles réguliers, suivant un programme préétabli, de façon à vérifier leur conformité avec les principes de l'assurance de la qualité.

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

9.3. Toutes les auto-inspections font l'objet d'un compte rendu. Les rapports contiennent toutes les observations faites pendant les auto-inspections et des propositions de mesures correctives. Des comptes rendus concernant le suivi des mesures prises sont également élaborés.

ANNEXE I

SPÉCIFICATIONS DES ZONES D'ATMOSPHÈRE CONTRÔLÉE

1.1. Chaque opération de production requiert un niveau approprié de propreté de l'environnement de façon à réduire le risque de contamination particulière ou microbiologique des produits ou des substances manipulés. Afin de satisfaire aux conditions requises « en activité », ces zones sont conçues de manière à atteindre des niveaux définis de propreté de l'air « au repos ».

1.2. On entend par :

- situation « au repos », la situation où l'installation avec le matériel de production en place est achevée et opérationnelle, sans que les opérateurs soient à leur poste ;
- situation « en activité », la situation où les installations fonctionnent selon un mode opératoire défini et en présence du nombre prévu de personnes.

Les situations « au repos » et « en activité » sont définies pour chaque zone ou des ensembles de zones d'atmosphère contrôlée.

1.3. On distingue quatre classes de zones pour la fabrication des autovaccins à usage vétérinaire stériles :

- classe A : les points où sont réalisées des opérations à haut risque, telles que la manipulation des matières premières et accessoires déjà stérilisés, et celle des matières premières, qui ne seront pas soumises ultérieurement à une stérilisation ou filtration stérilisante, ou des produits fabriqués aseptiquement, le point de répartition, les emplacements où sont stockés les bouchons et flacons ouverts, ou les points de raccordements aseptiques. Les postes de travail sous flux d'air laminaire satisfont normalement aux conditions requises pour ce type d'opérations. Les systèmes de flux d'air laminaire délivrent un air circulant à une vitesse homogène de 0,45 m/s  $\pm 20\%$  (valeur guide) au niveau du poste de travail. Le maintien de la laminarité du flux est démontré et validé. Un flux d'air unidirectionnel et de vitesse inférieure peut être utilisé dans les passe plats ;
- classe B : l'environnement immédiat d'une zone de classe A, comme dans le cas de la préparation et de la répartition aseptique ;
- classes C et D : zones à atmosphère contrôlée destinées aux étapes moins critiques de la préparation des autovaccins à usage vétérinaire, par exemple, la manipulation des accessoires après nettoyage. La préparation de solutions qui subissent ultérieurement une filtration stérilisante est effectuée dans un local de classe C ; si ce n'est pas le cas, la préparation se fait à un poste de travail en classe A, dans un local de classe B.

1.4. Contamination particulaire

Les salles propres et leurs traitements d'air sont classés conformément à la norme EN ISO 14644-1, qui définit la méthode d'essai (point de contrôles minimum, taille des échantillons basée sur la plus grosse taille de particule, méthode de traitement statistique des données collectées). La norme ISO 14644-2 fournit les spécifications pour les essais et la surveillance en vue de démontrer le maintien de la conformité avec l'ISO 14644-1.

Cette classification est indépendante des contrôles d'environnement en cours de production.

Le tableau ci-dessous donne les concentrations maximales en particules permises dans l'atmosphère de chaque classe.

TABLEAU 1

CLASSE	NOMBRE MAXIMAL DE PARTICULES PAR M <sup>3</sup> , DE TAILLE ÉGALE OU SUPÉRIEURE À :			
	0,5 µm	5 µm	0,5 µm	5 µm
	au repos		en activité	
A	3 520	20	3 520	20
B	3 520	29	352 000	2 900
C	352 000	2 900	3 520 000	29 000
D	3 520 000	29 000	non défini	non défini

La mesure des particules est basée sur l'utilisation d'un compteur adapté qui mesure la concentration en particules de taille spécifique égale ou supérieure au seuil établi. Pour le test des zones de classe A, le volume total de l'échantillon n'est pas inférieur à un mètre cube en chaque point de

mesure et la limite en particules de taille (20) correspond à la classe ISO 4.8. Pour la classe B (au repos) et pour les deux tailles de particules, il s'agit de la classe ISO 5. Pour la classe C (au repos et en activité), la classification correspond respectivement aux classes ISO 7 et ISO 8. Pour la classe D au repos, cela correspond à la classe ISO 8.

Pour atteindre les classes B, C et D, le nombre de renouvellements d'air est adapté à la taille de la pièce ainsi qu'aux équipements et effectifs présents dans le local. Le système de traitement d'air est muni de filtres appropriés, tels que les filtres HEPA pour les classes A, B et C.

Les caractéristiques particulières indiquées dans la colonne « au repos » du tableau sont respectées en l'absence du personnel, à l'arrêt de la production, après un bref temps d'épuration de 15 à 20 minutes (valeur guide).

Les caractéristiques particulières indiquées dans la colonne « en activité » pour la classe A sont maintenues dans l'environnement immédiat du produit lorsque celui-ci ou son récipient ouvert est en contact direct avec l'environnement. Il est admis qu'il n'est pas toujours possible de démontrer la conformité au niveau de contamination requis au point de répartition au cours de celle-ci, en raison de l'émission de particules ou de gouttelettes provenant du produit lui-même.

#### 1.5. Contamination microbiologique

Le tableau ci-dessous donne les limites de contamination microbiologique par classe.

TABLEAU 2

CLASSE	LIMITES RECOMMANDÉES DE CONTAMINATION MICROBIOLOGIQUE « EN ACTIVITÉ » (a)			
	Échantillon d'air ufc/m <sup>3</sup>	Boîtes de Pétri (90 mm Ø) ufc/4 heures (b)	Géloses de contact (50 mm Ø) ufc/gélose	Empreinte des 5 doigts d'un gant (ufc/gant)
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

a) Il s'agit de valeurs moyennes.  
b) Certaines boîtes de Pétri peuvent être exposées durant moins de 4 heures.