

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 15 octobre 2013

AVIS de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

relatif à un projet de décision relatif aux bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) pour les médicaments à usage humain

L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.

L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.

Elle contribue également à assurer d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux et d'autre part l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.

Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L.1313-1 du code de la santé publique).

Ses avis sont rendus publics.

L'Anses a été saisie le 5 septembre 2013 par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé pour avis sur un projet de décision assurant la transposition en droit national de l'actualisation du guide européen des bonnes pratiques de fabrication, mentionnées à l'article L. 5121-5 du code de la santé publique.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

Cette décision concerne les bonnes pratiques de fabrication opposables aux fabricants de médicaments à usage humain et aux fabricants de substances actives ou matières premières à usage pharmaceutique. Ces bonnes pratiques assurent la transposition de lignes directrices européennes qui sont largement communes aux médicaments à usage humain et aux médicaments vétérinaires.

Les parties modifiées qui nous sont soumises, pour être introduites en droit national, sont susceptibles de concerner les médicaments vétérinaires et devront faire l'objet d'une transposition identique dans la décision relative aux bonnes pratiques de fabrication des médicaments vétérinaires.

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

L'analyse de ce texte a été effectuée par le département inspection et surveillance du marché et le service des affaires juridiques et contentieux de l'Anses-Agence nationale du médicament vétérinaire.

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DE L'ANMV

L'architecture de la décision relative aux BPF pour le médicament à usage humain évolue. Une partie recommandation (partie III) vient compléter les dispositions opposables aux différents fabricants de médicaments (partie I) et à la production des substances actives (partie II). A noter que la présentation des chapitres et annexes comportera, comme c'est déjà le cas pour les BPF des médicaments vétérinaires, un paragraphe introductif reprenant les principes avant les prescriptions détaillées.

L'introduction proposée comporte à plusieurs reprises des allusions au médicament vétérinaire. Compte tenu de la répartition actuelle des compétences entre l'ANSM et l'Anses, contrairement à ce qui peut exister dans d'autres états membres de l'UE, il est suggéré de supprimer les renvois qui pourraient entraîner une confusion dans la portée réelle de cette décision.

Cette décision va :

- modifier le chapitre 1 des bonnes pratiques « **Gestion de la qualité** » en le remplaçant par un chapitre intitulé « **Système qualité pharmaceutique** » introduisant une nouvelle approche de la gestion de la qualité complétée par une **ligne directrice ICH Q10 intitulée « Système Qualité pharmaceutique »** introduite quant à elle en partie III de la décision actuelle du directeur général de l'ANSM et sans caractère opposable. Cette modification apporte une nouvelle approche de la gestion de la qualité en accord avec les référentiels internationaux de management de la qualité. L'introduction d'une revue de la qualité des produits en continu va impacter les méthodes d'évaluation et d'inspection ;
- modifier le chapitre 4 « Documentation » outre la description des principaux documents attendus, ce chapitre comporte désormais les conditions de création, rédaction, contrôle et archivage des documents ;
- modifier le chapitre 7 et son intitulé qui devient « Activités externalisées » au-delà de l'évolution terminologique les obligations des intervenants et du contrat sont mieux précisées ;
- modifier les annexes anciennement dénommées lignes directrices :
 - n°6 « fabrication des gaz médicinaux », cette annexe comporte deux parties l'une dédiée à la préparation des gaz substances actives et l'autre aux gaz médicinaux, l'accent est mis sur la maîtrise des contaminations croisées ;
 - n°7 « Fabrication des médicaments à base de plantes » cette annexe met l'accent sur les spécificités de ce type de médicament dans le domaine de la documentation, la production qui est plutôt présentée comme un traitement des substances actives et le contrôle qualité ;
 - n°11 « systèmes informatisés », cette annexe est entièrement révisée et aborde le domaine sous l'angle de la maîtrise de la qualité d'une prestation de service.
- introduire à la partie III non opposable, des exigences internationales harmonisées pour la certification d'un lot.

Les dispositions introduites par cette décision ont fait l'objet d'un travail d'élaboration par le groupe inspection de l'EMA qui comporte des représentants des deux autorités compétentes françaises en matière de médicament. Par la suite la traduction a été préparée en commun par les deux agences.

Considérant que ces modifications reprennent les principes définis au niveau communautaire tant dans le code communautaire relatif aux médicaments vétérinaires que dans les lignes directrices publiées à l'issue d'un travail de concertation au niveau de l'EMA auquel les experts de l'Anses et de l'ANSM ont participé,

Considérant que les modifications apportées aux bonnes pratiques de fabrication harmonisent les méthodes de management du risque dans le processus d'évaluation et de gestion de la qualité de la production des médicaments,

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Anses émet un avis favorable au projet de décision sous réserve des aménagements rédactionnels de l'introduction.

Le directeur général

Marc Mortureux

MOTS-CLES

Médicaments à usage humain, bonnes pratiques de fabrication, certification

INTRODUCTION

Les mentions soulignées ci-dessous doivent être révisées.

L'industrie pharmaceutique des Etats membres de l'Union Européenne (UE) se situe à un haut niveau de gestion de la qualité dans le développement, la fabrication et le contrôle des médicaments. Un système d'autorisation de mise sur le marché garantit que tous les médicaments ont été évalués par une autorité compétente et ce, afin de s'assurer de leur conformité aux exigences actuelles de sécurité, de qualité et d'efficacité. Un système d'autorisation de fabrication garantit par ailleurs que l'ensemble des médicaments autorisés sur le marché européen ne sont fabriqués/ importés que par des fabricants autorisés – dont les activités font l'objet d'inspections régulières de la part des autorités compétentes – qui mettent en œuvre les principes de gestion du risque qualité. Tous les fabricants de médicaments de l'UE doivent être titulaires d'une autorisation de fabrication, que les médicaments soient destinés au marché européen ou à l'exportation.

La Commission a adopté deux directives établissant les principes et lignes directrices des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) pour les médicaments. La directive 2003/94/CE s'applique aux médicaments à usage humain tandis que la directive 91/412/CEE s'applique aux médicaments à usage vétérinaire. Les lignes directrices particulières conformes à ces principes sont publiées dans le guide des BPF. Celui-ci est destiné à servir de référence lors de l'évaluation des demandes d'autorisation de fabrication et lors de l'inspection des fabricants de médicaments.

Les principes des BPF et les lignes directrices particulières s'appliquent à toutes les opérations requérant les autorisations prévues aux articles 40 de la directive 2001/83/CE, 44 de la directive 2001/82/CE et 13 de la directive 2001/20/CE, tels qu'amendés. Ils s'appliquent également aux procédés de fabrication pharmaceutique, tels ceux, par exemple, mis en œuvre dans les établissements de santé.

Les Etats membres, comme le secteur industriel, conviennent que les exigences BPF applicables à la fabrication des médicaments vétérinaires sont les mêmes que celles qui s'appliquent à la fabrication des médicaments à usage humain. Certaines adaptations détaillées des lignes directrices BPF sont exposées au sein de deux annexes spécifiques aux médicaments vétérinaires et aux médicaments vétérinaires immunologiques.

Le guide est scindé en trois parties et complété par une série d'annexes. La Partie I présente les principes BPF applicables à la fabrication des médicaments tandis que la Partie II s'applique aux substances actives utilisées comme matières premières. La Partie III, quant à elle, regroupe des documents relatifs aux BPF qui clarifient certaines attentes réglementaires.

Les chapitres de la Partie I sur les « exigences fondamentales » sont introduits par une section « Principe » reprenant ceux définis dans les directives 2003/94/CE et 91/412/CEE. Le chapitre 1 « Système qualité pharmaceutique » traite du concept fondamental de gestion de la qualité applicable à la fabrication des médicaments. Le principe énoncé au début de chacun des chapitres suivants souligne les objectifs en termes de gestion de la qualité de ces chapitres, le texte détaille ensuite les points importants qui doivent être considérés par les fabricants lors de la mise en œuvre de ce principe.

Conformément aux articles révisés 47 et 51 correspondant respectivement aux directives 2001/83/CE et 2001/82/CE, la Commission adopte et publie des lignes directrices détaillées sur les principes des BPF pour les substances actives utilisées comme matières premières des médicaments. La Partie II a été établie sur la base d'une ligne directrice développée au niveau de l'ICH et publiée en tant qu'ICH Q7, applicable aux «principes actifs pharmaceutiques ». Elle est applicable au secteur humain et au secteur vétérinaire.

Aux questions d'ordre général concernant les BPF abordées dans les parties I et II, ont été ajoutées des annexes apportant des éléments complémentaires dans certains domaines d'activités plus spécifiques. Certains procédés de fabrication sont concernés par plusieurs annexes, qui s'appliquent donc simultanément (par exemple, les annexes sur les médicaments stériles et sur les produits radiopharmaceutiques et/ou les médicaments biologiques).

Un glossaire explicitant certains termes utilisés dans le guide se trouve en fin de Partie I.

La Partie III est destinée à présenter un ensemble de documents relatifs aux BPF. Ceux-ci ne sont pas des annexes aux principes des BPF, tels qu'établis dans les directives 2003/94/CE et 91/412/CE. L'objectif de la Partie III est de clarifier certaines attentes réglementaires et doit être considérée comme une source d'information. Les détails relatifs à leur mise en application sont décrits dans chacun des documents.

Le guide n'est pas destiné à traiter les questions de sécurité du personnel de fabrication. Ces aspects peuvent revêtir une importance capitale dans la fabrication de certains médicaments, tels que ceux hautement actifs, biologiques et radioactifs. Toutefois, ces aspects sont réglementés par d'autres dispositions du droit communautaire ou national.

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

Depuis de nombreuses années, la fabrication des médicaments se déroule conformément aux lignes directrices des BPF et n'est pas régie par les normes CEN / ISO. Les normes CEN / ISO ont été prises en compte, mais leur terminologie n'a pas été utilisée dans cette édition. Il est admis que d'autres méthodes que celles décrites dans ce guide sont en mesure de répondre aux principes de gestion de la qualité. Ce guide ne devrait, en aucune façon, freiner le développement de nouveaux concepts ou de nouvelles technologies, dès lors qu'ils sont validés et procurent un niveau de gestion de la qualité au moins équivalent à celui défini dans ce guide.

Ce guide sera révisé régulièrement afin de prendre en compte les améliorations continues des pratiques dans le domaine de la qualité.

Annexe(s) – Texte soumis par l'ANSM pour avis de l'Anses

PRÉAMBULE

La directive 2003/94/CE de la Commission européenne du 8 octobre 2003 a établi les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication concernant les médicaments à usage humain dont la fabrication requiert l'autorisation visée à l'article 40 de la directive 2001/83/CE modifiée et pour les médicaments expérimentaux à usage humain dont la fabrication requiert l'autorisation visée à l'article 13 de la directive 2001/20/CE. La directive 2001/83/CE introduit également les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication pour les substances actives visés dans son article 46.

Les articles L.5121-5 et L.5138-3 du code de la santé publique précisent que la fabrication des médicaments et des substances actives utilisées comme matières premières dans les médicaments doit être réalisée en conformité avec des bonnes pratiques dont les principes sont définis par décision de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).

Dans ce cadre, l'ANSM a élaboré une nouvelle édition du guide des bonnes pratiques de fabrication (BPF), qui se substitue à celle introduite par la décision du 13 janvier 2011 du directeur général de l'Agence française de sécurité du médicament et des produits de santé, publiée au Journal officiel de la République française N° 0055 du 6 mars 2011.

Ce guide a été élaboré suivant le modèle européen du guide de bonnes pratiques de fabrication de médicaments à usage humain et vétérinaire tel qu'édicté par la Commission Européenne afin d'en respecter la numérotation des chapitres et des annexes.

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

Dans la suite de ces bonnes pratiques, le terme « personne qualifiée » est utilisé de manière répétée et doit être considéré comme interchangeable selon les cas avec les termes « pharmacien responsable » ou « pharmacien délégué ».

Dans cette édition des bonnes pratiques, le remplacement du terme « ligne directrice » par « annexe » est initié. Par conséquent, les deux termes coexisteront jusqu'à la mise à jour complète du guide.

INTRODUCTION

L'industrie pharmaceutique des Etats membres de l'Union Européenne (UE) se situe à un haut niveau de gestion de la qualité dans le développement, la fabrication et le contrôle des médicaments. Un système d'autorisation de mise sur le marché garantit que tous les médicaments ont été évalués par une autorité compétente et ce, afin de s'assurer de leur conformité aux exigences actuelles de sécurité, de qualité et d'efficacité. Un système d'autorisation de fabrication garantit par ailleurs que l'ensemble des médicaments autorisés sur le marché européen ne sont fabriqués/ importés que par des fabricants autorisés – dont les activités font l'objet d'inspections régulières de la part des autorités compétentes – qui mettent en œuvre les principes de gestion du risque qualité. Tous les fabricants de médicaments de l'UE doivent être titulaires d'une autorisation de fabrication, que les médicaments soient destinés au marché européen ou à l'exportation.

La Commission a adopté deux directives établissant les principes et lignes directrices des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) pour les médicaments. La directive 2003/94/CE s'applique aux médicaments à usage humain tandis que la directive 91/412/CEE s'applique aux médicaments à usage vétérinaire. Les lignes directrices particulières conformes à ces principes sont publiées dans le guide des BPF. Celui-ci est destiné à servir de référence lors de l'évaluation des demandes d'autorisation de fabrication et lors de l'inspection des fabricants de médicaments.

Les principes des BPF et les lignes directrices particulières s'appliquent à toutes les opérations requérant les autorisations prévues aux articles 40 de la directive 2001/83/CE, 44 de la directive 2001/82/CE et 13 de la directive 2001/20/CE, tels qu'amendés. Ils s'appliquent également aux procédés de fabrication pharmaceutique, tels ceux, par exemple, mis en œuvre dans les établissements de santé.

Les Etats membres, comme le secteur industriel, conviennent que les exigences BPF applicables à la fabrication des médicaments vétérinaires sont les mêmes que celles qui s'appliquent à la fabrication des médicaments à usage humain. Certaines adaptations détaillées des lignes directrices BPF sont exposées au sein de deux annexes spécifiques aux médicaments vétérinaires et aux médicaments vétérinaires immunologiques.

Le guide est scindé en trois parties et complété par une série d'annexes. La Partie I présente les principes BPF applicables à la fabrication des médicaments tandis que la Partie II s'applique aux substances actives utilisées comme matières premières. La Partie III, quant à elle, regroupe des documents relatifs aux BPF qui clarifient certaines attentes réglementaires.

Les chapitres de la Partie I sur les « *exigences fondamentales* » sont introduits par une section « *Principe* » reprenant ceux définis dans les directives 2003/94/CE et 91/412/CEE. Le chapitre 1 « *Système qualité pharmaceutique* » traite du concept fondamental de gestion de la qualité applicable à la fabrication des médicaments. Le principe énoncé au début de chacun des chapitres suivants souligne les objectifs en termes de gestion de la qualité de ces chapitres, le texte détaille ensuite les points importants qui doivent être considérés par les fabricants lors de la mise en œuvre de ce principe.

Conformément aux articles révisés 47 et 51 correspondant respectivement aux directives 2001/83/CE et 2001/82/CE, la Commission adopte et publie des lignes directrices détaillées sur les principes des BPF pour les substances actives utilisées comme matières premières des médicaments. La Partie II a été établie sur la base d'une ligne directrice développée au niveau de l'ICH et publiée en tant qu'ICH Q7, applicable aux « *principes actifs pharmaceutiques* ». Elle est applicable au secteur

humain et au secteur vétérinaire.

Aux questions d'ordre général concernant les BPF abordées dans les parties I et II, ont été ajoutées des annexes apportant des éléments complémentaires dans certains domaines d'activités plus spécifiques. Certains procédés de fabrication sont concernés par plusieurs annexes, qui s'appliquent donc simultanément (par exemple, les annexes sur les médicaments stériles et sur les produits radiopharmaceutiques et/ou les médicaments biologiques).

Un glossaire explicitant certains termes utilisés dans le guide se trouve en fin de Partie I.

La Partie III est destinée à présenter un ensemble de documents relatifs aux BPF. Ceux-ci ne sont pas des annexes aux principes des BPF, tels qu'établis dans les directives 2003/94/CE et 91/412/CE. L'objectif de la Partie III est de clarifier certaines attentes réglementaires et doit être considérée comme une source d'information. Les détails relatifs à leur mise en application sont décrits dans chacun des documents.

Le guide n'est pas destiné à traiter les questions de sécurité du personnel de fabrication. Ces aspects peuvent revêtir une importance capitale dans la fabrication de certains médicaments, tels que ceux hautement actifs, biologiques et radioactifs. Toutefois, ces aspects sont réglementés par d'autres dispositions du droit communautaire ou national.

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

Depuis de nombreuses années, la fabrication des médicaments se déroule conformément aux lignes directrices des BPF et n'est pas régie par les normes CEN / ISO. Les normes CEN / ISO ont été prises en compte, mais leur terminologie n'a pas été utilisée dans cette édition. Il est admis que d'autres méthodes que celles décrites dans ce guide sont en mesure de répondre aux principes de gestion de la qualité. Ce guide ne devrait, en aucune façon, freiner le développement de nouveaux concepts ou de nouvelles technologies, dès lors qu'ils sont validés et procurent un niveau de gestion de la qualité au moins équivalent à celui défini dans ce guide.

Ce guide sera révisé régulièrement afin de prendre en compte les améliorations continues des pratiques dans le domaine de la qualité.

CHAPITRE 1 : SYSTEME QUALITE PHARMACEUTIQUE

PRINCIPE

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

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

SYSTEME QUALITE PHARMACEUTIQUE

- 1.1. La gestion de la qualité est un large concept qui couvre tout ce qui peut, individuellement ou collectivement, influencer la qualité d'un produit. Elle représente l'ensemble des dispositions prises pour garantir que les médicaments sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés. La gestion de la qualité intègre donc les bonnes pratiques de fabrication.
- 1.2. Les bonnes pratiques de fabrication s'appliquent aux étapes du cycle de vie, depuis la fabrication des médicaments expérimentaux, le transfert de technologie, la fabrication commerciale jusqu'à l'arrêt du produit. Cependant, le système qualité pharmaceutique peut s'étendre à l'étape du développement pharmaceutique, comme décrit dans la ligne directrice ICH Q10, qui, tout en étant optionnelle, devrait faciliter l'innovation et l'amélioration continue et renforcer le lien entre le développement pharmaceutique et les activités de fabrication. La ligne directrice ICH Q10 est reproduite dans la Partie III du présent guide et peut être utilisée pour compléter le contenu de ce chapitre.
- 1.3. La taille et la complexité des activités de l'entreprise doivent être prises en considération lors du développement d'un nouveau système qualité pharmaceutique ou lorsque l'existant est modifié. La conception du système doit intégrer les principes appropriés de gestion du risque, incluant notamment l'utilisation des outils adaptés. Alors que certains aspects du système peuvent concerner l'ensemble de l'entreprise et d'autres être spécifiques à un établissement, l'efficacité du système est normalement démontrée au niveau de l'établissement.
- 1.4. Un système qualité pharmaceutique approprié pour la fabrication de médicament doit garantir que :

¹ L'article 6 des directives 2003/94/CE et 91/412/CEE exige des fabricants qu'ils établissent et mettent en œuvre un système d'assurance de la qualité pharmaceutique efficace. Le terme Système Qualité Pharmaceutique est utilisé dans ce chapitre dans l'intérêt de la cohérence avec la terminologie ICH Q10. Aux fins du présent chapitre, ces termes peuvent être considérés comme interchangeables.

- (i) La réalisation du produit est obtenue en concevant, planifiant, mettant en œuvre, maintenant et améliorant continuellement un système qui permet la mise à disposition constante de produits de qualité appropriée ;
- (ii) La connaissance du produit et du procédé est gérée pendant toutes les étapes du cycle de vie ;
- (iii) Les médicaments sont conçus et développés en tenant compte des exigences des bonnes pratiques de fabrication ;
- (iv) Les opérations de production et de contrôle sont clairement décrites et les bonnes pratiques de fabrication adoptées ;
- (v) Les responsabilités de la direction sont définies sans équivoque ;
- (vi) Des dispositions sont prises pour que la fabrication, l'approvisionnement et l'utilisation de matières premières et des articles de conditionnement soient corrects, pour la sélection et le suivi des fournisseurs, et pour vérifier que chaque livraison provient de la chaîne d'approvisionnement approuvée ;
- (vii) Des processus sont en place pour assurer la gestion des activités externalisées ;
- (viii) Un état de maîtrise est établi et maintenu en développant et en utilisant des systèmes efficaces de surveillance et de contrôle de la performance des procédés et de la qualité du produit ;
- (ix) Les résultats de la surveillance des produits et des procédés sont pris en considération pour la libération des lots, dans l'investigation des déviations, et en vue de mettre en place des actions préventives pour éviter de potentielles déviations dans le futur ;
- (x) Tous les contrôles nécessaires sur les produits intermédiaires ont bien été réalisés, de même que tous les contrôles en cours de fabrication et toutes les validations ;
- (xi) L'amélioration continue est facilitée par la mise en œuvre d'améliorations de la qualité adaptées avec le niveau actuel de connaissance du procédé et du produit ;
- (xii) Des dispositions sont en place pour l'évaluation prospective des changements planifiés et leur approbation avant mise en œuvre, en tenant compte de la notification et de l'approbation réglementaires quand elles sont nécessaires ;
- (xiii) Après la mise en œuvre de tout changement, une évaluation est entreprise pour confirmer que les objectifs de qualité ont été atteints et qu'il n'y a pas eu d'impact délétère fortuit sur la qualité du produit ;
- (xiv) Un niveau approprié d'analyse des causes principales doit être appliqué pendant l'investigation des déviations, des défauts potentiels de produit et autres problèmes. Ceci peut être déterminé en utilisant les principes de la gestion du risque qualité. Dans les cas où la véritable cause principale (ou les) du problème ne peut être trouvée, l'attention doit être portée sur l'identification de la (les) cause(s) la (les) plus probable(s) en vue de la (les) traiter. Lorsqu'une erreur humaine est suspectée ou identifiée comme étant la cause, cela doit être justifié, après avoir pris le soin de s'assurer que des erreurs ou problèmes liés au procédé, aux procédures ou au système n'ont pas été négligés, le cas échéant. Des actions correctives et / ou actions

préventives (CAPA) appropriées doivent être identifiées et décidées en réponse aux investigations. L'efficacité de ces actions doit être surveillée et évaluée, conformément aux principes de gestion du risque qualité.

- (xv) Les médicaments ne sont ni vendus ni distribués tant qu'une personne qualifiée n'a pas certifié que chaque lot de production a été produit et contrôlé conformément aux exigences de l'autorisation de mise sur le marché et de toute autre réglementation portant sur la production, le contrôle et la libération des médicaments ;
 - (xvi) Des dispositions satisfaisantes sont prises pour garantir, dans la mesure du possible, que les médicaments sont stockés, distribués puis manipulés de façon à en préserver la qualité pendant toute leur période de validité ;
 - (xvii) Il existe un processus pour l'auto-inspection et/ou audit qualité qui évalue régulièrement l'efficacité et la mise en application du système qualité pharmaceutique.
- 1.5. La direction a la responsabilité finale de s'assurer qu'un système qualité pharmaceutique efficace est en place, doté des ressources nécessaires et que les rôles, les responsabilités et autorités sont définies, communiquées et mises en œuvre dans toute l'organisation. Le leadership et la participation active de la direction au système qualité pharmaceutique sont essentiels. Ce leadership doit assurer le soutien et l'engagement du personnel à tous les niveaux et sur tous les sites au sein de l'organisation pour le système qualité pharmaceutique.
- 1.6. Une revue périodique de la performance du système qualité pharmaceutique impliquant la direction doit être réalisée, afin d'identifier les opportunités d'amélioration continue des produits, des processus et du système lui-même.
- 1.7. Le système qualité pharmaceutique doit être défini et documenté. Un manuel qualité ou une documentation équivalente doit être établi et contenir la description du système de gestion de la qualité, y compris les responsabilités de l'encadrement.

BONNES PRATIQUES DE FABRICATION DES MEDICAMENTS

- 1.8. Les bonnes pratiques de fabrication des médicaments constituent un des éléments de la gestion de la qualité qui garantit que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente, selon les normes de qualité adaptées à leur usage et requises par l'autorisation de mise sur le marché, l'autorisation d'essai clinique ou les spécifications du produit. Les bonnes pratiques de fabrication s'appliquent à la fois à la production et au contrôle de la qualité. Les exigences fondamentales des bonnes pratiques de fabrication sont les suivantes :
- (i) Tous les procédés de fabrication sont clairement définis, systématiquement revus à la lumière de l'expérience et montrent qu'ils sont capables de produire de façon répétée des médicaments de la qualité requise et conformes à leurs spécifications ;
 - (ii) Les étapes critiques de la fabrication et toutes les modifications importantes sont validées ;
 - (iii) Tous les moyens nécessaires à la mise en œuvre des BPF sont fournis, y compris :
 - un personnel qualifié et formé de façon appropriée ;
 - des locaux convenables et suffisamment spacieux ;
 - du matériel et des services adéquats ;
 - des produits, récipients et étiquettes corrects ;
 - des procédures et instructions approuvées, conforme au système qualité pharmaceutique ;

- un stockage et des moyens de transport appropriés.
- (iv) Les instructions et les procédures sont rédigées dans un style approprié et utilisent un vocabulaire clair et sans ambiguïté, particulièrement adapté aux installations ;
- (v) Les procédures sont mises en œuvre correctement et les opérateurs sont formés dans ce sens ;
- (vi) Des relevés sont établis manuellement et/ou avec des appareils d'enregistrement, pendant la fabrication ; ils prouvent que toutes les étapes requises par les procédures ont effectivement été suivies et que, qualitativement et quantitativement, le produit obtenu est conforme à ses spécifications ;
- (vii) Toutes les déviations significatives sont enregistrées de façon détaillées et examinées, dans le but d'en déterminer la cause et de mettre en œuvre des actions correctives et préventives appropriées ;
- (viii) Des dossiers de fabrication et notamment de distribution sont établis en vue de retracer l'historique complet d'un lot ; ils sont rédigés de façon claire et restent facilement accessibles ;
- (ix) La distribution des médicaments comporte le minimum de risques pour leur qualité et tient compte des bonnes pratiques de distribution ;
- (x) Un système de rappel est organisé pour le cas où il s'avérerait nécessaire de rappeler un lot de produit ;
- (xi) Les réclamations concernant les produits sont examinées, les causes des défauts de fabrication recherchées et les mesures appropriées prises, non seulement en ce qui concerne les produits défectueux mais également en vue de prévenir le renouvellement de ces défauts.

CONTROLE DE LA QUALITE

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

- (i) Des installations adéquates, du personnel formé et des procédures autorisées sont disponibles pour l'échantillonnage, le contrôle et l'analyse des matières premières, des articles de conditionnement, des produits intermédiaires, vrac et finis, et le cas échéant, pour la surveillance des paramètres environnementaux en ce qui concerne les bonnes pratiques de fabrication ;
- (ii) Des échantillons de matières premières, des articles de conditionnement, des produits intermédiaires, vrac et finis sont prélevés selon des méthodes approuvées et par du personnel autorisé ;
- (iii) Les méthodes de contrôle sont validées ;

- (iv) Des relevés sont établis manuellement et/ou par des appareils d'enregistrement prouvant que les procédures requises pour l'échantillonnage, le contrôle et l'analyse sont effectivement appliquées. Toutes les déviations sont enregistrées de façon détaillée et examinées;
- (v) Les produits finis contiennent des principes actifs pharmaceutiques conformes à la formule qualitative et quantitative de l'autorisation de mise sur le marché ou l'autorisation d'essai clinique. Ils ont la pureté requise, sont contenus dans l'emballage correct et sont correctement étiquetés ;
- (vi) Des relevés sont établis à partir de l'examen des résultats et des contrôles des matières premières, des articles de conditionnement, des produits intermédiaires, vrac et finis, en vue d'être comparés aux spécifications. L'évaluation du produit comporte un examen et une revue des documents de fabrication appropriés ainsi qu'une évaluation concernant les déviations par rapport aux procédures définies ;
- (vii) Aucun lot de produit n'est libéré pour la vente ou la distribution avant qu'une personne qualifiée n'ait certifié qu'il répond aux exigences des autorisations appropriées, conformément à l'annexe 16 ;
- (viii) Des échantillons de référence des matières premières et des produits sont conservés en quantité suffisante, conformément à l'annexe 19, pour permettre un contrôle ultérieur si nécessaire. Les échantillons de produits finis sont conservés dans leur conditionnement final.

REVUE QUALITE DES PRODUITS

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

- (i) Une revue des matières premières et des articles de conditionnement utilisés pour le produit, notamment ceux provenant de nouvelles sources d'approvisionnement, et en particulier la revue de la traçabilité de la chaîne d'approvisionnement des substances actives ;
- (ii) Une revue des contrôles en cours de fabrication critiques et des résultats des contrôles des produits finis ;
- (iii) Une revue de tous les lots non conformes aux spécifications établies ainsi que les investigations correspondantes ;
- (iv) Une revue de toutes les déviations significatives et des non-conformités, des investigations correspondantes et l'efficacité des actions correctives et préventives prises en conséquence ;
- (v) Une revue de tous les changements intervenus sur les procédés ou sur les méthodes d'analyse ;

- (vi) Une revue des variations d'autorisation de mise sur le marché déposées, octroyées ou refusées, y compris celles de dossiers pour des pays tiers (exportation seulement) ;
- (vii) Une revue des résultats du programme de suivi de stabilité et de toute dérive de tendance ;
- (viii) Une revue de tous les retours, les réclamations et rappels liés à des problèmes de qualité ainsi que les investigations correspondantes ;
- (ix) Une revue de la pertinence de toute mesure corrective antérieure relative au procédé de fabrication du produit ou aux équipements ;
- (x) Dans le cas de nouvelles autorisations de mise sur le marché et de variations, une revue des engagements pris après mise sur le marché ;
- (xi) Le statut de qualification des principaux équipements et des utilités, par exemple les systèmes de traitement de l'air, de production et de distribution de l'eau ou de gaz comprimés, etc.
- (xii) Une revue des contrats et/ou cahier des charges techniques tels que décrits au Chapitre 7 afin de s'assurer qu'ils sont à jour.

1.11. Le fabricant, l'exploitant, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, quand ils sont différents, doivent examiner les résultats de cette revue et évaluer la nécessité de mettre en œuvre des actions correctives et / ou préventives ou d'effectuer toute revalidation, dans le cadre du système qualité pharmaceutique. Des procédures doivent décrire la gestion et le suivi de ces actions et l'efficacité de la mise en application de cette procédure doit être vérifiée lors des auto-inspections. Les revues de qualité peuvent être regroupées par type de produits, par exemple les formes sèches, les formes liquides ou les formes stériles, etc. lorsque cela est scientifiquement justifié.

Lorsque le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché n'est pas le fabricant et/ou l'exploitant, un contrat et/ou cahier des charges technique doit être en place entre les différentes parties, définissant leurs responsabilités respectives dans la réalisation des revues qualité.

GESTION DU RISQUE QUALITE

1.12. La gestion du risque qualité est un processus systématique d'évaluation, de maîtrise, de communication et de revue des risques qualité du médicament. Elle peut être appliquée de façon prospective ou rétrospective.

1.13. Le système de gestion du risque qualité doit garantir que:

- i) l'évaluation du risque qualité est basée sur la connaissance scientifique, l'expérience du procédé et, au final, est étroitement liée à la protection du patient
- ii) le degré d'effort, de formalisation et de documentation du processus de gestion du risque qualité est proportionné au niveau de risque considéré.

Des exemples de processus et d'application de la gestion du risque qualité sont présentés, entre autres, dans la ligne directrice ICH Q9 reproduite dans la Partie III du présent guide.

CHAPITRE 4 : DOCUMENTATION

PRINCIPE

Une bonne documentation constitue un élément essentiel du système d'assurance de la qualité et est primordiale pour assurer la conformité des opérations aux exigences BPF. Les différents types de documents et supports doivent tous être définis au sein du système de gestion de la qualité du fabricant. La documentation peut exister sous des formes variées, incluant les supports papier, électroniques ou photographiques. L'objectif principal du système documentaire utilisé doit être d'établir, de contrôler, de surveiller et d'enregistrer toutes les activités qui influent – directement ou indirectement – sur tous les aspects de la qualité des médicaments. Le système de gestion de la qualité doit comporter des instructions suffisamment détaillées pour faciliter la compréhension partagée des exigences en complément d'un enregistrement suffisant des différents processus et l'évaluation de toute observation afin de pouvoir démontrer la mise en œuvre des différentes exigences au cours du temps.

Deux principaux types de documents sont utilisés pour gérer et enregistrer la conformité aux BPF : les instructions et les enregistrements / rapports. L'application de bonnes pratiques documentaires appropriée doit être mise en œuvre en fonction du type de document.

Des contrôles appropriés doivent être mis en œuvre pour garantir la précision, l'intégrité, la disponibilité et la lisibilité des documents. Les instructions ne doivent pas comporter d'erreur, et doivent être disponibles par écrit. Le terme « écrit » signifie que ces documents doivent être enregistrés ou présentés sur un support à partir duquel les données peuvent être restituées sous une forme directement lisible.

DOCUMENTATION BPF NECESSAIRE (PAR TYPE):

Etat des lieux des établissements pharmaceutiques (site master file): document décrivant les activités du fabricant et de l'exploitant soumises aux BPF.

Instructions (consignes et exigences) :

Spécifications: décrivent en détail les exigences auxquelles doivent se conformer les produits et composants utilisés ou obtenus au cours de la fabrication. Elles servent de base à l'évaluation de la qualité.

Formules de fabrication, instructions de fabrication, de conditionnement et de contrôle: détaillent l'ensemble des matières premières, équipements et systèmes informatisés (s'il y a lieu) à mettre en œuvre (au cours de la fabrication) et précisent toutes les instructions de fabrication, de conditionnement, d'échantillonnage et de contrôle. Les contrôles en cours de fabrication et les technologies analytiques des procédés doivent être également décrits, le cas échéant, avec leurs critères d'acceptation.

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

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

Cahiers des charges: sont agréés entre le donneur d'ordre et le sous-traitant pour les activités externalisées.

Enregistrement / rapport :

Enregistrements: apportent la preuve des différentes actions entreprises pour démontrer la conformité aux instructions par exemple les opérations, les anomalies et investigations et permettent de retracer l'historique de chacun des lots fabriqués y compris du point de vue de leur distribution. Ces documents incluent l'ensemble des données brutes qui sont utilisées pour créer d'autres enregistrements. Pour les enregistrements en version électronique, les utilisateurs soumis aux exigences réglementaires doivent définir les informations correspondant aux données brutes – a minima, l'ensemble des informations ayant trait à des décisions qualité doivent être considérées comme des données brutes.

Certificats d'analyse: fournissent un résumé de l'ensemble des résultats des contrôles réalisés sur les échantillons de produits ou de composants² ainsi qu'une évaluation de leur conformité aux spécifications établies.

Rapports: documentent la réalisation d'exercices particuliers, de projets ou d'investigations, ainsi que leurs résultats, conclusions et recommandations.

CREATION ET CONTROLE DE LA DOCUMENTATION

- 4.1. Tous les types de documents doivent être définis et respectés. Les exigences s'appliquent de la même manière à toutes les formes de supports documentaires mis en œuvre. Les systèmes complexes doivent être compris de tous, bien documentés, validés et des contrôles appropriés doivent être mis en place. De nombreux documents (instructions et/ou enregistrements) peuvent exister sous des formes hybrides, c'est-à-dire avec certains éléments sous forme électronique et d'autres sous forme papier. Les interactions et les mesures de contrôle doivent être définies pour les documents maîtres, les copies officielles, la manipulation des données et les enregistrements, que ce soit pour des systèmes hybrides ou homogènes. Des contrôles appropriés pour les documents électroniques, tels que des modèles, des formulaires, et les documents maîtres, doivent être mis en œuvre. Des contrôles appropriés doivent aussi être mis en place pour garantir l'intégrité des enregistrements pendant toute leur durée d'archivage.
- 4.2. Les documents doivent être soigneusement conçus, préparés, revus et distribués. Ils doivent être en conformité avec les parties pertinentes des dossiers de spécifications des produits, les dossiers d'autorisation de fabrication et de mise sur le marché (AMM), selon le cas. La reproduction des documents de travail à partir des documents maîtres ne doit pas permettre l'introduction d'une quelconque erreur au cours du processus de reproduction.
- 4.3. Les documents contenant des instructions doivent être approuvés, signés et datés par les personnes appropriées et autorisées. Le contenu des documents ne doit pas être ambigu et doit être identifiable de façon unique. La date de prise d'effet doit être définie.
- 4.4. Les documents contenant des instructions doivent être présentés de façon ordonnée et être faciles à vérifier. Le style et la langue des documents doivent correspondre à l'usage prévu. Les procédures, les instructions de travail et les méthodes doivent être écrites dans un style

² De façon alternative, la certification d'un lot peut se baser – en tout ou partie – sur l'évaluation des données en temps réel (résumés et rapports d'événements atypiques) pour des lots relevant de la technologie analytique des procédés, sur des paramètres ou mesures telles qu'approuvés dans le dossier d'AMM.

obligatoirement directif.

- 4.5. Les documents inclus dans le système de gestion de la qualité doivent être régulièrement révisés et tenus à jour.
- 4.6. Les documents ne doivent pas être manuscrits ; toutefois, lorsqu'un document nécessite l'inscription de données, l'espace qui leur est réservé doit être suffisant.

BONNES PRATIQUES DOCUMENTAIRES

- 4.7. Les saisies manuscrites doivent être faites de manière claire, lisible et indélébile.
- 4.8. Les enregistrements doivent être effectués ou finalisés au moment où chaque action est réalisée, de telle sorte que toutes les opérations significatives concernant la fabrication des médicaments puissent être tracées.
- 4.9. Toute correction apportée à un document doit être signée et datée ; la correction devant permettre la lecture de la mention originale. Le cas échéant, le motif de la correction doit être noté.

ARCHIVAGE DES DOCUMENTS

- 4.10. Chaque enregistrement doit être clairement défini au regard de l'opération de fabrication à laquelle il se rapporte et à sa localisation. Des contrôles sécurisés doivent être mis en place – et validés s'il y a lieu – afin de s'assurer de l'intégrité des enregistrements pendant toute leur durée d'archivage.
- 4.11. Des exigences spécifiques s'appliquent aux dossiers de lots qui doivent être conservés au moins un an après la date de péremption du lot correspondant, ou au moins cinq ans après la certification du lot par la personne qualifiée³ – le délai le plus long s'appliquant. Dans le cas des médicaments expérimentaux, les dossiers de lot sont conservés au moins cinq ans après l'achèvement ou l'interruption formelle du dernier essai clinique au cours duquel le lot a été utilisé. D'autres exigences pour l'archivage des documents peuvent être décrites au sein des législations en ce qui concerne des types particuliers de médicament (par exemple, les médicaments de thérapie innovante) et peuvent ainsi requérir des durées d'archivage plus longues pour certains documents.
- 4.12. Pour les documents autres que les dossiers de lot, leur durée d'archivage dépendra de l'activité à laquelle ils sont reliés. Les documents essentiels contenant des données brutes (par exemple relatives à la validation ou à la stabilité des produits) venant en appui des informations contenues dans l'AMM doivent être archivés tant que celle-ci reste en vigueur. Il peut être considéré comme acceptable de retirer certains documents (tels, par exemple, les données brutes de validation ou de stabilité) dès lors que les données auxquelles ils se rapportent ont été remplacées par un ensemble complet de nouvelles données. La justification de ce retrait doit être documentée et prendre en compte les exigences relatives à l'archivage des dossiers de lot ; par exemple, dans le cas de données de validation des procédés de fabrication, les données brutes afférentes doivent être conservées au moins pendant une durée couvrant celle de l'ensemble des lots libérés sur la base de cette validation.

³ Personne qualifiée : lorsque les opérations ont lieu en France, pharmacien responsable ou pharmacien délégué visés à l'article L. 5124-2 CSP ou pharmacien adjoint, par délégation du pharmacien responsable, formé et habilité à la certification des lots, exerçant au sein d'un établissement pharmaceutique visé à l'article L. 2124-1 CSP. Dans les autres Etats membres, la personne qualifiée s'entend au sens de l'article 48 de la directive 2001/83/CE modifiée.

La section suivante donne quelques exemples de documents requis. Le système de gestion de la qualité doit décrire tous les documents nécessaires pour garantir la qualité du produit et de la sécurité des patients.

SPECIFICATIONS

4.13.Des spécifications, dûment approuvées et datées, doivent être établies pour les matières premières, les articles de conditionnement et les produits finis.

Spécifications pour les matières premières et les articles de conditionnement

4.14.Les spécifications pour les matières premières et les articles de conditionnement primaires ou imprimés doivent comporter (ou faire référence, en fonction des cas) :

a) leur description, y compris :

- le nom utilisé dans l'établissement et le numéro de code interne ;
- la référence, le cas échéant, à une monographie de la pharmacopée ;
- le nom des fournisseurs agréés et, si possible, celui du fabricant original des composants ;
- un spécimen des articles de conditionnement imprimés ;

b) les instructions pour l'échantillonnage et le contrôle ;

c) les caractéristiques qualitatives et quantitatives avec leurs limites d'acceptation ;

d) les conditions et précautions de stockage ;

e) la durée maximale de stockage avant recontrôle.

Spécifications pour les produits intermédiaires et vrac

4.15.Des spécifications pour les produits intermédiaires et les produits vrac doivent être établies pour les opérations critiques ou bien s'ils sont achetés ou destinés distribués. Ces spécifications doivent être comparables, selon le cas, à celles des matières premières ou des produits finis.

Spécifications pour les produits finis

4.16.Les spécifications pour les produits finis doivent comporter (ou faire référence):

- a) le nom désignant le produit et, le cas échéant, à son numéro de code interne ;
- b) la formule ;
- c) une description de la forme pharmaceutique et des particularités du conditionnement ;
- d) des instructions d'échantillonnage et de contrôle ;
- e) les caractéristiques qualitatives et quantitatives avec leurs limites d'acceptation ;

- f) les conditions de stockage et, le cas échéant, à toute précaution particulière de manipulation ;
- g) la date de péremption.

FORMULES ET INSTRUCTIONS DE FABRICATION

La formule de fabrication et des instructions de fabrication approuvées et écrites doivent exister pour chaque produit et pour chaque taille de lot à fabriquer.

4.17.La formule de fabrication doit comporter :

- a) le nom du produit et la référence aux spécifications correspondantes ;
- b) une description de la forme pharmaceutique, le dosage du produit et la taille du lot ;
- c) une liste de toutes les matières premières entrant dans la fabrication avec les quantités utilisées pour chacune d'entre elles ; il convient également de mentionner toute substance susceptible de disparaître au cours de la fabrication ;
- d) le rendement final attendu, avec les limites d'acceptation, et, le cas échéant, des rendements intermédiaires pertinents.

4.18.Les instructions de fabrication doivent comporter :

- a) le lieu de fabrication et les principaux équipements à utiliser ;
- b) les méthodes ou la référence des méthodes à utiliser pour la mise en service des équipements critiques (par exemple, pour le nettoyage, l'assemblage, l'étalonnage, la stérilisation) ;
- c) les vérifications à mettre en œuvre pour s'assurer de l'élimination de tout produit, document ou composant précédent non requis au niveau des équipements et du poste de travail et que ces derniers sont propres et adaptés à l'usage ;
- d) les instructions détaillées pour chaque étape de la fabrication (par exemple, la vérification, les prétraitements, la séquence d'addition des produits, les paramètres critiques tels les durées, températures, etc.) ;
- e) les instructions pour tous contrôles en cours de fabrication ainsi que les valeurs limites ;
- f) lorsque cela s'avère nécessaire, les exigences concernant le stockage des produits vrac, y compris les informations sur le récipient, sur l'étiquetage et sur toute condition particulière de stockage ;
- g) toute précaution particulière à observer.

Instructions de conditionnement

4.19.Des instructions de conditionnement approuvées doivent exister pour chaque produit, chaque type et chaque taille de conditionnement. Elles doivent comporter ou faire référence aux éléments suivants :

- a) le nom du produit, y compris le numéro de lot du produit vrac et du produit fini ;

- b) la description de sa forme pharmaceutique et, le cas échéant, le dosage ;
- c) la présentation exprimée en termes de nombre d'unités, ou de poids ou de volume du produit dans le récipient final ;
- d) une liste complète de tous les articles de conditionnement nécessaires, y compris leurs quantités, formats et types, ainsi que le code ou numéro de référence se rapportant aux spécifications de chacun des articles de conditionnement ;
- e) le cas échéant, un exemple ou une reproduction des articles de conditionnement imprimés pertinents, et des modèles indiquant où doivent être apposés le numéro de lot et la date de péremption du produit ;
- f) les vérifications à mettre en œuvre pour s'assurer de l'élimination de tout produit, document ou composant précédent non requis au niveau des équipements et du poste de travail (vide de ligne) et que ces derniers sont propres et adaptés à l'usage ;
- g) les précautions particulières à observer, y compris un examen minutieux et préalable au démarrage des opérations de la zone de conditionnement et du matériel pour s'assurer du vide de ligne ;
- h) une description des opérations de conditionnement, y compris toute opération complémentaire significative et le matériel à utiliser ;
- i) les détails des contrôles en cours de fabrication avec les instructions d'échantillonnage et les limites d'acceptation.

Dossier de fabrication de lot

4.20. Un dossier de fabrication de lot doit être constitué pour chaque lot fabriqué. Il doit être basé sur les éléments correspondants de la formule de fabrication et des instructions de fabrication approuvées. Il doit contenir les informations suivantes:

- a) le nom et le numéro de lot du produit ;
- b) les dates et heures de début, de chaque étape intermédiaire importante et de la fin de la production ;
- c) les initiales de(s) l'opérateur(s) réalisant les étapes critiques de la fabrication et, le cas échéant, de toute personne ayant vérifiée ces opérations ;
- d) le numéro de lot et/ou le numéro d'analyse, les quantités de chaque matière première réellement pesée (y compris le numéro de lot et la quantité de tout produit récupéré ou retraité qui a été ajouté) ;
- e) toute opération de fabrication ou tout événement d'importance et les principaux équipements utilisés ;
- f) un relevé des contrôles en cours de fabrication, les initiales de(s) la personne(s) les ayant réalisés et les résultats obtenus ;
- g) le rendement obtenu à différentes étapes intermédiaires clé de la fabrication;
- h) des notes détaillées portant sur tout problème particulier, même de détail et une autorisation

signée pour chaque déviation à la formule et aux instructions de fabrication ;

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

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

Dossier de conditionnement du lot

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

- a) le nom et le numéro de lot du produit ;
- b) les dates et heures des opérations de conditionnement ;
- c) l'identification (initiales) de(s) l'opérateur(s) réalisant les étapes critiques du conditionnement et, le cas échéant, le nom de toute personne ayant vérifiée ces opérations ;
- d) les enregistrements des vérifications portant sur l'identité et la conformité aux instructions de conditionnement, y compris les résultats des contrôles en cours de conditionnement ;
- e) les informations sur les opérations de conditionnement réalisées, y compris les références aux équipements et aux lignes de conditionnement utilisées;
- f) si possible, des échantillons des articles de conditionnement imprimés, y compris les modèles des codes de lot, des dates de péremption et de toute surimpression;
- g) des notes détaillées portant sur tout problème particulier ou évènement inhabituel, avec une autorisation signée pour chaque déviation aux instructions de conditionnement ;
- h) les quantités et le numéro de référence ou marque d'identification de tous les articles de conditionnement imprimés ainsi que des produits vrac fournis, utilisés, détruits ou retournés en stock et les quantités de produit obtenu, avec le bilan comparatif. Lorsque des systèmes de contrôles électroniques robustes sont en place durant le conditionnement, il peut être justifié de ne pas inclure cette information ;
- i) l'approbation par la personne responsable des opérations de conditionnement.

PROCEDURES ET ENREGISTREMENTS

Réception

4.22. La réception de chaque matière première (dont les produits vrac, intermédiaires et finis) et des articles de conditionnement primaire, extérieur ou imprimé doit faire l'objet d'une procédure et d'enregistrement écrits à réception pour chaque livraison.

4.23. Les enregistrements de réception doivent comporter :

- a) le nom du produit inscrit sur le bon de livraison et les récipients;

- b) le nom donné dans l'établissement (si différent de a) et son code ;
- c) la date de réception ;
- d) le nom du fournisseur et le nom du fabricant ;
- e) le numéro de lot du fabricant ou le numéro de référence ;
- f) la quantité totale et le nombre de récipients reçus ;
- g) le numéro de lot attribué après la réception ;
- h) tout autre commentaire pertinent.

4.24. L'étiquetage interne, la quarantaine, le stockage des matières premières, des articles de conditionnement et des autres produits doivent faire l'objet de procédures écrites.

Echantillonnage

4.25. Des procédures écrites d'échantillonnage doivent être établies et comporter des indications sur les méthodes et le matériel à utiliser, sur les quantités à prélever et sur toutes précautions éventuelles à observer en vue d'éviter la contamination du produit ou toute détérioration de sa qualité.

Contrôle

4.26. Des procédures écrites doivent être établies pour le contrôle des produits aux différentes étapes de fabrication, détaillant les méthodes et le matériel à utiliser. Les contrôles réalisés doivent être enregistrés.

Autres

4.27. Des procédures écrites pour l'acceptation et le refus des matières premières, des articles de conditionnement et des produits doivent être établies – en particulier en ce qui concerne la certification du produit fini par la personne qualifiée. Tous les enregistrements doivent être mis à la disposition de la personne qualifiée. Un système doit être mis en place pour indiquer les observations particulières et toute modification de données critiques.

4.28. Des enregistrements doivent être maintenus en ce qui concerne la distribution de chaque lot de produit, et ce, afin d'en faciliter le rappel si nécessaire.

4.29. Des politiques, procédures, des protocoles et des rapports écrits, ainsi que, le cas échéant, les enregistrements des actions décidées ou des conclusions doivent être établis pour :

- les validations et qualifications des procédés, des équipements et des systèmes ;
- le montage des appareils et leur étalonnage ;
- les transferts de technologie ;
- l'entretien, le nettoyage et la désinfection ;
- les questions de personnel, y compris les listes de signatures, la formation aux BPF et aux questions techniques, l'habillement et l'hygiène et la vérification de l'efficacité de la formation ;

- la surveillance de l'environnement ;
- la lutte contre les nuisibles ;
- les réclamations ;
- les rappels ;
- les retours ;
- la maîtrise des changements ;
- les investigations des déviations et des non conformités ;
- les audits qualité interne / conformité aux BPF ;
- le cas échéant, les résumés de données (par exemple, la revue qualité produit) ;
- les audits des fournisseurs.

4.30. Des modes d'emploi clairs doivent être disponibles pour les équipements de fabrication et de contrôle principaux.

4.31. Les équipements principaux ou critiques en fabrication comme en contrôle de la qualité—et les locaux de production doivent être accompagnés d'un cahier de route mentionnant, par ordre chronologique, et selon les cas, l'utilisation qui en est faite, les opérations d'étalonnage, d'entretien, de nettoyage ou de réparation avec les dates et le nom des personnes ayant effectué ces opérations.

4.32. Une liste des documents inclus dans le système de gestion de la qualité doit être maintenue à jour.

CHAPITRE 7 : ACTIVITES EXTERNALISEES

PRINCIPE

Toute activité couverte par le guide des BPF qui est externalisée, doit être définie de manière appropriée, convenue et contrôlée afin d'éviter tout malentendu susceptible de conduire à un travail ou un produit de qualité insuffisante. Un contrat écrit doit être établi entre le donneur d'ordre et le sous-traitant en vue de fixer clairement les obligations de chaque partie. Le système de gestion de la qualité du donneur d'ordre doit préciser clairement la manière dont la personne qualifiée certifiant chaque lot de produit pour sa libération, exerce sa pleine responsabilité.

Note: Ce chapitre traite de la responsabilité des fabricants vis-à-vis des autorités compétentes des Etats membres concernant les autorisations de mise sur le marché et de fabrication octroyées. Il ne modifie en rien les responsabilités respectives des donneurs d'ordre et sous-traitant vis-à-vis des consommateurs ; ces responsabilités sont régies par d'autres dispositions des réglementations communautaire et nationale.

GENERALITES

- 7.1 Un contrat écrit doit couvrir les activités externalisées, les produits ou opérations auxquels elles sont liées, et les dispositions techniques prises à leur sujet.
- 7.2 Toutes les dispositions prises en matière d'activités externalisées, incluant toute proposition de modifications techniques ou autres dispositions, doivent être conformes aux réglementations en vigueur et à l'autorisation de mise sur le marché du produit concerné, s'il y a lieu.
- 7.3 Lorsque le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et le fabricant sont différents, des mesures appropriées doivent être en place, en tenant compte des principes décrits dans ce chapitre.

LE DONNEUR D'ORDRE

- 7.4 Le système qualité pharmaceutique du donneur d'ordre doit inclure le contrôle et la revue de toute activité externalisée. Le donneur d'ordre a la responsabilité finale de s'assurer que des processus sont en place pour assurer la maîtrise des activités externalisées. Ces processus doivent intégrer les principes de gestion du risque qualité et comprennent notamment :
- 7.5 Avant d'externaliser des activités, le donneur d'ordre a la responsabilité d'évaluer la légalité, l'aptitude et la compétence du sous-traitant à mener à bien les activités externalisées. Le donneur d'ordre a la responsabilité de s'assurer, par le biais du contrat, que les principes et annexes des BPF décrites dans ce guide sont respectés.
- 7.6 Le donneur d'ordre doit fournir au sous-traitant toute les informations et connaissances nécessaires à la réalisation correcte des opérations sous contrat, conformément aux réglementations en vigueur et à l'autorisation de mise sur le marché du produit concerné. Le donneur d'ordre doit s'assurer que le sous-traitant est pleinement conscient de tous les problèmes associés au produit ou au travail demandé qui pourraient constituer un risque pour ses locaux, matériels, personnel ou d'autres composants ou produits.
- 7.7 Le donneur d'ordre doit surveiller et évaluer la performance du sous-traitant ainsi que

l'identification et la mise en œuvre de toute amélioration nécessaire.

- 7.8 Le donneur d'ordre a la responsabilité de la revue et de l'évaluation des enregistrements et résultats liés aux activités externalisées. Il doit aussi s'assurer, soit par lui-même, soit sur la base de la confirmation donnée par la personne qualifiée du sous-traitant, que tous les produits et composants qui lui sont livrés par le sous-traitant ont été traités conformément aux BPF et à l'autorisation de mise sur le marché.

LE SOUS-TRAITANT

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

LE CONTRAT

- 7.14 Un contrat doit être établi entre le donneur d'ordre et le sous-traitant précisant leurs responsabilités respectives et les processus de communication concernant les activités externalisées. Les aspects techniques du contrat doivent être établis par des personnes compétentes, possédant des connaissances appropriées en matière de sous-traitance d'activités et de bonnes pratiques de fabrication. Toutes les dispositions concernant les activités externalisées doivent être conformes aux réglementations en vigueur et à l'autorisation de mise sur le marché du produit concerné, et agréées par les deux parties.
- 7.15 Le contrat doit préciser clairement qui réalise chaque étape de l'activité externalisée, p. ex., gestion des connaissances, transfert de technologie, chaîne d'approvisionnement, sous-traitance, qualité et achat des composants, analyse et libération des composants, production et contrôle de la qualité (y compris les contrôles en cours de fabrication, l'échantillonnage et l'analyse).
- 7.16 Tous les enregistrements liés aux activités externalisées, par exemple ceux relatifs à la fabrication, l'analyse et la distribution ainsi que les échantillons de référence doivent être conservés par le donneur d'ordre ou mis à la disposition de ce dernier. Tout enregistrement concernant l'évaluation de la qualité d'un produit, en cas de réclamation ou d'un défaut suspecté, ou dans l'investigation dans le cas d'une suspicion de produit falsifié, doit être accessible et décrit dans les procédures correspondantes du donneur d'ordre.
- 7.17 Le contrat doit permettre au donneur d'ordre d'auditer les activités externalisées effectuées par le sous-traitant ou ses sous-traitants mutuellement agréés.

ANNEXE 6 : FABRICATION DES GAZ MEDICINAUX

PRINCIPE

Les gaz qui répondent à la définition du médicament donnée par la directive 2001/83/EC (ci-dessous nommés « gaz médicinaux ») sont soumis aux dispositions de cette directive, notamment à celles qui concernent leur fabrication. A cet égard, cette annexe traite de la fabrication des gaz substances actives et des gaz médicinaux.

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

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

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

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

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

FABRICATION DES GAZ SUBSTANCES ACTIVES

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

1. Les procédés relevant de ces deux voies d'obtention de gaz substances actives doivent se conformer à la partie II des exigences générales. Toutefois :

(a) les exigences relatives aux matières premières de substances actives (partie II chapitre 7) ne s'appliquent pas à la production de gaz substances actives par séparation de l'air (le fabricant doit néanmoins s'assurer que la qualité de l'air ambiant convient au procédé établi et que ses évolutions n'affectent pas la qualité du gaz substance active).

(b) les exigences relatives aux études de suivi de la stabilité (partie II point 11.5) destinées à confirmer les conditions de conservation et les dates de péremption / réanalyse (partie II point 11.6) ne s'appliquent pas si les études initiales de stabilité ont été remplacées par des données bibliographiques (voir Note for Guidance CPMP/QWP/1719/00) ; et

(c) les exigences relatives aux échantillons de référence et échantillons modèles (partie II point 11.7) ne s'appliquent pas aux gaz substances actives, sauf indication contraire.

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

3. En outre :

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

(b) le remplissage de gaz substances actives en bouteilles ou réservoirs cryogéniques mobiles doit être effectué conformément aux exigences applicables aux gaz médicinaux (points 22 à 37 de cette annexe), en complément des exigences du chapitre 9 de la partie II de ce guide.

FABRICATION DES GAZ MEDICINAUX

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

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

Personnel

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

produits pour les patients. Les conducteurs de camions doivent être inclus dans les programmes de formation.

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

Locaux et matériel

Locaux

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

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

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

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

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

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

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

Matériel

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

En outre, les rampes de remplissage doivent être munies de raccords spécifiques, qui peuvent faire l'objet de normes nationales ou internationales. L'utilisation sur le même site de remplissage de raccords

correspondant à des normes différentes doit faire l'objet d'une attention particulière, de même que l'utilisation d'adaptateurs nécessaires dans certaines situations pour contourner les systèmes de raccords spécifiques.

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

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

14. Les rampes de remplissage doivent être dédiées à un gaz médicinal donné ou à un mélange donné de gaz médicinaux. Dans des cas exceptionnels, le remplissage sur des rampes de gaz médicinaux de gaz destinés à d'autres usages médicaux peut être acceptable à condition que cela soit justifié et effectué sous contrôle. Dans ce cas, la qualité du gaz destiné à d'autres usages médicaux doit être au moins égale à celle du gaz médicinal et les BPF doivent être appliquées. Les remplissages doivent être alors effectués par campagnes.

15. Les opérations de réparation et d'entretien des équipements (y compris les opérations de nettoyage et de purge) ne doivent pas affecter la qualité des gaz médicinaux. Des procédures doivent notamment décrire les mesures à prendre après toute intervention de réparation ou d'entretien ayant impliqué la rupture de l'intégrité du système. Plus précisément, il doit être démontré préalablement à la remise en service de la ligne que l'équipement est exempt de toute contamination susceptible d'affecter la qualité du produit fini. Les enregistrements doivent être conservés.

16. Les mesures à prendre lorsqu'une citerne mobile est remise en service pour le transport de gaz médicinaux (après transport de gaz non médicinal dans les conditions mentionnées au point 12, ou après une opération d'entretien) doivent être décrites dans une procédure. Des contrôles analytiques doivent être effectués.

Documentation

17. Les données figurant dans les dossiers de lot doivent permettre d'assurer la traçabilité des étapes importantes des opérations de remplissage de chaque bouteille ou réservoir cryogénique mobile. Selon les cas, il convient d'enregistrer les données suivantes :

- (a) nom du produit ;
- (b) numéro de lot ;
- (c) date et heure de l'opération de remplissage ;
- (d) identification de la (des) personne(s) en charge des étapes importantes (exemple : vide de ligne, réception, préparation avant remplissage, remplissage, etc.) ;
- (e) référence(s) du (des) lots des gaz utilisé(s), tel(s) que mentionné(s) au point 22, et statut de ces gaz ;

- (f) équipement utilisé (par exemple : rampe de remplissage) ;
- (g) nombre de bouteilles / réservoirs cryogéniques mobiles avant remplissage, numéros individuels d'identification et capacité en eau de ces récipients ;
- (h) opérations effectuées préalablement au remplissage (voir point 30) ;
- (i) paramètres clefs nécessaires pour garantir un remplissage correct dans des conditions standards ;
- (j) résultats des contrôles appropriés permettant de s'assurer que les bouteilles / réservoirs cryogéniques mobiles ont été remplis ;
- (k) un exemplaire d'étiquette de lot ;
- (l) spécifications du produit fini et résultats des essais du contrôle de la qualité (avec le statut métrologique des équipements analytiques) ;
- (m) nombre de bouteilles / réservoirs cryogéniques mobiles refusés, numéros individuels d'identification de ces récipients et motifs des refus ;
- (n) description de tout incident ou évènement inhabituel, et autorisation signée pour toute dérogation aux instructions de remplissage ;
- (o) déclaration de certification par le pharmacien responsable, date et signature.

18. Les enregistrements relatifs à chaque lot de gaz destiné à alimenter un réservoir fixe d'établissement de santé doivent être conservés. Ces enregistrements doivent, selon les cas, inclure les éléments suivants :

- (a) nom du produit ;
- (b) numéro de lot ;
- (c) identification du réservoir cryogénique fixe (ou de la citerne mobile) contenant le lot de gaz à l'étape de sa certification ;
- (d) date et heure de l'opération de remplissage ;
- (e) identification de la (des) personne(s) en charge du remplissage de ce réservoir cryogénique fixe (ou citerne mobile) ;
- (f) référence de la citerne mobile (ou du réservoir cryogénique fixe) d'approvisionnement, référence du gaz ainsi livré si applicable ;
- (g) tout détail pertinent concernant l'opération de remplissage ;
- (h) spécifications du produit et résultats des essais du contrôle de la qualité (avec le statut métrologique des équipements analytiques) ;
- (i) description de tout incident ou évènement inhabituel, et autorisation signée pour toute dérogation aux instructions de remplissage ;
- (j) déclaration de certification par le pharmacien responsable, date et signature.

Production

Transferts et livraisons de gaz cryogéniques et liquéfiés

19. Depuis le premier réservoir de stockage, les transferts de gaz cryogéniques ou liquéfiés, ainsi que les contrôles effectués avant ces transferts, doivent être réalisés selon des procédures validées rédigées afin d'éviter toute possibilité de contamination. Les lignes de transfert doivent être équipées de clapets anti-retour ou de tout autre système alternatif approprié. Les flexibles de connexion, tuyaux de raccordement et raccords doivent être balayés par le gaz concerné avant utilisation.

20. Les tuyaux de transfert utilisés pour le remplissage des réservoirs cryogéniques fixes et des citernes mobiles doivent être munis de raccords spécifiques aux produits. L'utilisation d'adaptateurs permettant le raccordement de réservoirs cryogéniques fixes et de citernes mobiles non dédiés au même gaz doit être contrôlée de façon adéquate.

21. Des livraisons de gaz peuvent être ajoutées à des réservoirs cryogéniques fixes contenant la même qualité définie de gaz, à condition que l'analyse d'un échantillon montre que la qualité du gaz livré est satisfaisante. Le prélèvement peut être fait sur le gaz devant être livré ou dans le réservoir cryogénique fixe après livraison.

Note : des dispositions particulières concernant le remplissage de réservoirs fixes installés chez les clients figurent au point 42.

Remplissage et étiquetage des bouteilles et réservoirs cryogéniques mobiles

22. Avant remplissage des bouteilles et réservoirs cryogéniques mobiles, le (les) gaz doivent être définis en tant que lots, contrôlés selon leurs spécifications et acceptés en vue du remplissage.

23. Dans le cas de procédés en continu comme ceux mentionnés dans « Principe », des contrôles en cours suffisants doivent apporter l'assurance que le gaz est conforme à ses spécifications.

24. Les bouteilles, réservoirs cryogéniques mobiles et robinets doivent être conformes aux spécifications techniques appropriées et à toute exigence de l'AMM. Ils doivent être dédiés à un gaz médicinal donné ou à un mélange donné de gaz médicinaux. Les bouteilles doivent être peintes de la couleur correspondant aux normes en vigueur. Elles doivent de préférence être équipées de robinets à pression résiduelle minimale avec mécanismes anti-retour afin d'assurer une protection adéquate contre les contaminations.

25. Les bouteilles, réservoirs cryogéniques mobiles et robinets doivent être vérifiés avant leur première utilisation en production, et doivent être convenablement entretenus. La maintenance des dispositifs portant un marquage CE doit répondre aux instructions des fabricants de ces dispositifs.

26. Les vérifications et opérations d'entretien ne doivent pas affecter la qualité ni avoir d'impact sur la sécurité du médicament. L'eau utilisée pour l'épreuve hydraulique des bouteilles doit être de qualité au moins équivalente à celle de l'eau potable.

27. Dans le cadre des vérifications et opérations de maintenance, les bouteilles doivent être soumises à un examen visuel interne, avant montage du robinet, pour s'assurer qu'elles ne sont pas contaminées par de l'eau ou d'autres contaminants. Ceci doit être effectué :

- quand elles sont neuves avant première mise en service pour un usage pharmaceutique ;
- après toute épreuve hydraulique ou test équivalent si le robinet a été retiré ;
- chaque fois que le robinet est remplacé.

Après montage, le robinet doit être maintenu fermé pour éviter l'introduction de contaminants dans la bouteille. Tout doute sur l'état interne de la bouteille doit conduire à retirer le robinet et examiner l'intérieur de la bouteille pour s'assurer de l'absence de contamination.

28. Les opérations d'entretien et de réparation des bouteilles, réservoirs cryogéniques mobiles et robinets sont de la responsabilité du fabricant du médicament. S'il est fait appel à des sous-traitants prestataires, ceux-ci doivent avoir été approuvés et des contrats comportant des cahiers des charges techniques doivent avoir été établis. Ces sous-traitants prestataires doivent être audités pour s'assurer qu'ils respectent des standards appropriés.

29. Un système doit permettre d'assurer la traçabilité des bouteilles, réservoirs cryogéniques mobiles et robinets.

30. Les vérifications avant remplissage doivent comporter :

- (a) dans le cas des bouteilles, la vérification, selon une procédure définie, qu'il subsiste une pression résiduelle positive dans chacune d'entre elles ;
 - si la bouteille est munie d'un robinet à pression résiduelle mais s'il ne semble pas subsister de pression résiduelle positive, le bon fonctionnement du robinet doit être contrôlé, et, s'il s'avère qu'il est déficient, la bouteille doit être envoyée en maintenance ;
 - si la bouteille n'est pas munie d'un robinet à pression résiduelle, et s'il ne subsiste pas de pression résiduelle positive, la bouteille doit être écartée pour être soumise à des mesures supplémentaires afin de s'assurer qu'elle n'est pas contaminée par de l'eau ou d'autres contaminants ; celles-ci peuvent consister en un examen visuel interne suivi par un nettoyage selon une méthode validée ;
- (b) la vérification que toutes les étiquettes de lot précédentes ont été retirées ;
- (c) la vérification que toute étiquette produit abimée a été retirée et remplacée ;
- (d) un examen visuel externe de chaque bouteille, réservoir cryogénique mobile et robinet afin de repérer déformations, brûlures à l'arc, débris ou autres dommages, ainsi que la présence d'huile ou de graisse ; un nettoyage doit si nécessaire être effectué ;
- (e) la vérification du raccord de sortie du robinet de chaque bouteille ou réservoir cryogénique mobile pour s'assurer qu'il correspond bien au gaz concerné ;
- (f) la vérification de la prochaine date de contrôle du robinet (cas de robinets devant faire l'objet de contrôles périodiques) ;
- (g) la vérification que tout contrôle des bouteilles et réservoirs cryogéniques mobiles requis par la réglementation nationale ou internationale (exemple : épreuve hydraulique des bouteilles) a bien été effectué et est toujours valide ; et
- (h) la vérification que chaque bouteille est peinte de la couleur décrite dans l'AMM (codes couleur des normes nationales / internationales en vigueur).

31. Un lot doit être défini pour les opérations de remplissage.

32. Les bouteilles retournées en vue d'un nouveau remplissage doivent être préparées avec soin afin de minimiser les risques de contamination, en conformité avec les procédures définies dans l'AMM. Ces procédures, qui doivent comprendre des opérations de tirage au vide et / ou de purge, doivent être validées.

Note : Pour les gaz comprimés, le niveau d'impureté théorique maximal doit être de 500 ppm v/v pour une pression de remplissage de 200 bar à 15°C (et valeurs équivalentes pour les autres pressions de remplissage).

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

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

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

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

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

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

Contrôle de la qualité

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

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

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

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

(c) Dans le cas d'un gaz medicinal produit par mélange dans les bouteilles de deux gaz ou plus sur la même rampe, chaque composant doit être analysé (identité et dosage) dans chacune des bouteilles. En ce qui concerne les excipients éventuels, le contrôle de l'identité peut être réalisé sur une bouteille par cycle de remplissage sur rampe multi-bouteilles (ou par cycle de remplissage continu si les bouteilles sont remplies une à une). Le nombre de bouteilles analysées peut être moindre si un système de remplissage automatisé et validé est mis en œuvre.

(d) Les gaz prémélangés doivent suivre les mêmes principes que ceux qui s'appliquent aux gaz simples si le mélange de gaz est analysé en ligne en continu avant remplissage.

Les gaz prémélangés doivent suivre les mêmes principes que ceux qui s'appliquent aux gaz médicinaux produits par mélange des gaz dans les bouteilles si le mélange de gaz n'est pas analysé en ligne en continu avant remplissage.

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

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

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

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

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

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

Transport des gaz conditionnés

45. Les bouteilles remplies et les réservoirs patients doivent être protégés pendant leur transport de telle manière, notamment, qu'ils soient livrés aux clients dans un état de propreté compatible avec l'environnement dans lequel ils doivent être utilisés.

GLOSSAIRE

Bouteille

Récipient généralement cylindrique, adapté aux gaz comprimés, liquéfiés ou dissous, muni d'un dispositif de régulation de la sortie spontanée du gaz, à pression atmosphérique et température ambiante.

Cadre de bouteilles

Ensemble de bouteilles maintenues entre elles, reliées par une tubulure multivoies, et qui sont transportées et utilisées en tant qu'unité.

Citerne mobile

Récipient isolé thermiquement, fixé sur un véhicule pour le transport de gaz liquéfié ou cryogénique.

Clapet anti-retour

Clapet permettant un flux de gaz unidirectionnel seulement.

Epreuve hydraulique

Contrôle effectué conformément aux réglementations nationales ou internationales afin de s'assurer que les récipients sous pression peuvent résister à des pressions allant jusqu'à celle de calcul de l'épaisseur minimale de leurs parois.

Gaz

Toute substance se trouvant entièrement à l'état gazeux à 1,013 bar et +20°C ou dont la pression de vapeur excède 3 bars à + 50°C.

Gaz comprimé

Gaz qui, lors qu'il est conditionné sous pression pour le transport, est entièrement gazeux à toutes les températures au dessus de -50°C.

Gaz cryogénique

Gaz qui se liquéfie à 1,013 bar à des températures inférieures à -150°C.

Gaz liquéfié

Gaz qui, lorsqu'il est conditionné pour le transport, est partiellement liquide (ou solide) à une température au dessus de -50°C.

Gaz médicinal

Tout gaz ou mélange de gaz répondant à la définition du médicament selon la directive 2001/83/EC.

Gaz substance active

Tout gaz destiné à être une substance active pour un médicament.

Impureté résiduelle théorique maximale

Impureté gazeuse provenant d'une éventuelle rétropollution et subsistant après le processus de prétraitement avant remplissage. Le calcul de l'impureté résiduelle théorique maximale ne s'applique qu'aux gaz comprimés et suppose que les gaz se comportent comme des gaz parfaits.

Mettre à l'air

Retirer le gaz résiduel d'un récipient / système en abaissant sa pression jusqu'à 1,013 bar, en ouvrant le récipient / système à l'atmosphère.

Purger

Retirer le gaz résiduel d'un récipient / système par pressurisation avec le gaz concerné puis mise à l'air à 1,013 bar.

Rampe de remplissage

Equipement ou appareillage conçu pour permettre de vider et remplir simultanément un ou plusieurs récipients.

Récipient

Un récipient est un réservoir cryogénique (réservoir fixe, citerne mobile ou tout autre type de réservoir cryogénique mobile), une bouteille, un cadre de bouteilles ou tout autre conditionnement en contact direct avec le gaz.

Réservoir cryogénique fixe

Récipient fixe isolé thermiquement, conçu pour le stockage de gaz liquéfié ou cryogénique.

Réservoir cryogénique mobile

Récipient mobile isolé thermiquement conçu pour maintenir son contenu à l'état liquide. Ce terme n'inclut pas les citernes mobiles.

Réservoir patient

Réservoir cryogénique mobile conçu pour contenir de l'oxygène liquide et dispenser de l'oxygène gazeux au domicile des patients.

Robinet

Dispositif permettant d'ouvrir ou fermer des récipients.

Robinet à pression résiduelle positive

Robinet de bouteille qui maintient dans la bouteille, après utilisation, une pression positive supérieure à la pression atmosphérique afin de prévenir toute contamination interne.

Séparation de l'air

Séparation de l'air atmosphérique en ses constituants gazeux par distillation fractionnée à températures cryogéniques.

Tirer au vide

Retirer le gaz résiduel d'un récipient / système en abaissant la pression à une valeur inférieure à 1,013 bar par un système de mise sous vide.

Note : Les dispositions relatives aux réservoirs cryogéniques fixes situés dans des lieux dépendant d'établissements de santé s'appliquent également à ceux qui sont situés dans des lieux dépendant de structures dispensatrices d'oxygène à domicile.

ANNEXE 7

FABRICATION DES MEDICAMENTS A BASE DE PLANTES

Principe

Compte tenu de leur nature souvent complexe et variable, le contrôle des matières premières, le stockage et le traitement de ces produits revêtent une importance particulière dans la fabrication des médicaments à base de plantes.

La matière première mise en œuvre pour la fabrication d'un médicament à base de plantes⁴ peut être une plante médicinale, une substance végétale⁵ ou une préparation à base de plantes¹. La substance végétale doit être de qualité appropriée et des données justificatives doivent être fournies au fabricant du médicament/ préparation à base de plantes. Des informations détaillées sur la production agricole peuvent être nécessaires afin d'assurer une qualité reproductible de la substance végétale. La sélection des graines, la culture et les conditions de récolte sont des aspects importants de la qualité de la substance végétale et peuvent *in fine* avoir une influence sur la qualité du produit fini. Les recommandations sur un système approprié d'assurance de la qualité pour les bonnes pratiques d'agriculture et de récolte sont fournies dans le document d'orientation du Comité des médicaments à base de plantes (HMPC) : « *Ligne directrice concernant les bonnes pratiques agricoles et les bonnes pratiques de récolte relatives aux matières premières d'origine végétale* » (appelée par son acronyme anglais GACP au sein de ce présent document).

Cette annexe s'applique à toutes les matières premières végétales : plantes médicinales, substances végétales, ou préparations à base de plantes.

⁴ Dans toute l'annexe et sauf précision contraire, les termes « *médicaments / préparations à base de plantes* » incluent les médicaments traditionnels et les préparations à base de plantes.

⁵ Les termes « *substance végétale* » et « *préparation à base de plantes* », tels qu'ils sont définis dans la Directive 2004/24/CE sont considérés comme respectivement équivalents aux termes « *drogue végétale* » (monographie 1433) et « *préparation à base de drogues végétales* » (monographie 1434) de la Pharmacopée Européenne

Tableau illustrant l'application des Bonnes Pratiques à la fabrication des médicaments à base de plantes⁶.

Activité	GACP ⁷	Partie II du Guide BPF [†]	Partie I du Guide BPF [†]
Culture, récolte et cueillette des plantes, algues, champignons et lichens ; collecte d'exsudats.			
Coupe et séchage des plantes, algues, champignons, lichens et exsudats. *			
Expression des plantes et distillation. **			
Division, traitement des exsudats, extraction des plantes, fractionnement, purification, concentration ou fermentation des substances végétales.			
Opérations ultérieures destinées à la mise en forme galénique (dont le conditionnement en tant que médicament).			

[†] Note explicative.

La classification BPF du matériel végétal dépend de l'utilisation qui en est faite par le titulaire de l'autorisation de fabrication. Il peut ainsi être classé comme une substance active, un produit intermédiaire ou un produit fini. Il est de la responsabilité du fabricant du médicament de s'assurer que la classification BPF appropriée est appliquée.

* Les fabricants doivent s'assurer que ces opérations sont effectuées conformément aux enregistrements et autorisations de mise sur le marché. Pour les étapes initiales ayant lieu en extérieur, et selon ce qui est justifié par l'enregistrement ou l'autorisation de mise sur le marché, les GACP sont applicables. Les BPF s'appliquent aux étapes ultérieures de coupe et de séchage.

** Dans le cas où il est nécessaire – d'un point de vue du maintien de la qualité du produit dans les limites des spécifications approuvées – que les opérations d'expression des plantes et de distillation fassent partie intégrante de la récolte, il est acceptable qu'elles soient effectuées en extérieur, à condition que la culture soit conforme aux GACP. Cette possibilité doit cependant être considérée comme exceptionnelle, et donc justifiée dans les dossiers d'enregistrement et d'autorisation de mise sur le marché. En ce qui concerne les opérations effectuées en extérieur, il convient de s'assurer d'une documentation, d'un contrôle et d'une validation appropriés, selon les principes des BPF. Les autorités réglementaires peuvent effectuer des inspections BPF de ces activités afin d'en évaluer la conformité.

Locaux et matériel

Zones de stockage

⁶ Ce tableau développe en détail la section végétale du Tableau I dans la partie II du guide BPF.

⁷ Tel que publié par l'Agence européenne du médicament EMA

1. Les substances végétales doivent être stockées dans des zones séparées. La zone de stockage doit disposer d'un équipement de protection contre l'entrée d'insectes ou d'autres animaux – spécialement les rongeurs. Des mesures efficaces doivent être prises pour empêcher :
 - la prolifération de ces animaux et des micro-organismes introduits avec la substance végétale ;
 - la fermentation ou la croissance des moisissures ;
 - les contaminations croisées.Différentes zones fermées doivent être utilisées pour les substances végétales en quarantaine et pour celles qui sont déjà acceptées.
2. La zone de stockage doit être bien ventilée et les contenants doivent être disposés de manière à permettre à l'air de circuler librement.
3. Une attention particulière doit être accordée à la propreté et à l'entretien des zones de stockage, notamment lorsque de la poussière est générée.
4. Le stockage des substances végétales et des préparations à base de plantes peut nécessiter des conditions spéciales d'humidité, de température ou de protection contre la lumière ; ces conditions doivent être assurées et surveillées.

Zone de production

5. En vue de faciliter le nettoyage et d'éviter une contamination croisée, des dispositions particulières – telles, par exemple, une extraction d'air, des locaux dédiés, etc. – doivent être mises en œuvre durant les opérations d'échantillonnage, de pesée, de mélange ou d'autres opérations sur les substances végétales et les préparations à base de plantes qui seraient susceptibles de générer des poussières.

Matériel

6. Les équipements, les matériels filtrants, etc. utilisés au cours du procédé de fabrication doivent être compatibles avec le solvant d'extraction afin d'empêcher toute libération ou absorption indésirable de substance susceptible d'avoir un impact sur le produit.

Documentation

Spécifications pour les matières premières

7. Les fabricants de médicaments à base de plantes doivent s'assurer qu'ils n'utilisent que des matières premières d'origine végétale fabriquées conformément aux BPF et aux dossiers d'autorisation de mise sur le marché ou aux enregistrements. Une documentation complète sur les audits des fournisseurs de matières premières d'origine végétale, effectués par ou au nom du fabricant de médicaments à base de plantes, doit être disponible. Ces informations relatives à la substance active sont en effet fondamentales à la qualité de la matière première. Le fabricant doit s'assurer que les fournisseurs de la substance/ préparation à base de plantes sont en conformité avec les GACP.
8. Pour répondre aux exigences relatives aux spécifications décrites dans le chapitre 4 du guide des BPF, la documentation pour les substances végétales / préparations à base de plantes doit comporter :
 - le nom scientifique de la plante, selon le système à deux mots (genre, espèce, sous-espèce/ variété et auteur, e.g. Linné), ainsi que d'autres informations importantes si nécessaire telles le nom du cultivar et le chémotype ;
 - les données sur la source de la plante (pays ou région d'origine, et le cas échéant, culture, période et procédures de récolte/ cueillette, pesticides éventuels utilisés, contamination radioactive possible, etc.) ;

- la partie(s) utilisée (s) de la plante ;
- le système de séchage utilisé le cas échéant ;
- la description de la substance végétale et de ses caractéristiques macro et microscopiques ;
- les tests d'identification appropriés portant, s'il y a lieu, sur les composants ayant une activité thérapeutique connue ou les traceurs. De plus, des tests discriminants spécifiques sont requis pour les substances végétales susceptibles d'être altérées/ substituées. Un spécimen authentique de référence doit être disponible à des fins d'identification ;
- la teneur en eau des substances végétales, déterminée conformément à la Pharmacopée européenne ;
- le dosage des composants ayant une activité thérapeutique connue, ou, s'il y a lieu, des traceurs ainsi que les méthodes appropriées pour la détermination d'une éventuelle contamination par des pesticides et les limites admises (conformément aux méthodes de la Pharmacopée européenne, ou en leur absence, à une méthode validée appropriée, sauf justification contraire) ;
- les contrôles pour détecter les éventuelles contaminations fongiques et/ ou microbiennes, y compris les aflatoxines, et autres mycotoxines, les infestations parasitaires et limites admises, selon ce qui est approprié;
- les essais pour rechercher les métaux toxiques, ainsi que les contaminants et produits de falsification éventuels, le cas échéant ;
- les essais de recherche de matières étrangères, le cas échéant ;
- et tout autre essai supplémentaire exigé par la monographie générale sur les substances végétales de la Pharmacopée européenne, ou, le cas échéant, la monographie spécifique à la substance végétale.

Tout traitement destiné à réduire la contamination fongique et/ ou microbienne ou toute autre infestation doit être documenté. Les spécifications et procédures doivent être disponibles et inclure des données sur le traitement, les contrôles et les limites de résidus.

Instructions relatives au traitement

9. Les instructions relatives au traitement doivent, d'une part décrire les différentes opérations effectuées sur la substance végétale – comme, par exemple, le nettoyage, le séchage, le broyage et le tamisage – et, d'autre part indiquer le temps et les températures de la phase de séchage ainsi que les méthodes utilisées pour le contrôle de la taille des fragments et des particules.
10. En particulier, des instructions et des enregistrements doivent permettre de s'assurer que chaque contenant de substances végétales est soigneusement examiné afin de détecter toute altération/ substitution ou présence de matière étrangère – telle que des fragments de métaux ou de verre, des parties ou excréments d'animaux, des pierres, du sable, etc. – de rouille et de signes de décomposition.
11. Les instructions relatives au traitement doivent aussi décrire le tamisage de sécurité – ou tout autre méthode utilisée pour éliminer les matières étrangères – et les procédures adéquates mises en œuvre pour le nettoyage/ la sélection des plantes ou matières végétales brutes préalablement au stockage de la substance végétale approuvée ou à la fabrication.
12. En ce qui concerne la fabrication d'une préparation à base de plantes, les instructions doivent comporter des indications relatives au solvant, à la durée et à la température d'extraction et une description de toutes les étapes de concentration et des méthodes utilisées.

Contrôle de la qualité

Echantillonnage

13. Etant donné que les plantes médicinales/ substances végétales sont par nature hétérogènes, leur échantillonnage doit être réalisé avec un soin particulier par du personnel possédant l'expertise nécessaire. Chaque lot doit être identifié par la documentation qui s'y rapporte.
14. Un échantillon de référence de la plante ou de la matière végétale brute est nécessaire, notamment dans les cas où la substance végétale n'est pas décrite dans la Pharmacopée européenne ou bien dans une autre Pharmacopée d'un Etat membre. Les échantillons de la plante ou de la matière végétale brute non pulvérisée sont requis dans le cas où des poudres soient mises en œuvres.
15. Les personnes responsables du contrôle de la qualité doivent avoir une expertise et une expérience spécifiques au regard des substances végétales, des préparations à base de plantes et / ou des médicaments à base de plantes afin de pouvoir procéder aux tests d'identification et de déceler les cas d'altération, la présence d'une croissance fongique, les infestations, l'absence d'uniformité d'une livraison de plantes à l'état brut, etc.
16. L'identité et la qualité des substances végétales, des préparations à base de plantes et des médicaments à base de plantes doivent être contrôlées en conformité avec les orientations européennes actuelles pertinentes relatives à la qualité et aux spécifications des médicaments à base de plantes et des médicaments traditionnels à base de plantes, et le cas échéant, avec les monographies spécifiques de la Pharmacopée européenne.

ANNEXE 11 SYSTEMES INFORMATISES

Principe

Cette annexe s'applique à toutes les formes de systèmes informatisés utilisés dans le cadre d'activités relevant des BPF. Un système informatisé comprend un ensemble de matériels et de logiciels qui remplissent ensemble certaines fonctionnalités.

L'application doit être validée et l'infrastructure informatique doit être qualifiée.

Lorsqu'un système informatisé remplace une opération manuelle, il ne doit pas en résulter une baisse de la qualité du produit, de la maîtrise du processus ou de l'assurance de la qualité. Il ne doit pas non plus en découler une augmentation du risque général lié au processus.

Généralités

1. *Gestion du risque*

La gestion du risque doit être appliquée tout au long du cycle de vie du système informatisé, en prenant en compte la sécurité des patients, l'intégrité des données et la qualité du produit. Ainsi, les décisions relatives à l'étendue de la validation et aux contrôles d'intégrité des données doivent être basées sur une évaluation justifiée et documentée des risques liés au système informatisé.

2. *Personnel*

Une coopération étroite doit exister entre l'ensemble des personnels impliqués, tels que le détenteur du processus, le détenteur du système, les personnes qualifiées et le service informatique. Afin d'effectuer les tâches qui lui sont imparties, le personnel doit bénéficier des qualifications et niveaux d'accès appropriés et ses responsabilités doivent être clairement définies.

3. *Fournisseurs et prestataires de services*

- 3.1. Un contrat formel doit être établi dès lors que le fabricant fait appel à un tiers, tel un fournisseur ou un prestataire de services, qui intervientrait, par exemple, dans l'approvisionnement, l'installation, la configuration, l'intégration, la validation, la maintenance (e.g. via un accès à distance), la modification ou la conservation d'un système informatisé. Il en est de même pour tous services afférents ou dans le cadre d'un traitement de données. Ce contrat doit définir clairement les responsabilités de la tierce partie. Les services informatiques doivent être considérés de manière similaire.
- 3.2. La compétence et la fiabilité d'un fournisseur sont des facteurs essentiels à prendre en compte lors de la sélection d'un produit ou d'un prestataire de service. La nécessité d'un audit doit être basée sur une évaluation du risque.
- 3.3. La documentation accompagnant les produits standards du commerce doit être attentivement examinée par les utilisateurs soumis à la réglementation pharmaceutique, afin de s'assurer qu'ils satisfont aux exigences attendues.
- 3.4. Les informations relatives au système qualité et à l'audit des fournisseurs ou des développeurs de logiciels ainsi que les systèmes installés doivent être disponibles, à la demande des inspecteurs de l'agence chargée de l'évaluation de la conformité aux BPF.

Phase du projet

4. Validation

- 4.1. La documentation et les rapports de validation doivent couvrir les étapes pertinentes du cycle de vie. Les fabricants doivent être capables de justifier leurs standards, leurs protocoles, leurs critères d'acceptation, leurs procédures et leurs enregistrements, sur la base de leur évaluation du risque.
- 4.2. La documentation de validation doit inclure, le cas échéant, les enregistrements relatifs à la maîtrise des changements et les rapports de toutes les déviations observées durant le processus de validation.
- 4.3. Un inventaire à jour de tous les systèmes concernés et leurs fonctionnalités BPF doit être disponible.

Pour les systèmes critiques, une description à jour du système détaillant les dispositions physiques et logiques, les flux de données et les interfaces avec d'autres systèmes ou processus, les pré-requis concernant les matériels et les logiciels, ainsi que les mesures de sécurité, doit être disponible.

- 4.4. Les spécifications utilisateurs (« *Users Requirements Specifications* » - URS) doivent décrire les fonctions requises du système informatisé et être basées sur une évaluation documentée du risque et de l'impact BPF. Les exigences de l'utilisateur doivent être traçables tout au long du cycle de vie.
- 4.5. L'utilisateur soumis à la réglementation pharmaceutique doit prendre toutes les mesures raisonnables permettant de s'assurer que le système informatisé a été développé conformément à un système approprié de gestion de la qualité. Le fournisseur doit être évalué de manière adéquate.
- 4.6. En ce qui concerne la validation de systèmes informatisés sur mesure ou personnalisés, un processus doit être mis en place afin de garantir une évaluation formelle et des retours d'information sur la qualité et les mesures de performance, et ce, pour toutes les étapes du cycle de vie du système.
- 4.7. L'adéquation des méthodes et des scénarii de tests doit être démontrée. Ainsi, les limites des paramètres du système (processus) et des données ainsi que le traitement des erreurs, doivent être particulièrement pris en considération. L'adéquation des outils automatisés et des environnements de test doit faire l'objet d'une évaluation documentée.
- 4.8. Si des données sont transférées dans un autre format ou vers un autre système, la validation doit notamment garantir que la valeur et/ou la signification des données ne sont pas altérées durant le processus de migration.

Phase opérationnelle

5. Données

Les systèmes informatisés qui échangent des données électroniques avec d'autres systèmes doivent disposer de contrôles intégrés garantissant la sécurité et l'exactitude des entrées et des traitements des données et ce, afin de minimiser les risques.

6. Contrôle d'exactitude

Lorsque des données critiques sont introduites manuellement, il est nécessaire de prévoir un contrôle supplémentaire pour vérifier leur exactitude. Ce contrôle peut être effectué par un deuxième opérateur ou par des moyens électroniques validés. La criticité et les conséquences potentielles de données erronées ou incorrectement saisies doivent être couvertes par la gestion du risque.

7. Stockage des données

- 7.1. Les données doivent être protégées d'éventuels dommages par des moyens physiques et électroniques. L'accessibilité, la lisibilité et l'exactitude des données stockées doivent être vérifiées. L'accès aux données doit être garanti tout au long de la période de conservation.
- 7.2. Des sauvegardes régulières des données pertinentes doivent être réalisées. L'intégrité et l'exactitude des données sauvegardées, ainsi que la capacité à restaurer les données, doivent être vérifiées pendant la validation et contrôlées périodiquement.

8. Sorties imprimées

- 8.1. Il doit être possible d'obtenir des copies imprimées et claires des données stockées électroniquement.
- 8.2. Concernant les données nécessaires à la libération des lots, les impressions générées doivent pouvoir indiquer si l'une ou plusieurs d'entre elles ont été modifiées depuis leur saisie initiale.

9. Traçabilité des modifications

Il doit être envisagé, sur la base d'une analyse de risques, l'inclusion au sein du système informatisé d'un journal (dit « audit trail ») permettant de conserver la trace de toute modification ou suppression survenue sur les données ayant un impact BPF. Toute modification ou suppression d'une donnée ayant un impact BPF doit être justifiée et documentée. L'« audit trail » doit être disponible, convertible dans un format compréhensible et revu à fréquence régulière.

10. Maîtrise des changements et de la configuration

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

11. Evaluation périodique

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

12. Sécurité

- 12.1. Des moyens physiques et/ou logiques doivent être mis en place afin de restreindre l'accès des systèmes informatisés au seul personnel autorisé. Des méthodes adéquates pour éviter des accès non autorisés au système informatisé peuvent consister en l'utilisation de clés, de badges, de codes personnels associés à des mots de passe, de la biométrie, d'accès limités aux zones où sont situés les équipements informatiques et les stockages des données.
- 12.2. L'étendue des contrôles de sécurité dépend de la criticité du système informatisé.
- 12.3. La création, la modification et l'annulation des autorisations d'accès doivent être enregistrées.

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

13. Gestion des incidents

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

14. Signature électronique

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

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

15. Libération des lots

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

16. Continuité opérationnelle

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

17. Archivage

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

Glossaire

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

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

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

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

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

Détenteur du processus : Personne responsable du processus opérationnel.

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

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

Exigences internationales harmonisées pour la certification d'un lot

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Contenu du certificat de lot pour les médicaments

[PAPIER A EN-TETE DU FABRICANT EXPORTATEUR]

1. Nom du produit
2. Pays importateur
3. Numéro d'autorisation de mise sur le marché ou numéro d'autorisation de l'essai clinique
4. Teneur/ Dosage
5. Forme galénique
6. Taille et type de conditionnement
7. Numéro de lot
8. Date de fabrication
9. Date d'expiration
10. Nom, adresse et numéro d'autorisation de tous les établissements de fabrication et de contrôle qualité
11. Certificats BPF de tous les établissements listés à l'item 10 ou, si disponible, les numéros de référence EudraGMP
12. Résultats d'analyse
13. Commentaires
14. Déclaration de certification
15. Nom et fonction/ titre de la personne autorisant la libération du lot
16. Signature de la personne autorisant la libération du lot
17. Date de signature

Notes explicatives

1 Nom du produit

Nom de la spécialité pharmaceutique, marque déposée, nom commercial ou dénomination commune internationale dans le pays importateur, selon le cas. Pour les médicaments expérimentaux (IMP), le numéro de code tel que visé dans la demande d'essai clinique.

2 Pays importateur

3 Numéro d'autorisation de mise sur le marché ou numéro d'autorisation de l'essai clinique

Numéro d'autorisation de mise sur le marché du produit dans le pays importateur. Pour les médicaments expérimentaux, le numéro d'autorisation de l'essai clinique ou une référence à cet essai sera fourni dès lors qu'il est disponible.

4 Teneur/ Dosage

Identité (nom) et quantité par unité posologique de toutes les substances actives/ composants. Les médicaments expérimentaux incluent également les placebos. Les informations

communiquées pour les médicaments expérimentaux devront l'être de manière à ne pas lever la mise en insu de l'essai clinique.

5 Forme galénique ou forme pharmaceutique, par exemple : comprimés, gélules, pommades.

6 Taille et type de conditionnement

C'est à dire la capacité du contenant et sa forme, e.g. flacons, bouteilles, blisters, etc.

7 Numéro de lot

Spécifique au lot du médicament par une combinaison unique de chiffres, de lettres ou de symboles. Ce numéro servant à l'identifier et à partir duquel il est possible de déterminer l'historique de fabrication et de distribution.

8 Date de fabrication

Conformément aux exigences nationales (locales) du pays importateur.

9 Date de péremption

La date apposée sur le conditionnement/ l'étiquette d'un médicament, indiquant 1/ la durée pendant laquelle le produit est conforme aux spécifications autorisées à péremption acceptée par le pays importateur, selon des conditions de conservation définies, et 2/ le moment à partir duquel il ne doit plus être utilisé.

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

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

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

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

12 Résultats d'analyses

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

13 Commentaires/remarques

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

14 Déclaration de certification

L'attestation doit couvrir toutes les activités de fabrication (dont le conditionnement et l'étiquetage) et le contrôle qualité. Le texte suivant devrait être utilisé : "Par la présente, j'atteste que les renseignements ci-dessus sont exacts et authentiques. Ce lot de médicament a été

fabriqué, incluant son conditionnement et son contrôle qualité, par le(s) établissement(s) mentionné(s) ci-dessus, en toute conformité avec les exigences BPF de l'autorité réglementaire compétente, ainsi qu'avec les exigences/ spécifications de l'autorisation de mise en marché du pays importateur (ou le dossier du médicament expérimental). Les données visant la fabrication du lot, son conditionnement et ses analyses ont été revues et trouvées conformes aux BPF".

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

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

16 Signature de la personne autorisant la libération du lot

17 Date de signature

Système Qualité Pharmaceutique (ICH Q10)

Le document ICH Q10 sur le système qualité pharmaceutique a été adopté, dans sa version définitive (étape 4), lors de la réunion du comité directeur de l'ICH en juin 2008.

En vertu de l'article 6 de la Directive 2003/94/EC et de la Directive 91/412/EEC, les titulaires d'une autorisation de fabrication sont déjà dans l'obligation de bâtir et de mettre en œuvre un système d'assurance de la qualité pharmaceutique efficace, et ce, afin d'assurer leur conformité aux exigences des bonnes pratiques de fabrication (BPF). Des orientations sont données au sein du premier chapitre du guide des BPF.

ICH Q10 décrit un modèle de système qualité pharmaceutique qui peut être appliqué à l'ensemble du cycle de vie d'un produit. Il va donc au-delà des exigences actuelles des BPF qui, à l'exception de la fabrication des médicaments expérimentaux à usage humain, ne s'appliquent pas au stade de développement d'un produit. Au moment de la mise en œuvre européenne de l'ICH Q10, il a également été reconnu nécessaire une mise à jour des chapitres 1, 2 et 7 du guide des BPF, afin de les harmoniser d'un point de vue terminologique et conceptuel.

Le respect du contenu de la ligne directrice ICH Q10 se situant en dehors de la portée des BPF est facultatif. Néanmoins, son application devrait faciliter l'innovation, l'amélioration continue et renforcer le lien entre les activités de développement pharmaceutique et de fabrication.

Table des matières

1. Système qualité pharmaceutique

- 1.1 Introduction
- 1.2 Domaine d'application
- 1.3 Relations de l'ICH Q10 aux exigences BPF, aux standards ISO et à l'ICH Q7
- 1.4 Relations de l'ICH Q10 aux approches réglementaires
- 1.5 Objectifs de l'ICH Q10
- 1.6 Les facilitateurs : gestion des connaissances et du risque qualité
- 1.7 Eléments de conception et de contenu
- 1.8 Manuel qualité

2. Responsabilité de la direction

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

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

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

4. AMELIORATION CONTINUE DU SYSTEME QUALITE PHARMACEUTIQUE

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

5. GLOSSAIRE

ANNEXE 1

ANNEXE 2

1. SYSTÈME QUALITÉ PHARMACEUTIQUE

1.1. Introduction

Ce document établit une nouvelle ligne directrice tripartite ICH qui décrit un modèle de système efficace de management de la qualité pour l'industrie pharmaceutique, dénommé « système qualité pharmaceutique ». Ce terme désigne donc, au sein de ce document, le modèle porté par l'ICH Q10.

L'ICH Q10 décrit un modèle global de système qualité pharmaceutique efficace, basé sur les concepts qualité de l'organisation internationale de normalisation (International Standardisation Organisation, ISO), qui inclut les exigences réglementaires BPF. Cette ligne directrice intervient également en complément de l'ICH Q8 « Développement pharmaceutique » et de l'ICH Q9 « Gestion du risque qualité ». L'ICH Q10, en tant que modèle, peut être mis en œuvre tout au long des différentes étapes du cycle de vie d'un produit. La majeure partie du contenu de l'ICH Q10 applicable aux fabricants se retrouve également au sein des exigences des BPF. L'ICH Q10 n'a pas vocation à créer de nouvelles exigences ou contraintes, en plus de celles réglementairement opposables. En conséquence, les spécifications de l'ICH Q10 qui vont au-delà des exigences BPF restent optionnelles.

L'ICH Q10 illustre le soutien de l'industrie et des autorités réglementaires à un système qualité pharmaceutique efficace destiné à améliorer la qualité et la disponibilité des médicaments à travers le monde et dans l'intérêt de la santé publique. Sa mise en place – tout au long du cycle de vie du produit – doit faciliter l'innovation, l'amélioration continue et renforcer le lien entre les activités de développement pharmaceutique et de fabrication.

1.2. Domaine d'application

Cette directive s'applique à l'ensemble des systèmes intervenant au niveau du développement et de la production des substances actives et des médicaments (dont les produits biologiques et ceux issus des biotechnologies), et ce tout au long de leur cycle de vie.

Les éléments de l'ICH Q10 doivent être appliqués de manière appropriée et proportionnée à chacune des étapes constitutives du cycle de vie du produit, reconnaissant ainsi leurs différences et objectifs propres (voir section 3).

En ce qui concerne cette directive, le cycle de vie d'un produit (qu'il soit nouveau ou déjà existant) inclut les activités techniques suivantes :

- Développement pharmaceutique
 - développement de la substance active ;
 - formulation (y compris le conditionnement et le système de fermeture) ;
 - fabrication des médicaments expérimentaux;
 - développement du système de délivrance (si applicable) ;
 - développement du procédé de fabrication et de mise à l'échelle industrielle ;
 - développement des méthodes analytiques.
- Transfert de technologie
 - transfert des nouveaux produits, du développement à la fabrication ;
 - transfert des produits commercialisés dans l'enceinte ou entre les sites de production et/ ou d'essai.
- Fabrication commerciale
 - acquisition et contrôles des composants ;
 - fourniture des installations, des utilités et des équipements ;

- production (y compris le conditionnement et l'étiquetage) ;
 - contrôle qualité et assurance qualité;
 - libération ;
 - stockage ;
 - distribution (à l'exclusion des activités des distributeurs en gros).
- Arrêt du produit
- conservation de la documentation ;
 - conservation des échantillons ;
 - évaluation continue des produits et retour d'information.

1.3. Relations de l'ICH Q10 aux exigences BPF, aux standards ISO et à l'ICH Q7

Les exigences BPF – dont celles applicables aux substances actives –, la directive ICH Q7 ainsi que les normes ISO dédiées au management des systèmes qualité constituent le fondement de l'ICH Q10. Afin de satisfaire aux objectifs décrits ci-après, l'ICH Q10 s'étend au-delà des exigences BPF, en décrivant des éléments spécifiques du système qualité et les responsabilités de la direction. L'ICH Q10 constitue un modèle harmonisé et global d'un système qualité pharmaceutique applicable tout au long du cycle de vie d'un produit. Il est destiné à être utilisé conjointement avec les exigences BPF.

Les BPF ne s'adressent pas explicitement à tous les stades du cycle de vie du produit (par exemple, le développement). Les éléments du système qualité et les responsabilités de la direction décrits au sein de cette ligne directrice visent à encourager l'utilisation des sciences et de l'approche basée sur les risques, à chaque stade du cycle de vie du produit, favorisant ainsi son amélioration continue.

1.4. Relations de l'ICH Q10 aux approches réglementaires

Les approches réglementaires spécifiques à un produit ou à un site de fabrication doivent être proportionnées au niveau de compréhension du produit et du procédé, aux résultats de la gestion des risques qualité et à l'efficacité du système qualité pharmaceutique. Celle-ci peut être évaluée, dès lors que le système est opérationnel, par les autorités réglementaires, au cours d'une inspection du site de fabrication. Les opportunités potentielles d'amélioration des approches scientifiques et d'analyse des risques sont identifiées en annexe 1. Les processus réglementaires seront déterminés par région.

1.5. Les objectifs de l'ICH Q10

La mise en œuvre du modèle de l'ICH Q10 doit permettre de concrétiser trois principaux objectifs, visant tous à compléter ou renforcer les exigences BPF.

1.5.1. Assurer la réalisation du produit

Il s'agit d'établir, d'installer puis de maintenir un système capable d'assurer la mise à disposition de produits de qualité appropriée pour satisfaire aux besoins des patients, des professionnels de santé, des autorités réglementaires (y compris le respect des dossiers d'AMM) et des autres clients, externes ou internes.

1.5.2. Etablir et maintenir une phase de maîtrise

L'objectif est de développer et d'utiliser des systèmes efficaces de surveillance et de contrôle de la performance du procédé et de la qualité des produits, offrant ainsi l'assurance du maintien de la pertinence et des capacités des processus. La gestion des risques qualité peut être utile à la définition des systèmes de contrôle et de surveillance.

1.5.3. Faciliter l'amélioration continue

Il convient d'identifier et de mettre en œuvre les améliorations appropriés sur le procédé et la qualité du produit, de réduire les variabilités, de renforcer les innovations et le système qualité pharmaceutique. Et ce, afin d'augmenter la capacité à satisfaire constamment les besoins de qualité. La gestion des risques qualité peut être utile pour identifier et hiérarchiser les secteurs d'amélioration continue.

1.6. Les facilitateurs : la gestion des connaissances et des risques qualité

L'utilisation de la gestion des connaissances et des risques qualité permettra à l'entreprise de mettre en œuvre l'ICH Q10 avec succès et de manière efficace. Ces facilitateurs favoriseront la réalisation des objectifs, décrits en section 1.5, en apportant les moyens nécessaire aux décisions basées sur les risques et les sciences et qui concernent la qualité des produits.

1.6.1 Gestion des connaissances

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

1.6.2 Gestion des risques qualité

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

1.7. Éléments de conception et contenu

- (a) La conception, l'organisation et la documentation du système qualité pharmaceutique doivent être claires et convenablement structurées et ce, afin de faciliter la compréhension partagée et une application cohérente.
- (b) Les éléments de l'ICH Q10 doivent être appliqués de manière appropriée et proportionnée à chaque étape du cycle de vie de chacun des produits, reconnaissant ainsi leurs différents objectifs et degrés de connaissance disponible.
- (c) La taille et la complexité des activités de l'entreprise doivent être prises en considération lors du développement d'un nouveau système qualité pharmaceutique ou lorsque l'existant est modifié. La conception du système qualité pharmaceutique doit intégrer des principes appropriés de gestion des risques. Tandis que quelques aspects du système qualité pharmaceutique peuvent être déployés à l'échelle de l'entreprise et que d'autres sont spécifiques à un site, l'efficacité du système est normalement démontré au niveau du site.

- (d) Le système qualité pharmaceutique doit inclure, de manière appropriée, les processus, ressources et responsabilités nécessaires à l'assurance de la qualité des activités sous-traitées et des composants achetés, tel que décrit en section 2.7.
- (e) Les responsabilités de la direction, telles qu'explicitées en section 2, doivent être identifiées au sein du système qualité pharmaceutique.
- (f) Le système qualité pharmaceutique doit inclure les éléments suivants (cf. section 3) : la performance du procédé et la surveillance de la qualité du produit, les actions préventives et correctrices, la gestion des changements et la revue de direction.
- (g) Les indicateurs de performance, exposés en section 4, doivent être identifiés et utilisés pour surveiller l'efficacité des processus au sein du système qualité pharmaceutique.

1.8. Le manuel qualité

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

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

2. RESPONSABILITE DE LA DIRECTION

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

2.1 L'engagement de la direction

- (a) La direction a la responsabilité finale d'assurer qu'un système qualité pharmaceutique est en place et est capable de satisfaire aux objectifs qualité. Les rôles, responsabilités et autorités sont définis, communiqués et mises en œuvre dans toute l'entreprise.
 - (b) La direction doit :
 - (1) Participer à la conception, au déploiement, à la surveillance et à la maintenance d'un système qualité pharmaceutique efficace ;
 - (2) Démontrer un soutien fort et visible au système qualité pharmaceutique et s'assurer de sa mise en œuvre au sein de l'ensemble de l'organisation ;
 - (3) Assurer un processus de communication efficace et opportun pour faire remonter les problèmes de qualité au niveau d'encadrement approprié ;
 - (4) Définir les fonctions, tant d'un point de vue individuel que collectif, les responsabilités, les autorités et les relations existantes entre toutes les unités constitutives de l'organisation et liées au système qualité pharmaceutique.
- S'assurer de la communication et de la compréhension de ces interactions à tous les niveaux de l'organisation. Une structure/ unité indépendante dédiée à la qualité est une exigence

régionale et doit disposer de l'autorité suffisante pour assumer ses responsabilités vis-à-vis du système qualité pharmaceutique.

- (5) Conduire des revues de direction sur la performance du procédé et la qualité du produit et du système qualité pharmaceutique ;
- (6) Promouvoir l'amélioration continue ;
- (7) Engager les ressources appropriées.

2.2 La politique qualité

- (a) La direction doit définir une politique qualité décrivant les orientations et les intentions générales de l'entreprise en faveur de la qualité ;
- (b) La politique qualité doit inclure l'obligation de se conformer aux exigences réglementaires et doit faciliter l'amélioration continue du système qualité pharmaceutique.
- (c) La politique qualité doit être communiquée et comprise par le personnel, à tous les niveaux de l'entreprise.
- (d) La politique qualité doit être régulièrement revue afin d'assurer son efficacité en continu.

2.3 Planification de la qualité

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

2.4 Gestion des ressources

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

2.5 Communication interne

- (a) La direction doit s'assurer que les processus de communication adéquats sont établis et mis en œuvre au sein de l'organisation.
- (b) Les processus de communication doivent permettre des flux appropriés d'information entre tous les niveaux de l'entreprise.

- (c) Les processus de communication doivent permettre une remontée appropriée et opportune des problèmes sur la qualité des produits et sur le système qualité pharmaceutique.

2.6 Revue de direction

- (a) La direction est responsable de la gouvernance du système qualité pharmaceutique, au travers des revues de direction, et ce, afin de s'assurer de sa pertinence et de son efficacité en continu.
- (b) La direction doit évaluer les conclusions des revues périodiques de la performance du procédé, de la qualité du produit et du système qualité pharmaceutique, comme décrit en section 3 et 4.

2.7 Gestion des activités sous-traitées et des composants achetés

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

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

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

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

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

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

Cette partie décrit les différents objectifs de chacune des étapes du cycle de vie, ainsi que les quatre éléments spécifiques au système qualité pharmaceutique (qui complètent les exigences des BPF pour atteindre les objectifs d'ICH Q10, comme décrit au paragraphe 1.5). Ceci ne remet pas en cause les exigences des BPF.

3.1 Les objectifs de chacune des étapes du cycle de vie

Les objectifs de chacune des étapes du cycle de vie sont décrits ci-dessous.

3.1.1 Développement pharmaceutique

L'objectif des activités de développement pharmaceutique est de concevoir un produit et son procédé de fabrication, et ce afin de satisfaire, de manière consistante, à un niveau de performance attendu, de répondre aux besoins des patients et des professionnels de santé et aux exigences des autorités réglementaires et des clients en interne. Les approches de développement pharmaceutique sont décrites au sein de l'ICH Q8. Les résultats des études de développement exploratoire et clinique – bien qu'étant en dehors du domaine d'application de cette ligne directrice – sont des éléments d'entrée au développement pharmaceutique.

3.1.2 Transfert de technologies

L'objectif des activités de transfert de technologies est de transférer la connaissance sur le produit et le procédé entre le développement et la fabrication, à l'intérieur ou entre sites de fabrication pour la réalisation du produit. Cette connaissance est à l'origine du procédé de fabrication, de la stratégie de contrôle et de l'approche des processus de validation et d'amélioration continue.

3.1.3 Fabrication commerciale

Les objectifs des activités de fabrication incluent la capacité à fabriquer le produit, à établir puis maintenir une phase de maîtrise et à faciliter l'amélioration continue. Le système qualité pharmaceutique doit permettre de s'assurer que les exigences qualité du produit sont régulièrement satisfaites, que la performance du procédé est correctement atteinte, que l'ensemble des systèmes de contrôle est approprié, que les opportunités d'amélioration sont identifiées et évaluées et que le champ des connaissances est sans cesse élargi.

3.1.4 Arrêt du produit

L'objectif d'un arrêt de commercialisation est de gérer de manière efficace cette fin de vie. Une approche prédéfinie doit être mise en œuvre afin de maîtriser les différentes activités, telles que la conservation des documents et des échantillons et le maintien de l'évaluation du produit (par exemple, par les réclamations ou les études de stabilité) et des retours d'information, conformément aux exigences réglementaires.

3.2 Les éléments du système qualité pharmaceutique

Les éléments décrits ci-après peuvent aussi être requis en partie par les BPF. Cependant, le modèle de l'ICH Q10 a pour objectif de renforcer ces différents éléments, promouvant ainsi une approche de la qualité du produit en fonction de son cycle de vie. Ces quatre éléments sont :

- un système de surveillance de la performance du procédé et de la qualité du produit ;
- un système d'actions préventives et correctrices ;
- un système de gestion des changements ;
- une revue de direction sur la performance du procédé et la qualité du produit.

Ces éléments doivent être appliqués de manière cohérente et proportionnée au stade du cycle de vie dans lequel se trouve chacun des produits, reconnaissant ainsi les différences et les objectifs propres à chaque stade.

Les entreprises sont encouragées, tout au long du cycle de vie du produit, à évaluer les opportunités d'approches innovantes pour l'amélioration de la qualité des produits.

Chaque élément décrit ci-après est accompagné d'un tableau illustrant quelques exemples d'application possible selon le cycle de vie du produit.

3.2.1 Système de surveillance de la performance du procédé et de la qualité du produit

Les entreprises pharmaceutiques doivent planifier et exécuter un système de surveillance de la performance du procédé et de la qualité du produit, et ce, afin de s'assurer du maintien d'une phase de maîtrise. Un système efficace de surveillance fournit l'assurance de l'aptitude continue des processus et contrôles à fabriquer un produit de qualité attendu et permet d'identifier les secteurs pouvant faire l'objet d'amélioration continue. Le système de surveillance de la performance du procédé et la qualité du produit doit :

- (a) Utiliser la gestion des risques qualité pour établir une stratégie de contrôle. Cela peut inclure les paramètres et attributs liés à la substance active, aux matières premières et composants constitutifs du produit, aux installations et aux conditions opératoires des équipements, aux contrôles en cours de production, aux spécifications du produit fini et aux méthodes et fréquences de contrôle et de surveillance. La stratégie de contrôle doit favoriser des flux d'information amont et aval en temps utile, et les actions préventives et correctives appropriées ;
- (b) Fournir les outils de mesure et d'analyse des paramètres et attributs identifiés au sein de la stratégie de contrôle (par exemple, la gestion des données et les outils statistiques) ;
- (c) Analyser les paramètres et attributs identifiés au sein de la stratégie de contrôle pour vérifier que les opérations sont continuellement dans une phase de maîtrise ;
- (d) Identifier les sources de variation affectant la performance du procédé et la qualité du produit, afin d'identifier les activités d'amélioration continue qui permettraient de les réduire ou de les maîtriser ;
- (e) Prendre en compte l'ensemble des retours faits sur la qualité des produits, qu'ils soient interne ou externe à l'entreprise (par exemple, les réclamations, les refus, les non conformités, les rappels, les déviations et les écarts d'audit et d'inspection) ;
- (f) Fournir les connaissances nécessaires au renforcement de la compréhension du procédé, enrichir l'espace de conception (si établi) et permettre des approches innovantes pour la validation du procédé.

Tableau I: Application du système de surveillance de la performance du procédé et de la qualité du produit tout au long du cycle de vie du produit

Développement pharmaceutique	Transfert de technologies	Fabrication commerciale	Arrêt du produit
Les connaissances générées et les surveillances conduites lors du développement pharmaceutique sur le procédé et le produit peuvent être utilisées pour établir la stratégie de contrôle de la production.	La surveillance déployée lors de la mise à l'échelle industrielle des capacités de production peut fournir une indication préliminaire sur la performance du procédé et permettre une intégration réussie des activités de production. Les connaissances acquises durant le transfert de technologie et les activités de mise à l'échelle industrielle peuvent être utiles pour davantage développer la stratégie de contrôle.	Un système bien défini de surveillance de la performance du procédé et de la qualité du produit doit être appliqué afin de s'assurer des performances dans un état de maîtrise et d'identifier des secteurs à améliorer.	Une fois que les activités de fabrication cessent, une surveillance, telle que les études de stabilité, doit se poursuivre jusqu'à la fin des études. Les actions sur un produit toujours présent sur le marché doivent être maintenues pour se conformer aux réglementations régionales.

3.2.2. Système d'actions correctives et préventives (CAPA)

L'entreprise pharmaceutique doit bénéficier d'un système d'actions préventives et correctrices, issues des investigations sur les réclamations, les refus, les non-conformités, les rappels, les déviations, les écarts d'audit et d'inspection et les tendances observées par le système de surveillance de la performance du procédé et de la qualité du produit. Une approche structurée du processus d'investigation doit être adoptée et avoir pour objectif de déterminer l'origine des causes. Le niveau d'effort fourni et la documentation de l'investigation doivent être proportionnés au niveau du risque, conformément à la ligne directrice ICH Q9. La méthodologie CAPA doit permettre l'amélioration du produit et du procédé et améliorer leur compréhension.

Tableau II: Application du système d'actions correctives et préventives tout au long du cycle de vie du produit

Développement pharmaceutique	Transfert de technologies	Fabrication commerciale	Arrêt du produit
La variabilité du produit et du procédé est explorée. La méthodologie CAPA est utile dès lors que les actions préventives et correctrices sont intégrées au design itératif et au processus de développement.	Le système CAPA peut être utilisé comme un système efficace de flux d'information en amont/ aval et d'amélioration continue.	Le système CAPA doit être appliqué et l'efficacité des actions doit être évaluée.	Le système CAPA doit se poursuivre au-delà de l'arrêt du produit. L'impact sur les produits encore sur le marché doit être pris en compte, ainsi que les autres produits éventuellement concernés.

3.2.3 Système de gestion des changements

L'innovation, l'amélioration continue, les résultats obtenus par la surveillance de la performance du procédé et la qualité du produit et les CAPA sont les moteurs des changements. Afin d'évaluer, améliorer et mettre en place correctement ces changements, une entreprise doit bénéficier d'un système efficace de gestion des changements. Il y a généralement des différences d'exigences dans les processus de gestion des changements, avant la soumission réglementaire initiale mais aussi après, lorsque des modifications au dossier réglementaire sont requises en application des exigences régionales.

Le système de gestion des changements permet d'asseoir une amélioration continue, entreprise de manière efficace et opportune. Il doit fournir un haut niveau d'assurance quant à l'absence de conséquences inattendues du fait des changements.

Le système de gestion des changements doit inclure les éléments suivants, et ce de manière appropriée en fonction de l'étape du cycle de vie du produit :

- (a) La gestion du risque qualité doit être utilisée pour évaluer les changements proposés. Le niveau d'effort à fournir ainsi que les formalités de l'évaluation doivent être en rapport avec le niveau du risque ;
- (b) Les changements proposés doivent être évalués en fonction de l'AMM, doivent prendre en considération l'espace de conception – si déterminé – ainsi que la compréhension du procédé et du produit. La nécessité ou non d'un dépôt de variations d'AMM ou d'une demande d'autorisation de modification technique auprès des autorités compétentes doit être évaluée en application des exigences régionales. A noter que, selon l'ICH Q8 et d'un point de vue des exigences réglementaires, des opérations menées au sein d'un espace de conception existant ne sont pas considérées comme étant un changement. Cependant, d'un point de vue du système qualité pharmaceutique, l'ensemble des changements doit être évalué au sein du système de gestion des changements de l'entreprise ;
- (c) Les changements proposés doivent être évalués par une équipe d'experts, regroupant les expertises et connaissances de tous les secteurs pertinents (par exemple, le développement

pharmaceutique, la production, l'assurance qualité, les affaires médicales et réglementaires), afin de s'assurer qu'ils sont techniquement justifiés. Les critères d'évaluation prospective d'un changement proposé doivent être définis.

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

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

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

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

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

- (a) Le système de revue de direction doit inclure :
- (1) Les résultats des inspections réglementaires, des audits et de toutes autres évaluations, ainsi que les engagements pris auprès des autorités sanitaires ;
 - (2) Les revues périodiques qualité qui intègrent :
 - (i) des mesures de la satisfaction client au travers notamment des réclamations et des rappels ;
 - (ii) les conclusions sur la performance du procédé et sur la surveillance de la qualité du produit ;
 - (iii) l'efficacité des changements mis en œuvre sur le procédé et le produit, parmi lesquels ceux issus des actions préventives et correctives.
 - (3) Toutes actions de suivi relatives aux précédentes revues de direction.
- (b) Le système de revue de direction doit identifier des actions appropriées, telles que :
- (1) Des améliorations à apporter sur les procédés de fabrications et sur les produits ;

- (2) De la mise à disposition, de la formation, de l'allocation (ou réallocation) de ressources ;
(3) Du captage et de la diffusion de connaissances.

Tableau IV: Application de la revue par la direction des performances du procédé et de la qualité du produit tout au long du cycle de vie du produit

Développement pharmaceutique	Transfert de technologies	Fabrication commerciale	Arrêt du produit
Les aspects des revues de direction peuvent être envisagés de manière à assurer l'adéquation des produits et de la conception des processus.	Les aspects des revues de direction doivent être envisagés de manière à s'assurer que le produit et le procédé développés peuvent être mis en œuvre à l'échelle industrielle.	Les revues de direction doivent être un système structuré, tel que décrit précédemment, et doivent supporter l'amélioration continue.	Les revues de direction doivent inclure des paramètres tels que la stabilité du produit et les réclamations sur la qualité du produit.

4. AMELIORATION CONTINUE DU SYSTEME QUALITE PHARMACEUTIQUE

Ce chapitre décrit les activités devant être mises en œuvre afin de gérer et d'améliorer en continue le système qualité pharmaceutique.

4.1. Revue de la direction du système qualité pharmaceutique

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

- Une mesure de la réalisation des objectifs du système qualité pharmaceutique ;
- Une évaluation des indicateurs de performance pouvant être utilisés pour surveiller l'efficacité des processus au sein du système qualité pharmaceutique, ceux-ci étant par exemple :
 - les réclamations, déviations, CAPA et le processus de gestion des changements ;
 - les retours d'information sur les activités sous-traitées ;
 - les processus d'auto-évaluation parmi lesquels les analyses de risque, de tendances et les audits ;
 - les évaluations externes telles les inspections réglementaires et les audits clients.

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

Les facteurs devant être surveillés par la direction peuvent être :

- De nouvelles réglementations, directives ou problématiques qualité pouvant impacter le système qualité pharmaceutique ;
- Des innovations pouvant renforcer le système qualité pharmaceutique ;
- Des changements d'environnement et d'objectifs commerciaux ;

(d) Des changements de droits de propriété des produits.

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

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

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

5. GLOSSAIRE

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

Capacité d'un processus :

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

Gestion des changements :

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

Amélioration continue :

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

Stratégie de contrôle :

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

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

Action corrective :

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

Espace de conception :

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

Facilitateur :

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

Flux d'informations en amont/ aval :

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

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

Innovation :

Introduction de nouvelles technologies ou méthodologies. (ICH Q10)

Gestion des connaissances :

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

Activités sous-traitées :

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

Indicateurs de performance :

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

Système qualité pharmaceutique (SQP) :

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

Action préventive :

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

Réalisation du produit :

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

Qualité :

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

Manuel qualité :

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

Objectifs qualité :

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

Planification de la qualité :

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

Politique qualité :

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

Management des risques qualité :

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

Direction :

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

Phase maîtrisée :

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

ANNEXE 1

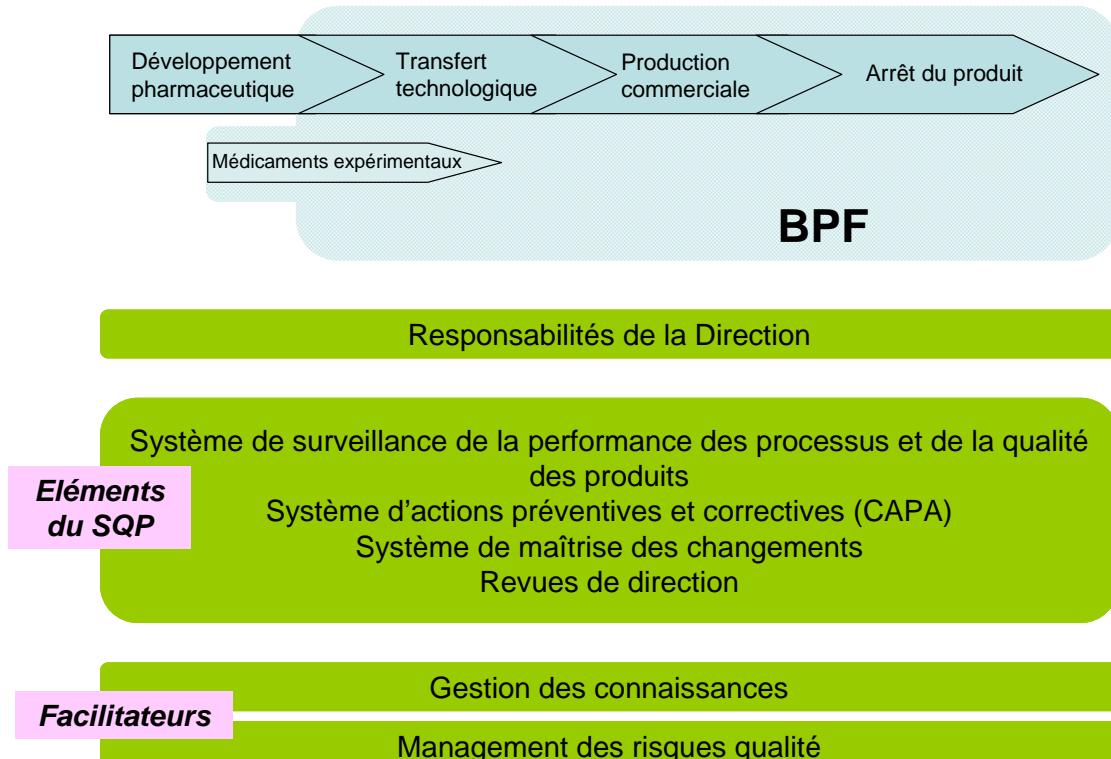
Opportunités potentielles pour améliorer les approches scientifiques et basées réglementairement sur les risques *

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

Scénario et opportunités potentielles

Scénario	Opportunités potentielles
1. Satisfaire aux exigences BPF	Status quo
2. Démontrer un système qualité pharmaceutique efficace, incluant une utilisation efficace des principes de management des risques qualité (exemples : ICH Q9 et ICH Q10).	Augmenter l'utilisation des approches basées sur le risque pour les inspections réglementaires.
3. Démontrer la compréhension du produit et du procédé, incluant une utilisation efficace des principes de management des risques qualité (exemples : ICH Q8 et ICH Q9).	faciliter les évaluations scientifiques de la qualité pharmaceutique ; permettre des approches innovantes pour la validation du procédé ; mettre en place la libération paramétrique des lots.
4. Démontrer la compréhension du produit et du procédé et l'efficacité du système qualité pharmaceutique, incluant une utilisation efficace des principes de management des risques qualité (exemples : ICH Q8, ICH Q9 et ICHQ10).	augmenter l'utilisation des approches basées sur le risque pour les inspections réglementaires. faciliter les évaluations scientifiques de la qualité pharmaceutique ; optimiser les processus de changements post AMM basés sur une approche scientifique et sur le risque, afin de maximiser les bénéfices fournis par l'innovation et l'amélioration continue ; permettre des approches innovantes pour la validation du procédé ; établir la libération paramétrique des lots.

ANNEXE 2



Ce schéma illustre les principales caractéristiques du modèle de l'ICH Q10 « Système Qualité Pharmaceutique » (SQP). Le SQP couvre l'ensemble du cycle de vie d'un produit, incluant le développement pharmaceutique, le transfert de technologie, la fabrication commerciale et l'arrêt du produit, conformément à ce qui est illustré dans la partie supérieure du schéma SQP. De la même manière, ce schéma montre que certaines spécifications du SQP s'étendent au-delà des exigences BPF et que celles-ci s'appliquent également à la fabrication des produits expérimentaux.

La première barre horizontale souligne l'importance des responsabilités de la direction (expliquées dans le chapitre 2) au regard de toutes les étapes du cycle de vie du produit. La barre horizontale suivante liste les éléments du SQP qui constituent les piliers principaux du modèle. Ces éléments doivent être appliqués de manière adaptée et proportionnée à chaque étape du cycle de vie, en reconnaissant les opportunités d'identifier les domaines d'amélioration continue.

Enfin, les barres horizontales du bas représentent les facilitateurs du point de vue de la gestion des connaissances et du risque qualité, qui sont également valables pour toutes les étapes du cycle de vie. Ces facilitateurs supportent les objectifs du SQP, i.e. atteindre la réalisation du produit, établir et maintenir une phase de maîtrise et faciliter l'amélioration continue.