

# Décrets, arrêtés, circulaires

## TEXTES GÉNÉRAUX

### MINISTÈRE DE LA SANTÉ ET DE LA PROTECTION SOCIALE

#### Arrêté du 19 août 2004 relatif aux bonnes pratiques de préparation, de transformation, de conditionnement, de conservation, d'importation, de transport et de distribution des produits thérapeutiques annexes

NOR: SANP0422439A

Le ministre de la santé et de la protection sociale,

Vu le titre VI du livre II de la première partie du code de la santé publique, et notamment l'article L. 1263-3 ;

Sur proposition du directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé en date du 18 juin 2004,

Arrête :

**Art. 1<sup>er</sup>.** – Les bonnes pratiques mentionnées à l'article L. 1263-3 du code de la santé publique auxquelles doivent se soumettre les fabricants, les importateurs et les distributeurs de produits thérapeutiques annexes sont décrites en annexe du présent arrêté.

**Art. 2.** – Les dispositions du présent arrêté sont applicables dans un délai de six mois à compter de la publication du présent arrêté au *Journal officiel* de la République française.

**Art. 3.** – Le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé est chargé de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié au *Journal officiel* de la République française.

Fait à Paris, le 19 août 2004.

PHILIPPE DOUSTE-BLAZY

## A N N E X E

### INTRODUCTION

La loi n° 98-535 du 1<sup>er</sup> juillet 1998 relative au renforcement de la veille sanitaire et du contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'homme a mis en place un encadrement réglementaire pour les produits thérapeutiques annexes.

Ceux-ci sont définis à l'article L. 1263-1 du code de la santé publique comme étant tout produit, à l'exception des dispositifs médicaux mentionnés à l'article L. 5211-1, entrant en contact avec des organes, tissus, cellules ou produits issus du corps humain ou d'origine animale au cours de leur conservation, de leur préparation, de leur transformation, de leur conditionnement ou de leur transport avant leur utilisation thérapeutique chez l'homme, ainsi que tout produit entrant en contact avec des embryons dans le cadre d'une activité d'assistance médicale à la procréation.

Au terme de l'article L. 1263-2 du code précité, la mise sur le marché des produits thérapeutiques annexes est subordonnée à une autorisation délivrée par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, après évaluation d'un dossier au regard de données de qualité, d'innocuité et d'efficacité du produit dans son utilisation *in vitro*.

### *Champ d'application*

Les bonnes pratiques décrites dans ce référentiel définissent les principes fondamentaux essentiels applicables au personnel, aux locaux, au matériel, aux procédés et à la documentation pour garantir la qualité des produits thérapeutiques annexes fabriqués.

Elles définissent un cadre réglementaire pour toutes les opérations de préparation, le conditionnement, la conservation, le transport, la distribution et l'importation des produits thérapeutiques annexes.

Les fabricants, importateurs et distributeurs de produits thérapeutiques annexes se doivent de se conformer aux règles de bonnes pratiques. Les produits utilisés dans des activités de recherche fondamentale (c'est-à-dire hors recherches biomédicales) et les produits vétérinaires ne sont, quant à eux, pas visés par ces dispositions.

## *Glossaire*

### **Action corrective**

Action entreprise pour éliminer les causes des non-conformités, d'un défaut ou de tout autre dysfonctionnement indésirable existant, pour empêcher son renouvellement.

### **Action préventive**

Action entreprise pour éliminer ou prévenir les causes d'une non-conformité, d'un défaut et de tout autre dysfonctionnement pour empêcher qu'ils se produisent.

### **Articles de conditionnement**

Éléments destinés à contenir le produit, à lui assurer une protection et à porter les informations nécessaires à son emploi. Ils participent ainsi à sa conservation, à son identification et à sa bonne utilisation. Les articles de conditionnement sont dits primaires ou secondaires, selon qu'ils sont destinés ou non à être en contact direct avec les produits thérapeutiques annexes.

### **Asepsie**

Méthode préventive qui empêche l'introduction d'agents microbiens dans un produit lors du prélèvement et de la production.

### **Assurance de la qualité**

Partie du management de la qualité visant à donner confiance en ce que les exigences pour la qualité seront satisfaites.

### **Audit**

Examen méthodologique indépendant et documenté permettant d'obtenir des preuves et de les évaluer de manière objective pour déterminer dans quelle mesure les critères d'audit sont satisfaits.

### **Biovigilance**

La biovigilance prévue par les articles L. 1211-7 et L. 1263-4 du CSP a pour objet la surveillance des incidents et des risques d'incidents liés aux éléments et produits d'origine humaine utilisés à des fins thérapeutiques ainsi qu'aux produits, autres que les médicaments, qui en dérivent, aux dispositifs médicaux les incorporant et aux produits thérapeutiques annexes. La biovigilance a également pour objet la surveillance des effets indésirables résultant de leur utilisation.

### **Bonnes pratiques**

Les bonnes pratiques font partie du système d'assurance de la qualité. Elles décrivent les principes concernant le personnel, les locaux, le matériel, les procédés, la documentation. Elles s'appliquent et garantissent les activités de préparation, transformation, conditionnement, conservation, importation, transport ou distribution des produits thérapeutiques annexes.

### **Conditionnement**

Ensemble des opérations qui, à partir du produit semi-ouvré et des articles de conditionnement, conduisent au produit fini.

### **Conformité**

Satisfaction aux exigences spécifiées ou aux spécifications du produit.

### **Contrôle de la qualité**

Ensemble d'examen qui permettent de vérifier que les produits, les matériels et l'environnement sont conformes aux spécifications préétablies, et effectués selon un programme définissant les paramètres à contrôler, la périodicité des contrôles, la qualification du personnel et ses responsabilités.

### **Distributeur**

Toute personne physique ou morale se livrant à l'achat et au stockage de produits thérapeutiques annexes en vue de leur distribution en gros ou au détail et en l'état, ou de leur exportation en l'état.

### **Distribution**

Délivrance d'un produit thérapeutique annexe aux utilisateurs libéré par le fabricant en vue d'une utilisation dans les conditions décrites dans le dossier d'autorisation pour l'effet revendiqué *in vitro*.

### **Documentation**

On entend par documentation l'ensemble des documents descriptifs de l'organisation de la structure, des opérations à effectuer et des exigences relatives aux produits et matériels, des enregistrements des actions réalisées et des documents de liaison.

### **Dossier de lot**

Ensemble des données relatives au lot préparé, disponibles à tout moment, constituant l'historique de la préparation, du conditionnement et du contrôle de chaque lot.

### **Effet indésirable**

Manifestation nocive et non recherchée survenant chez un patient attribuée à un produit ou à une activité visés par la biovigilance.

### **Etalonnage**

Ensemble des opérations établissant, dans des conditions spécifiées, la relation entre les valeurs indiquées par un appareil de mesure ou un système de mesure ou les valeurs présentées par une mesure matérialisée, et les valeurs connues correspondantes d'une valeur mesurée.

### **Etiquette**

Support écrit, imprimé ou graphique, fixé de façon adéquate sur le conditionnement, décrivant les caractéristiques ou le stade de préparation du produit. Ce support constitue un élément de la traçabilité.

### **Fabricant**

Toute personne physique ou morale se livrant, en vue de leur vente en gros ou au détail, de leur cession à titre gratuit ou de leur utilisation, à la fabrication de produits thérapeutiques annexes mentionnés à l'article L. 1263-1 du code de la santé publique.

### **Fabrication**

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

### **Importateur**

Toute personne physique ou morale se livrant, en vue de leur vente en gros ou au détail, de leur cession à titre gratuit ou de leur utilisation, à l'importation dans le territoire douanier, au stockage, au contrôle de la qualité et à la libération des lots de produits thérapeutiques annexes.

### **Incident (au sens de la biovigilance)**

Défaillance ou altération d'un élément isolé, d'un processus ou d'un système, liée aux activités visées par la biovigilance et susceptible d'entraîner un effet indésirable chez un patient.

### **Lot**

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

### **Maîtrise de la qualité**

Ensemble des actions préétablies et systématiques nécessaires pour qu'un produit ou un service satisfasse aux exigences de qualité.

### **Matière première**

Tout produit entrant dans la préparation d'un produit thérapeutique annexe à l'exclusion des articles de conditionnement.

### **Numéro de lot**

Inscription (numérique, alphabétique) qui identifie un lot spécifiquement et permet de connaître toute la série d'opérations de préparation, de conditionnement et de contrôle qui ont abouti à sa production.

### **Péremption**

Date à partir de laquelle un produit ne doit plus être utilisé pour des raisons de sécurité ou d'efficacité.

### **Préparation**

Opérations de caractère technique recouvrant le mélange de matières premières, la mise en forme, le conditionnement et l'étiquetage.

### **Procédé**

Ensemble de moyens et d'activités liés qui transforment des éléments entrants en éléments sortants, avec une valeur ajoutée.

Note : ces moyens peuvent inclure le personnel, les finances, les installations, les équipements, les techniques et les méthodes.

### **Procédure**

Document décrivant selon un plan logique, de façon cohérente et détaillée, les opérations à effectuer, les mesures à prendre, les moyens techniques et la documentation à utiliser afin d'assurer de manière reproductible une opération ou une série d'opérations relatives à la production, l'importation, le stockage, la conservation et la distribution.

### **Production**

Toutes les opérations concernant la préparation d'un produit thérapeutique annexe, depuis la réception des matières premières et des articles de conditionnement, en passant par leur traitement et le conditionnement, jusqu'à l'obtention du produit fini.

### **Produit fini**

Produit thérapeutique annexe qui a subi tous les stades de la fabrication, y compris le conditionnement.

### **Qualification**

Opération destinée à démontrer que tout matériel ou équipement, utilisé pour la production ou le contrôle, donne les résultats attendus pour l'usage auquel il est destiné.

### **Qualité**

Aptitude d'un ensemble de caractéristiques intrinsèques à satisfaire des exigences.

### **Rappel**

Décision prise pour retirer du marché un ou plusieurs lots de produits thérapeutiques annexes et procédure mise en œuvre pour appliquer cette décision.

### **Retour**

Renvoi d'un produit thérapeutique annexe au fabricant, importateur ou distributeur, que le produit thérapeutique annexe présente ou non un défaut de fabrication.

### **Spécification**

Description détaillée des critères quantitatifs et qualitatifs auxquels une matière première, un article de conditionnement, un produit doivent répondre. Elle sert de référence aux contrôles.

### **Traçabilité**

Aptitude à retrouver l'historique, l'utilisation ou la localisation d'un produit ou d'un procédé de délivrance d'un service au moyen d'identifications enregistrées.

### **Utilisateur**

Toute personne physique ou morale se livrant à l'utilisation de produits thérapeutiques annexes dans le cadre des activités mentionnées à l'article L. 1263-1 du code de la santé publique. L'utilisation de produits thérapeutiques annexes comprend les opérations allant de l'achat à l'emploi du ou des produits thérapeutiques annexes dans les conditions décrites dans l'autorisation et pour l'effet revendiqué *in vitro*.

### **Validation**

Etablissement de la preuve que la mise en œuvre ou l'utilisation de tout procédé, procédure, matériel, matière première ou produit, activité ou système permet réellement d'atteindre les résultats escomptés et les spécifications fixées.

### **Zone contrôlée**

Zone construite et utilisée de manière à limiter l'introduction de contaminations éventuelles ainsi que les conséquences d'une fuite accidentelle d'organisme vivant ou de produits dangereux. Le degré de contrôle exercé doit refléter la nature de l'organisme utilisé.

## **PARTIE 1**

### ***Maîtrise de la qualité***

La direction d'un établissement qui fabrique ou qui importe des produits thérapeutiques annexes doit garantir que l'ensemble de ses activités se fait en accord avec les exigences du dossier d'autorisation du produit sans carence en matière de qualité.

La réalisation de l'objectif de qualité engage la responsabilité de la direction de l'établissement. Elle requiert la participation et l'engagement du personnel dans les différentes unités et à tous les niveaux de l'établissement. Pour atteindre plus sûrement cet objectif, l'établissement doit posséder un système d'assurance de la qualité bien conçu, correctement mis en œuvre et effectivement contrôlé qui intègre le concept des bonnes pratiques. Ce système doit bénéficier d'une documentation complète et être dirigé avec efficacité. Chaque poste du système d'assurance de la qualité doit être doté de personnel compétent et en nombre suffisant. Les locaux, le matériel et les installations doivent convenir à leur usage.

#### **1. Assurance de la qualité**

L'assurance de la qualité recouvre l'ensemble des dispositions préétablies et systématiques mises en œuvre dans le cadre du système qualité et démontrées en tant que de besoin pour qu'un produit thérapeutique annexe satisfasse aux exigences pour la qualité.

Le système d'assurance de la qualité approprié à la fabrication des produits thérapeutiques annexes et dont la mise en œuvre est placée sous la responsabilité de la direction doit pouvoir garantir que :

- les opérations de production et de contrôle sont clairement décrites ;
- les responsabilités de chacun des intervenants aux différents stades du procédé sont clairement définies ;
- les dispositions sont prises pour que la préparation, l'approvisionnement des matières premières et des articles de conditionnement soient réalisées selon les procédures approuvées ;
- tous les contrôles nécessaires des produits intermédiaires ont bien été réalisés, de même que tous les contrôles en cours de production du produit et toutes les validations ;
- le produit fini a bien été convenablement préparé et contrôlé selon des procédures définies ;
- une procédure d'auto-inspection existe et des audits de la qualité évaluent régulièrement l'efficacité et l'application du système d'assurance de la qualité ;
- un système de traçabilité des matières premières et des produits finis est mis en place ;
- un système de vigilance est mis en place.

Le système qualité inclut le concept des bonnes pratiques.

## 2. Bonnes pratiques

Elles constituent un des éléments de l'assurance de la qualité ; elles garantissent que les produits thérapeutiques annexes sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente. Des critères normatifs adaptés et validés (ex : bonnes pratiques de fabrication/AFNOR/ISO, etc.) peuvent être utilisés en complément.

Les bonnes pratiques s'appliquent à toutes les étapes qui précèdent l'obtention du produit fini et vont jusqu'à sa distribution à l'utilisateur.

Les exigences de base de ces bonnes pratiques sont les suivantes :

- tout procédé allant de la production à l'utilisation est clairement défini et revu systématiquement à la lumière de l'expérience. Il doit être démontré que le procédé est capable de produire de façon répétée des produits thérapeutiques annexes répondant à leurs spécifications ;
- les étapes critiques de ces actes et toutes les modifications importantes sont validées ;
- tous les moyens nécessaires à la mise en œuvre des bonnes pratiques sont fournis, y compris :
  - un personnel qualifié et formé de façon appropriée ;
  - des locaux adaptés aux exigences décrites dans la partie 2.2 ;
  - du matériel et des services adéquats ;
  - des produits, récipients et étiquettes ;
  - des procédures et instructions approuvées ;
  - un stockage et des moyens de transport appropriés ;
  - les instructions et les procédures sont rédigées dans un style approprié et utilisant un vocabulaire clair et sans ambiguïté ;
  - les opérateurs reçoivent une formation afin de mettre en œuvre les procédures ;
- des relevés sont établis manuellement ou avec des appareils d'enregistrement, pendant tous les actes de la production des produits thérapeutiques annexes. Ils prouvent que toutes les étapes requises par les procédures ont effectivement été suivies et que qualitativement et quantitativement le produit obtenu est conforme aux spécifications qui ont été décrites dans le dossier d'autorisation de mise sur le marché. Toute déviation en dehors des limites préalablement établies est enregistrée de façon détaillée et examinée ;
- des dossiers des matières premières, de production du produit thérapeutique annexe et, notamment, de distribution sont établis en vue de retracer l'historique complet de chaque produit ; ils sont rédigés de façon claire et restent accessibles ;
- les conditions de transport des produits thérapeutiques annexes doivent permettre de préserver leur qualité.

## 3. Contrôle de la qualité

### 3.1. Règles générales

Les matières premières et les articles de conditionnement utilisés en fabrication de même que les produits intermédiaires, vrac et finis, doivent être évalués par le contrôle de la qualité. Les contrôles appropriés doivent être effectués et enregistrés selon des procédures et des spécifications définies.

Le département du contrôle de la qualité doit être indépendant du département de production pour garantir son intégrité et sa liberté de décision.

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

- des installations adéquates, du personnel formé et des procédures validées et approuvées par le responsable de la qualité doivent être disponibles pour l'échantillonnage, le contrôle et l'analyse des matières premières, des articles de conditionnement, des produits intermédiaires, finis et, le cas échéant, pour la surveillance des paramètres particuliers et microbiens de l'environnement ;
- des relevés doivent être établis manuellement ou par des appareils d'enregistrement ; ils prouvent que les procédures requises pour l'échantillonnage, le contrôle et l'analyse sont effectivement appliquées. Toutes les déviations doivent être enregistrées de façon détaillée et analysées. Les résultats doivent être comparés aux spécifications prédéfinies.

### 3.2. Echantillothèque

Une échantillothèque doit être constituée à partir d'échantillons prélevés sur chaque lot de produit fini aux fins de réalisation de contrôles *a posteriori* si nécessaire. Une quantité suffisante, au minimum pour une analyse complète, doit être conservée dans les conditionnements définitifs pendant une durée de un an après la date de péremption des produits.

## 4. Dispositions de libération

La libération des produits thérapeutiques annexes doit être effectuée sous la responsabilité d'une personne qualifiée désignée par la direction. Cette personne doit être indépendante du département de la production et doit posséder les qualifications minimales requises.

La personne responsable doit certifier que chaque lot a été fabriqué dans le respect des bonnes pratiques applicables aux produits thérapeutiques annexes, a fait l'objet d'une analyse qualitative et quantitative complète conformément aux spécifications décrites dans le dossier de mise sur le marché et de tous les essais nécessaires pour assurer la qualité du produit fini et qu'il répond à toutes autres exigences légales applicables.

## 5. Biovigilance des produits thérapeutiques annexes

La biovigilance comporte la déclaration de tout incident ou effet indésirable lié ou pouvant être lié à la qualité et s'applique par conséquent à l'ensemble des activités de fabrication, de conservation, de transport, de distribution et d'importation des produits thérapeutiques annexes.

Les fabricants et les importateurs de produits thérapeutiques annexes doivent mettre en œuvre un dispositif de biovigilance, en nommant un responsable dont le nom et les coordonnées doivent être transmis à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.

En cas d'incident ou d'effet indésirable survenant avec un produit thérapeutique annexe et qui pourrait mettre en jeu la sécurité sanitaire, le responsable de la biovigilance doit prévenir sans délai l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Cet incident ou effet indésirable doit faire l'objet d'une enquête et d'un rapport donnant les conclusions ; le cas échéant, les mesures appropriées doivent être prises. Une procédure d'urgence avec enquête immédiate doit être prévue.

Des procédures écrites doivent être définies afin de permettre d'alerter l'ensemble des circuits de distribution, de rappeler les produits concernés et de détruire les produits encore en stock. La destruction doit être réalisée et enregistrée chez le fabricant ou l'importateur sauf quand la procédure d'alerte n'exige pas le retour des produits ; dans ce cas, les exigences du chapitre 6.2.3. sont à respecter.

## 6. Gestion des dysfonctionnements et des rappels

### 6.1. Gestion des dysfonctionnements

En cas de dysfonctionnement survenant avec des matières premières, des articles de conditionnement ou survenant dans la fabrication du produit thérapeutique annexe, la fréquence des contrôles des paramètres critiques doit être adaptée. Par ailleurs, la persistance du dysfonctionnement impose une révision des paramètres analytiques à rechercher. La révision peut conduire, en tant que de besoin, à une nouvelle validation complète du procédé ou à un audit des fournisseurs dans le cas de dysfonctionnement survenant avec les matières premières ou les articles de conditionnement.

Les résultats et leur analyse font l'objet d'une information commentée régulièrement auprès du personnel concerné, dans un délai d'autant plus court qu'une déviation importante a été observée.

Un bilan des résultats du suivi de la qualité doit être aussi effectué et fait l'objet d'une diffusion interne sous diverses formes, de telle sorte que ces informations soient aisément disponibles.

Le personnel de l'unité de production des produits thérapeutiques annexes se trouve ainsi impliqué dans l'ensemble du suivi de la qualité des actes et de leur amélioration.

La responsabilité de la mise en place des actions correctives incombe de façon conjointe aux responsables de la production des produits thérapeutiques annexes et du contrôle de la qualité.

Les mesures correctives jugées nécessaires ne sont mises en œuvre qu'après approbation des personnes responsables des activités concernées par ces mesures.

Une analyse avec ces mêmes personnes des conséquences éventuelles des mesures envisagées est réalisée.

L'application d'éventuelles mesures correctives et l'évaluation de leurs résultats font l'objet d'un suivi précis par le responsable de l'assurance qualité.

### 6.2. Gestion des retours ou des rappels

Des procédures écrites doivent être établies pour effectuer le traitement des retours.

#### 6.2.1. Retour des produits non défectueux

Les produits non défectueux qui ont été retournés par le destinataire au fabricant/distributeur ne doivent pas être redistribués avant qu'une décision de remise en circulation n'ait été prise.

Ces produits ne peuvent être remis en circulation qu'après avoir été examinés par une personne habilitée qui vérifie notamment que :

- leur emballage est dans son état d'origine ;
- les conditions dans lesquelles ils ont été stockés et manipulés étaient appropriées. Les produits soumis à des conditions particulières de conservation ne peuvent être remis en stock, notamment les produits thermolabiles ;
- le délai de péremption est compatible avec une remise en circulation du produit thérapeutique annexe.

Le cas échéant, il importe de recueillir l'avis du fabricant ou de l'importateur. Les produits retournés doivent être enregistrés ainsi que les décisions prises sur leur devenir.

### 6.2.2. Rappels

Le système de rappel des produits thérapeutiques annexes est placé sous la responsabilité du fabricant/importateur et doit permettre de retirer efficacement du marché tout produit défectueux ou suspecté de l'être. Il doit en parallèle prévenir les autorités compétentes de tous les pays où les produits sont susceptibles d'avoir été distribués.

Pour assurer l'efficacité des rappels, le système d'enregistrement des livraisons doit permettre de rechercher et de contacter immédiatement tous les destinataires potentiels d'un produit. Dans tous les cas, les distributeurs doivent informer tous les clients.

Toute décision de rappel doit pouvoir être exécutée rapidement et à tout moment.

Des procédures doivent être établies pour effectuer le rappel.

Toute opération de rappel doit être enregistrée au moment de son exécution.

Le lot ou partie de lot de produits qui a fait l'objet d'un rappel doit être retiré immédiatement du stock destiné à être livré.

Les produits retournés par les clients, lors d'un rappel, en raison d'une non-conformité doivent être stockés séparément dans une zone sûre et identifiée, jusqu'à ce qu'une décision soit prise et appliquée en ce qui concerne leur devenir.

### 6.2.3. Décision de destruction

Les produits rappelés et retirés définitivement du marché doivent être détruits dans le respect de la réglementation.

La désignation des produits détruits ainsi que les opérations de destruction doivent faire l'objet d'un enregistrement.

## 7. Audits qualité internes et auto-inspections

Ils ont pour but de déterminer la conformité ou la non-conformité aux présentes bonnes pratiques et aux dossiers de mise sur le marché et de proposer éventuellement les mesures correctives nécessaires. Leurs champs doivent s'étendre à l'ensemble des opérations du système qualité. Ils doivent être effectués à intervalles réguliers, selon un programme préétabli et doivent être conduits selon des procédures écrites, de façon indépendante et approfondie par des personnes compétentes désignées. Il convient de s'assurer, le cas échéant, de la mise en place des mesures correctives et de vérifier leur efficacité.

## 8. Fabrication, contrôle analytique et transport en sous-traitance

### 8.1. Généralités

La fabrication, le contrôle analytique et le transport en sous-traitance doivent être couverts par un contrat et un cahier des charges écrit qui spécifie les dispositions techniques prises.

Tous les accords pris en matière de fabrication et de contrôle en sous-traitance, y compris toute proposition de modification des dispositions techniques ou autres, doivent être en conformité avec l'autorisation de mise sur le marché du produit concerné.

### 8.2. Le donneur d'ordre

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

Le donneur d'ordre doit établir un programme d'audit des sous-traitants.

Le donneur d'ordre doit procurer au sous-traitant toute l'information nécessaire à la réalisation correcte des opérations sous contrat, et cela en conformité avec l'autorisation de mise sur le marché du produit et avec toute autre exigence légale. Le donneur d'ordre doit s'assurer que le sous-traitant est pleinement informé de tous les problèmes liés à la fabrication ou au contrôle du produit.

Le donneur d'ordre doit s'assurer que tous les produits fabriqués ainsi que les contrôles analytiques réalisés par le sous-traitant répondent aux spécifications du produit décrites dans le cahier des charges. Les produits fabriqués doivent être libérés par une personne qualifiée clairement désignée dans le contrat. Cette personne effectue la libération au vu des résultats de contrôle analytique.

### 8.3. Le sous-traitant

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

Le sous-traitant doit vérifier que tous les produits qui lui sont livrés sont conformes à ce à quoi ils sont destinés.

Le sous-traitant ne peut lui-même sous-traiter à une tierce partie le travail qui lui est confié par contrat sans que le donneur d'ordre n'ait effectué une évaluation préalable et donné son accord. Les dispositions prises entre le premier sous-traitant et la tierce partie doivent garantir que les informations concernant la fabrication et/ou le contrôle analytique sont disponibles de la même façon qu'entre le premier donneur d'ordre et le premier sous-traitant.

Le sous-traitant doit s'abstenir de toute activité qui pourrait affecter la qualité des produits fabriqués et des tests de contrôle.

Le sous-traitant doit mettre à disposition du donneur d'ordre les documents et données liés au produit.

#### 8.4. *Le contrat*

Un contrat doit être établi par écrit entre le donneur d'ordre et le sous-traitant, précisant leurs responsabilités respectives dans la fabrication ou dans le contrôle du produit. Les aspects techniques du contrat doivent être convenus par des personnes compétentes. Tous les accords pris pour la fabrication et/ou le contrôle doivent être en conformité avec l'autorisation de mise sur le marché et agréés par les deux parties.

Le contrat doit préciser de quelle façon la personne qualifiée doit s'assurer, avant la libération, de la conformité de la fabrication et/ou du contrôle de chaque lot.

Le contrat doit définir clairement qui est responsable de l'achat des matières premières et des articles de conditionnement, de leur contrôle et de leur acceptation, de la décision d'entreprendre la fabrication ainsi que les contrôles de qualité, y compris les contrôles en cours de fabrication, et qui est responsable du prélèvement d'échantillons et de l'analyse.

Les dossiers de fabrication, d'analyse et de distribution, ainsi que les échantillons de référence doivent être conservés par le donneur d'ordre ou mis à sa disposition. Toute pièce nécessaire à l'évaluation de la qualité du produit, en cas de réclamation ou de suspicion de défaut, doit être immédiatement accessible et sa référence précisée dans les procédures de réclamation ou de rappel du donneur d'ordre.

Le contrat doit prévoir une disposition autorisant le donneur d'ordre à visiter les locaux du sous-traitant.

Les sous-traitants sont soumis aux inspections des autorités compétentes.

## PARTIE 2

### *Préparation des produits thérapeutiques annexes*

La préparation des produits thérapeutiques annexes impose des exigences particulières en vue de réduire les risques de contaminations microbiologique, particulaire et pyrogène et d'obtenir la stérilité du produit fini. Elles imposent une maîtrise des différents paramètres pouvant influencer la qualité du produit fini.

#### 1. **Personnel**

Le personnel doit être qualifié et en nombre adapté au fonctionnement de l'établissement, au volume d'activité, au matériel et aux méthodes utilisées.

Le personnel remplaçant doit posséder les qualifications et la formation adéquates.

Un organigramme de l'établissement doit être établi et, pour chaque poste, une définition des fonctions et responsabilités doit être donnée.

L'ensemble du personnel doit être correctement formé sur les principes de bonnes pratiques le concernant.

##### 1.1. *Fonctions*

Le personnel de l'unité de production est placé sous la responsabilité d'une personne clairement désignée.

La responsabilité du système d'assurance qualité est assurée par une personne qualifiée distincte des responsables de l'unité de production et du contrôle de qualité.

Il ne doit pas y avoir de lacune ou de double emploi inexplicé dans les responsabilités du personnel concerné par l'application des bonnes pratiques.

Les activités sont coordonnées entre les différentes unités concernées.

L'ensemble du personnel doit garder un regard critique sur le travail et les conditions dans lesquelles il l'effectue. Il propose toute modification susceptible d'améliorer les performances, la qualité et les conditions d'exécution et participe aux révisions des procédures. Il participe au suivi des évolutions technologiques liées aux activités de l'unité.

Pour chaque unité, le responsable s'assure du respect des règles techniques et administratives de l'activité ainsi que de la sécurité sanitaire liée à celle-ci. Il est responsable notamment :

- de l'organisation générale de l'unité et des validations techniques nécessaires ;
- de la mise en place et du respect des bonnes pratiques et des procédures, et notamment des règles d'hygiène et de sécurité.

La direction de l'établissement est responsable de :

- l'information et la formation du personnel ;
- l'établissement des fiches de fonction ou d'un manuel de qualité ;
- les relations avec les fournisseurs ;
- la gestion et l'évaluation des besoins en personnel et en matériel.

Le directeur de l'entreprise est responsable des relations avec les autorités sanitaires compétentes.

Le personnel doit se tenir informé et participer régulièrement aux développements technologiques afin d'améliorer les performances de son activité.

## 1.2. Formation/qualification

### 1.2.1. Formation

La formation a pour objectif de répondre aux besoins de qualification et d'actualisation des connaissances du personnel.

Le personnel doit recevoir, initialement puis de façon régulière, une formation adaptée aux connaissances globales requises pour la compréhension et la maîtrise des techniques utilisées, notamment pour le personnel nouvellement recruté.

En particulier, la formation doit porter notamment sur :

- l'hygiène et la sécurité, établies et adaptées aux différents besoins, notamment les règles à appliquer dans les zones à atmosphère contrôlée et les risques de contamination inhérents à la manipulation de produits biologiques ;
- les démarches d'assurance qualité ;
- l'informatique en fonction de la place de cet outil dans l'unité.

Le programme détaillé des connaissances minimales à acquérir pour les postes à responsabilité doit faire l'objet d'un document écrit, permettant de définir les compléments de formation théorique et pratique nécessaires avant toute prise de fonction ainsi que l'établissement d'un plan de formation continue pour l'ensemble du personnel. L'efficacité pratique de cette formation doit être périodiquement évaluée. Les procès-verbaux des séances de formation doivent être archivés.

Il convient de définir le niveau de qualification en fonction des postes et des tâches à effectuer. Il y a lieu également de prendre en considération les compétences acquises.

### 1.2.2. Habilitation

Les opérations sensibles pouvant engendrer un risque pour le produit doivent être réalisées par des personnes habilitées. L'habilitation doit être obtenue après avoir suivi un programme de formation et avoir réussi les tests d'habilitation définis dans une procédure sous couvert de la personne responsable de la fabrication.

## 2. Locaux

Les locaux des unités de production et de contrôle de qualité doivent être séparés.

### 2.1. Règles générales concernant les locaux

#### 2.1.1. Agencement

Les locaux doivent répondre à des exigences élémentaires pour la santé et la sécurité des personnes et des produits fabriqués.

Les locaux doivent être adaptés aux opérations à effectuer. Leur conception, leur plan, leur agencement et leur utilisation doivent tendre à minimiser les risques de confusions ou d'erreurs liées aux activités. Si nécessaire, des locaux dédiés doivent être attribués à chaque type de production.

Les locaux doivent être clairement identifiés et signalés.

Les locaux sont disposés selon l'ordre logique des opérations effectuées et selon les niveaux de propreté requise de façon à éviter les croisements de tout ordre.

L'éclairage, la température, l'humidité et la ventilation doivent être adaptés aux activités.

Une salle doit être dédiée et conçue pour la pesée des matières premières et pour les autres opérations sensibles.

#### 2.1.2. Qualification

Les locaux font l'objet d'une qualification. Pour cela, chaque lieu d'activité doit faire l'objet de la rédaction d'une fiche descriptive de l'installation établie sous la direction du responsable de l'unité, qui doit la réactualiser en cas de modification et selon un rythme prévu de révision des procédures.

Les réparations et l'entretien ne doivent présenter aucun risque pour la qualité des actes techniques à réaliser. Si nécessaire, la qualification doit être reconduite et la mise à disposition des locaux pour de nouvelles campagnes de production ne doit être envisagée qu'après accord des personnes responsables.

### 2.1.3. Nettoyage

Les locaux sont conçus de manière à permettre un nettoyage et un entretien efficaces en vue d'éviter les contaminations, les dépôts de poussière et de salissure. Ces actes sont pratiqués selon des procédures détaillées et enregistrées.

Si l'entretien des locaux est assuré par une société de service, les prestations doivent être définies selon un cahier des charges et des documents tels que le plan de formation du personnel, les procédures de nettoyage et la liste des produits utilisés doivent être fournis.

## 2.2. Classes d'environnement requises pour la production des produits thérapeutiques annexes

La production des produits thérapeutiques annexes doit se faire dans un environnement classé selon des règles équivalentes à celles appliquées aux produits stériles. Les conditions d'environnement sont à évaluer selon l'intégration ou non dans le procédé de production d'une étape finale de stérilisation.

### 2.2.1. Généralités concernant les classes d'environnement

Les zones d'atmosphère contrôlée (ZAC) destinées à la production des produits stériles sont classées selon les qualités requises pour leur environnement. Chaque opération de production requiert un niveau approprié de propreté de l'environnement en activité de façon à réduire le risque de contamination particulière ou microbienne des produits ou des substances manipulés. Afin de satisfaire aux conditions requises « en activité », ces zones doivent être conçues de manière à atteindre des niveaux définis de propreté de l'air « au repos ». On entend par « au repos » la situation où l'installation avec le matériel de production en place est achevée et opérationnelle, sans que les opérateurs soient à leur poste. On entend par « activité » la situation où les installations fonctionnent selon le mode opératoire défini et en présence du nombre prévu de personnes.

Aux fins de la production de produits thérapeutiques annexes, on distingue ordinairement quatre classes de zones d'atmosphère contrôlée : A, B, C et D.

Classe A : les points où sont réalisées des opérations à haut risque, tels que le point de remplissage, les ampoules et flacons ouverts ou les points de raccordements aseptiques. Les postes de travail sous flux d'air laminaire satisfont normalement aux conditions requises pour ce type d'opérations.

Classe B : environnement immédiat d'une zone de travail de classe A dans le cas d'opérations de production et de remplissage aseptique.

Classes C et D : zones à atmosphère contrôlée destinées aux étapes moins critiques.

Le tableau ci-dessous donne les seuils maxima de particules à atteindre dans les ZAC :

CLASSE	NOMBRE MAXIMAL AUTORISÉ DE PARTICULES par m <sup>3</sup> , de taille égale ou supérieure à			
	0,5 µm	5 µm	0,5 µm	5 µm
A	3 500	0	3 500	0
B	3 500	0	350 000	2 000
C	350 000	2 000	3 500 000	20 000
D	3 500 000	20 000	Non défini	Non défini

Les recommandations minimales pour la surveillance microbiologique des zones d'atmosphère contrôlée (il s'agit de valeurs moyennes) « en activité » sont :

CLASSE	ÉCHANTILLON d'air ufc/m <sup>3</sup>	BOITES de Pétri (Ø 90 mm) ufc/4 heures	GÉLOSES de contact (Ø 55 mm) ufc/plaque	EMPREINTES de gant (5 doigts) ufc/gant
A	< 1	< 1	< 1	< 1
B	10	5	5	5

CLASSE	ÉCHANTILLON d'air ufc/m <sup>3</sup>	BOITES de Pétri (Ø 90 mm) ufc/4 heures	GÉLOSES de contact (Ø 55 mm) ufc/plaque	EMPREINTES de gant (5 doigts) ufc/gant
C	100	50	25	NA
D	200	100	50	NA
NA : non applicable.				

### 2.2.2. Classes d'environnement exigées en fonction des méthodes et du stade de production des produits thérapeutiques annexes

Dans le cas de matériel recyclable, après nettoyage, les accessoires doivent être manipulés dans un local de classe D.

La manipulation des matières premières et des accessoires stériles qui ne seront pas soumis ultérieurement à stérilisation doit être réalisée à un poste de travail de classe A dans un local de classe B.

La préparation de solutions qui doivent subir ultérieurement une filtration stérilisante doit être effectuée dans un local de classe C.

La répartition des produits aseptiques doit être effectuée sous un environnement de classe A dans un local de classe B.

Toutefois, dans le cas d'une production en système exclusivement clos, les classes d'environnement pourront être adaptées.

## 3. Matériel

### 3.1. Généralités

Le matériel doit répondre aux normes de sécurité et de protection du personnel.

Le matériel doit être installé de façon à éviter tout risque d'erreur ou de contamination.

Chaque appareil doit faire l'objet d'un programme de qualification et de maintenance. Une personne de l'unité est chargée du suivi de cette maintenance. Toute opération de maintenance réalisée en sous-traitance doit faire l'objet d'un contrat écrit.

Le matériel doit être conçu de façon à permettre un nettoyage fiable et minutieux. Il doit être nettoyé selon des procédures détaillées. Le matériel de lavage et de nettoyage doit être choisi et utilisé de façon à ne pas être une source de contamination.

Les surfaces en contact avec les produits ne doivent pas réagir avec ceux-ci, ni les absorber, ni libérer d'impuretés.

Les canalisations d'eau pour préparations injectables ou purifiée et, lorsque cela s'avère nécessaire, les autres conduites d'eau doivent être décontaminées conformément à des procédures écrites ; celles-ci doivent préciser le seuil d'action en matière de contamination microbienne ainsi que les mesures à prendre.

Les opérations de réparation et d'entretien du matériel ne doivent présenter aucun risque pour le déroulement et la qualité des opérations à effectuer.

Le matériel défectueux doit être retiré de la zone d'activité ou étiqueté en tant que tel en attente de réparation ou d'évacuation.

Un « cahier de route » doit accompagner chaque matériel de l'acquisition jusqu'à l'arrêt de son utilisation. On doit y retrouver toutes les informations concernant l'utilisation, les réparations et les maintenances.

### 3.2. Qualification

Le matériel doit faire l'objet d'une qualification selon un protocole écrit.

La qualification du matériel consiste à démontrer qu'il fonctionne correctement et donne réellement les résultats attendus. Elle consiste au minimum à vérifier que le matériel répond au cahier des charges de l'établissement et aux spécifications du fournisseur et à vérifier que le matériel répond aux exigences attendues pour se conformer aux spécifications du procédé.

Elle est obligatoire dans trois circonstances :

- lors de l'installation d'un nouvel équipement ;
- suivant un programme défini de re-qualification périodique du matériel ;
- après toute réparation ou adaptation pouvant modifier le fonctionnement ou la destination du matériel.

### 3.3. Maintenance

La personne responsable du suivi de la maintenance des matériels s'assure que les opérations de maintenance préventive sont effectuées périodiquement en fonction des obligations du constructeur et des fiches d'entretien. Elle alerte le responsable de l'assurance qualité en cas d'anomalies relatives à la qualité ou à la périodicité des contrôles.

La personne responsable du suivi de la maintenance des matériels assure la gestion des documents de maintenance, notamment des comptes rendus d'intervention.

Toutes les interventions doivent faire l'objet d'un compte rendu technique daté et signé. Il justifie l'intervention et décrit le type d'anomalies de fonctionnement constatées, ainsi que les actions correctives mises en œuvre.

Lorsque les opérations de maintenance révèlent une anomalie, il convient d'en apprécier les conséquences éventuelles sur la validité des résultats antérieurs afin de prendre les mesures qui s'imposent.

Ce document, daté et signé par le responsable de l'activité, doit être classé dans l'unité.

Si la maintenance est assurée par une société de service, les prestations doivent être définies selon un cahier des charges et des documents tels que le plan de formation du personnel et les procédures doivent être fournis.

### 3.4. Vérification du matériel

Les matériels doivent subir deux types de vérification :

- une vérification périodique définie et enregistrée dans le « cahier de route » du matériel et éventuellement dans le dossier de production du produit thérapeutique annexe ;
- une vérification complète qui doit être réalisée en dehors des périodes de production et qui doit être enregistrée dans le dossier de maintenance et dans le « cahier de route ». L'opérateur et le vérificateur doivent porter leur visa sur ces documents.

#### 3.4.1. Vérifications réalisées par le personnel de l'unité

Le matériel doit être entretenu, étalonné et calibré à intervalles de temps réguliers ou avant chaque procédé de production.

Les vérifications à effectuer et leur périodicité sont détaillées sur une fiche technique placée près de chaque appareil ou tout autre système validé et donnant en particulier les renseignements suivants :

- le nom, le type, la marque et le numéro de référence ou le numéro de série de l'appareil ;
- les conditions d'entretien et de nettoyage ou leurs références à une procédure ;
- les procédures de calibrage et d'étalonnage à effectuer et leurs fréquences.

Une étiquette ou un système de repérage sont apposés sur les appareils indiquant la date de vérification ainsi que la date de la prochaine vérification.

Les opérations de calibration, nettoyage, utilisation dans un procédé doivent être enregistrées et visées par l'opérateur dans un « cahier de route » du matériel qui doit être placé à proximité.

#### 3.4.2. Vérification réalisée par des agents extérieurs à l'unité

Un programme de maintenance doit être établi, il doit mentionner notamment :

- le nom du responsable de la maintenance ou de la société assurant la maintenance ;
- le type de vérification ou d'étalonnage à effectuer ;
- la périodicité des interventions et des vérifications ;
- la procédure pour appeler cet agent extérieur ;
- la procédure pour enregistrer les opérations réalisées.

Ces interventions doivent être enregistrées dans le « cahier de route » du matériel et dans son dossier de maintenance associé au compte rendu d'intervention.

## 4. Matières premières et articles de conditionnement

Une attention toute particulière doit être portée sur la qualité des matières premières et des articles de conditionnement entrant dans un procédé de production de produits thérapeutiques annexes. Un approvisionnement correct commence par une définition claire des exigences dans un cahier des charges établi. Ces exigences figurent dans les spécifications et la sélection et l'évaluation des fournisseurs doivent se faire selon des critères préétablis.

Les fournisseurs doivent faire l'objet d'un suivi continu et d'une surveillance périodique de la performance. Un plan d'audit des fournisseurs doit être établi pour les produits les plus sensibles.

### 4.1. Achat

Le fabricant doit établir et tenir à jour des procédures écrites pour assurer que le produit acheté est conforme aux exigences spécifiées (cahier des charges et spécifications).

Le fabricant doit évaluer les exigences du système qualité et toutes exigences spécifiques d'assurance qualité du fournisseur.

Le fabricant doit définir le type et l'étendue de la maîtrise qu'il exerce sur ses fournisseurs. Cette maîtrise doit dépendre du type de produit et de son incidence sur le produit final.

Le fabricant doit avoir l'engagement du fournisseur pour être tenu informé sur toute modification de procédé d'obtention des matières premières ou des articles de conditionnement.

L'achat doit se faire de préférence directement chez le producteur.

#### 4.2. Réception des colis

Tous les colis doivent être inspectés et les défauts constatés doivent faire l'objet d'un relevé précis et être signalés aux fournisseurs dans les délais leur permettant une action rapide conforme aux nécessités de qualité.

Les produits dont la fermeture ou l'emballage a été endommagé ou encore ceux qui peuvent avoir été détériorés doivent être isolés des stocks de produits en circulation et, s'ils ne sont pas détruits immédiatement, doivent être stockés en un endroit clairement identifié, de façon à ce qu'ils ne puissent pas être distribués par erreur ou affecter la qualité d'autres produits thérapeutiques annexes.

#### 4.3. Vérification et mise à disposition des matières premières par le contrôle de la qualité

Le certificat d'analyse des matières premières et une procédure appropriée doivent donner toutes les garanties concernant son identité et sa qualité. L'étiquetage de mise à disposition des matières premières doit être contrôlé et enregistré par le personnel qualifié.

Seules doivent entrer dans la préparation du produit thérapeutique annexe les matières premières en cours de validité, qui satisfont aux exigences précitées et qui ont été libérées sous la responsabilité de la personne désignée du département de contrôle de la qualité.

### 5. Procédés de préparation

#### 5.1. Règles générales

Le fabricant doit identifier dans son procédé de production toutes les étapes qui peuvent avoir une incidence directe sur la qualité. Il doit assurer que les procédés sont mis en œuvre dans des conditions maîtrisées. Ces dernières doivent comprendre :

- des procédures écrites définissant les étapes de production ;
- l'utilisation d'équipements adéquats pour la production ainsi que des conditions d'environnement de travail appropriées ;
- le pilotage et la maîtrise des paramètres critiques des procédés ;
- la maintenance appropriée des équipements pour assurer leurs aptitudes dans un procédé.

#### 5.2. Organisation de la production des produits thérapeutiques annexes

L'organisation générale de la production doit être conçue de manière à éviter toute erreur, confusion, omission et contamination, en respectant les techniques et les procédures écrites.

Avant d'entreprendre une production il faut vérifier que :

- il ne subsiste dans la zone de travail aucune matière première, aucun article de conditionnement, document ou produit se rapportant à une autre préparation et pouvant entraîner une confusion ;
- le local a été nettoyé conformément à la procédure ;
- les classes d'environnement prévues pour la production sont respectées ;
- le matériel nécessaire à la production est en place, en bon état de fonctionnement, de propreté et valide ;
- tous les documents nécessaires à la production du produit thérapeutique annexe sont disponibles ;
- à tout moment au cours de la production, le nom de la préparation et le stade de préparation doivent pouvoir être identifiés sans la moindre ambiguïté. Les récipients contenant les produits semi-ouvrés ne doivent pas demeurer en attente, sans être munis d'un étiquetage permettant leur identification ;
- le procédé de production du produit thérapeutique annexe peut être complété par une étape de stérilisation du produit avant le conditionnement final ;
- après production, les produits thérapeutiques annexes sont répartis en unités conditionnées et forment un lot. L'attention doit être portée sur les risques d'erreurs inhérents aux opérations de conditionnement, et tout particulièrement aux opérations d'étiquetage ;
- la quantité de produit par unité de conditionnement doit être évaluée en relation avec la stabilité de la préparation et la quantité nécessaire par rapport à l'utilisation revendiquée. Pour un bon usage de la préparation, une grande vigilance doit être portée sur la durée d'utilisation des préparations et les conditions de conservation ;

- le nom, le numéro d'autorisation et la date limite d'utilisation doivent figurer en clair sur l'étiquette ainsi que la température de stockage et le numéro de lot.

### 5.3. *Méthode de stérilisation des produits thérapeutiques annexes préparés*

La méthode de stérilisation finale des produits thérapeutiques annexes doit être validée et adaptée pour conserver les propriétés de ces produits. Cette méthode ne doit pas non plus être toxique pour les éléments cellulaires, embryons, organes, tissus ou cellules au contact desquels les produits sont mis (oxyde d'éthylène notamment pour les conditionnements).

#### 5.3.1. Stérilisation par chaleur humide

La stérilisation par la chaleur correspond à la méthode de choix pour son efficacité.

Le procédé de stérilisation est dépendant de la température et de la pression. De ce fait, les systèmes de régulation et de contrôle automatique doivent être validés pour garantir le respect des exigences liées aux étapes critiques du procédé. Les défaillances du système ou du cycle de stérilisation doivent être enregistrées par le système et contrôlées par l'opérateur. Il est toujours possible de faire appel à une norme technique pour un procédé.

Toute la charge doit être en contact avec l'agent stérilisant, pendant le temps nécessaire et à la température requise.

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

La distinction entre les produits déjà stérilisés et non encore stérilisés doit être évidente.

#### 5.3.2. Stérilisation par irradiation

La stérilisation par irradiation s'utilise principalement pour la stérilisation de produits sensibles à la chaleur ou en association avec d'autres méthodes de stérilisation.

La dose d'irradiation doit être mesurée pendant le procédé de stérilisation. Dans ce but, des dosimètres mesurant la dose réellement reçue par le produit lui-même, indépendamment de la dose d'irradiation, doivent être utilisés.

Chaque conditionnement doit porter un indicateur radiosensible montrant s'il a été ou non soumis au traitement radioactif.

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

#### 5.3.3. Stérilisation par filtration

Cette méthode est applicable aux produits qui ne peuvent pas être stérilisés dans leurs récipients finals. L'efficacité de ces filtres pour retenir les bactéries et les moisissures devra être prouvée.

Un test d'intégrité des filtres doit être réalisé après toute opération de stérilisation pour certifier leur fiabilité au cours de leur utilisation.

Un relevé des pressions et du temps de filtration doit être effectué.

### 5.4. *Validation des procédés*

#### 5.4.1. Validation des étapes de production

La maîtrise des procédés de production des produits thérapeutiques annexes doit être assurée, pour garantir de manière reproductible le niveau de qualité spécifié des produits fabriqués et prévenir l'apparition de dérive. La validation permet de définir des écarts de tolérance et de mettre en place des actions préventives visant à éliminer les causes de non-conformité potentielles.

Les résultats de la validation doivent être reconsidérés à chaque fois qu'une modification même minimale est appliquée au procédé de production.

#### 5.4.2. Validation des étapes de production aseptique

Les étapes de production aseptique doivent être validées afin de garantir que les conditions d'environnement sont adaptées, que le personnel est correctement formé et que les procédés mis en œuvre sont valides.

La validation des procédés de production aseptique (test de répartition aseptique) doit comprendre la simulation du procédé à l'aide d'un milieu de culture. La nature du milieu de culture utilisé doit, en général, être équivalente à celle du produit simulé. Le test de simulation doit se rapprocher le plus possible des procédés de production aseptique habituels, y compris le nombre d'unités remplies, et en comprendre toutes les étapes critiques.

Cette simulation doit être répétée à intervalles définis et après toute modification importante de l'équipement et du procédé.

## 6. Documents et données

L'ensemble des données de libération d'un lot de produits thérapeutiques annexes doit rester à la disposition des autorités compétentes pendant une année après la date de péremption des produits.

Dans le cas des produits thérapeutiques annexes d'origine humaine, l'ensemble des données permettant d'assurer la traçabilité doit être conservé quarante ans.

### 6.1. Généralités

Les documents doivent être signés et datés par les personnes compétentes et autorisées.

Les documents doivent être clairs et lisibles. Les procédures doivent notamment contenir les informations suivantes :

- titre, nature et objet ;
- date de réalisation et de révision ;
- identité du ou des auteurs qualifiés qui valident et signent les documents ;
- destinataires ;
- lieu(x) de consultation ;
- règles de mise à jour.

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

Les documents ne doivent pas être manuscrits, cependant, lorsqu'un document nécessite l'inscription de données, elles peuvent être écrites à la main, mais de façon claire, lisible et indélébile. L'espace réservé à ces données doit être suffisant.

Les documents reproduits doivent être clairs et lisibles, datés et enregistrés. Le système de reproduction des documents de travail à partir des originaux doit garantir qu'aucune erreur n'est introduite.

Lorsqu'un document a été révisé, l'utilisation par inadvertance des documents périmés ne doit pas être possible.

### 6.2. *Documentation justifiant la maîtrise de la qualité d'un produit thérapeutique annexe*

Les fabricants doivent prouver à l'aide d'une documentation exhaustive que chaque lot est préparé avec l'assurance de la qualité requise et que l'historique de l'ensemble de la chaîne peut être retracé. On doit retrouver :

- les documents liés aux matériels, à leur maintenance et leur qualification ;
- les documents liés aux locaux, leur situation, leur nettoyage et leur entretien ;
- les documents liés aux personnels : leurs responsabilités, leurs fonctions, leurs qualifications et leur formation ;
- les documents liés aux contrôles de qualité et à l'assurance qualité ;
- les documents liés à l'évaluation de l'activité de production (spécifications, formules de préparation, instructions de préparation, dossier de lot) ;
- les documents liés à la traçabilité des matières premières jusqu'à la distribution du produit fini.

Toutes ces données peuvent être enregistrées par des systèmes de traitement électronique. Dans ce cas, les procédures détaillées du fonctionnement du système doivent être disponibles et l'exactitude des enregistrements doit être vérifiée. Le système adopté doit permettre l'accès aux données pendant la période d'archivage.

### 6.3. *Dossier de fabrication des produits thérapeutiques annexes*

Un dossier doit accompagner la fabrication du produit thérapeutique annexe et contenir au minimum les informations suivantes :

- désignation de la production (nom défini dans le dossier d'autorisation) et toutes indications pertinentes pour assurer la reproductibilité de la production ;
- formule de préparation (quantités mises en œuvre avec mention de la référence de chaque composant) ;
- numéro d'identification de la préparation ;
- répartition du produit et nombre d'unités prévues, nombre d'unités conditionnées ;
- date et heure de préparation ;
- date limite d'utilisation du produit ;
- signature et qualité de l'exécutant et du vérificateur.

Ce dossier est également à compléter avec les comptes rendus d'opération pouvant avoir une incidence sur la qualité du produit fini. Par exemple :

- ticket de pesée ;
- les cycles de stérilisation des matériels utilisés.

Une partie du document doit être dédiée aux commentaires des opérateurs pour y indiquer toute anomalie ou remarque concernant la fabrication du produit.

#### 6.4. *Archivage*

Une procédure doit définir le lieu d'archivage, la durée, la fréquence, la méthode, le support de classement et les personnes autorisées à consulter les archives, conformément à la réglementation en vigueur.

Les unités de production doivent archiver tout document retraçant l'historique de toutes les actions effectuées ou programmées concourant à obtenir et garantir la qualité des produits.

Il est particulièrement important, pendant toute la durée d'archivage, de pouvoir restituer les données dans un délai convenable et de façon lisible, notamment dans le cadre des enquêtes ascendantes de traçabilité.

#### 6.5. *Les données*

Elles peuvent être enregistrées par des systèmes de traitement électronique ou par d'autres moyens fiables ; dans ces cas, les procédures détaillées du fonctionnement du système doivent être disponibles et l'exactitude des enregistrements doit être vérifiée : le fabricant doit avoir validé le système adopté en prouvant que les données pourront être correctement conservées pendant la période envisagée.

Si les documents sont traités par des systèmes informatisés, seules les personnes autorisées peuvent entrer ou modifier des données dans l'ordinateur et les changements ou suppressions doivent être relevés ; l'accès doit être protégé par des mots de passe ou par tout autre moyen. La saisie des données critiques doit être vérifiée indépendamment.

Les dossiers des produits conservés par un système informatique doivent être protégés contre toute perte ou altération de données, par un transfert sur bande magnétique, microfilm, papier ou tout autre système.

#### 6.6. *Gestion de traçabilité*

Les mesures de traçabilité mises en place sont essentielles et doivent permettre de retracer l'historique du produit et en cas de problème de rappeler tous les produits d'un même lot mis sur le marché.

La traçabilité du produit thérapeutique annexe concerne l'ensemble des étapes allant de l'approvisionnement en matières premières à la distribution du produit fini.

##### 6.6.1. *Traçabilité des matières premières*

Les fabricants doivent obtenir des fournisseurs l'assurance de l'origine des matières premières, en particulier celles d'origine biologique.

Ils doivent obtenir et conserver les documents justificatifs correspondants au minimum une année après la date de péremption du dernier lot de produits thérapeutiques annexes fabriqués.

##### 6.6.2. *Traçabilité de fabrication*

L'origine des matières premières doit pouvoir être retrouvée au même titre que les techniques et procédés de fabrication appliqués, le matériel utilisé, les équipes techniques ayant opéré lors de la fabrication et du conditionnement, le jour et l'heure de chaque opération, les articles de conditionnement. Ces éléments sont consignés dans le dossier de lot.

##### 6.6.3. *Traçabilité de stockage, transport et distribution*

Le fabricant ou l'importateur doit connaître à tout moment la localisation et/ou les destinataires de chaque lot, qu'il s'agisse du distributeur ou de l'utilisateur. Elle permet de connaître la quantité de produits livrés, retournés ou utilisés et à quelle date. Ces données doivent permettre d'assurer la traçabilité aval du produit.

### PARTIE 3

#### ***Conservation, distribution et transport des produits thérapeutiques annexes***

La conservation, la distribution et le transport des produits thérapeutiques annexes doivent obéir à des règles générales et s'établir selon des circuits clairement définis correspondant aux spécifications de chaque produit. Cela nécessite que des précautions soient prises pour garantir la sécurité et la qualité des produits et leur suivi de l'approvisionnement jusqu'à leur livraison.

Les principes généraux de maîtrise de la qualité décrits dans la partie 1 doivent être respectés.

Les principales exigences des bonnes pratiques de conservation, distribution et transport sont les suivantes :

- disposer de moyens adéquats en personnel, locaux et matériel, équipement, et de moyens de transport appropriés ;
- disposer de procédures et instructions claires et sans ambiguïté ;
- dispenser au personnel une formation adaptée ;
- disposer d'un système de documentation facilement accessible, permettant notamment le suivi de la distribution ;
- disposer d'un système de traçabilité ;
- disposer d'un plan d'urgence pour assurer le rappel ou le retrait de lots ;
- enregistrer et traiter les retours de produits et les réclamations portant sur leur qualité.

## 1. Conservation

### 1.1. *Lieu de stockage*

Les établissements doivent disposer d'un volume global de locaux affectés au stockage suffisant pour répondre aux exigences de leur activité.

Les zones de stockage doivent être de taille suffisante pour permettre un stockage ordonné des différentes catégories de produits thérapeutiques annexes, produits disponibles pour la commercialisation, retournés, rappelés, non libérés.

L'organisation du stockage des produits doit permettre une rotation fondée sur le principe « premier entré/premier sorti », en tenant compte de la date de péremption.

Les produits doivent pouvoir être localisés selon une procédure déterminée. La localisation informatique des produits thérapeutiques annexes dans la zone de stockage est suffisante.

L'aménagement doit assurer une circulation logique et aisée afin d'éviter tout risque de confusion et permettre la rotation des stocks.

Le stockage à même le sol doit être évité.

Lorsque les produits stockés sont soumis à des conditions particulières de stockage, ces conditions doivent être respectées afin d'éviter tout risque de détérioration par la lumière, l'humidité et la température.

Quand des conditions de température spécifiques sont exigées, les zones de stockage doivent être équipées de systèmes d'alerte, d'enregistreurs de température et/ou d'autres dispositifs indiquant le moment où les limites de la température requise n'ont pas été respectées ainsi que la durée pendant laquelle ces limites n'ont pas été respectées.

La régulation de la température doit permettre de maintenir toutes les parties de la zone de stockage dans les limites de la température requise.

Les enregistrements de température doivent être conservés, de préférence, pendant une durée cohérente avec la durée de vie de chaque lot de produits thérapeutiques annexes.

Les enceintes frigorifiques doivent être secourues en cas de panne pour éviter toute variation de température au-delà de valeurs seuils définies pour la conservation et pendant un temps ne compromettant pas la qualité des produits conservés. Elles doivent disposer de systèmes d'enregistrement de leur température afin de pouvoir intervenir rapidement pour éviter toute variation de température.

Si différentes catégories de produits cohabitent dans la zone de stockage, produits thérapeutiques annexes et autres, des espaces doivent être réservés aux produits thérapeutiques annexes.

Les lieux de stockage doivent être sécurisés et contrôlés.

Les locaux doivent être conçus, construits et entretenus soigneusement en vue d'éviter le dépôt de poussières ou de saletés et la présence de parasites et d'animaux nuisibles.

Les locaux doivent être nettoyés selon des procédures écrites et détaillées.

Les travaux d'entretien et de réparation ne doivent présenter aucun risque pour la qualité des produits.

Le stockage, la manutention et l'expédition des produits doivent être réalisés de telle sorte que leur qualité soit préservée pendant la période de validité et que toute contamination ou altération soit évitée.

### 1.2. *Gestion du stock*

Les produits impropres à la vente (retournés, rappelés en raison de non-conformité ou détériorés...) doivent être isolés dans une zone identifiée afin de garantir qu'ils ne puissent pas être confondus avec les produits commercialisables et qu'ils ne soient ni vendus ni distribués.

Les produits dont la date de péremption est dépassée ou trop proche doivent être retirés du stock et isolés, ils ne doivent être ni vendus ni livrés.

Le système de gestion informatisé doit être validé.

Une description écrite du système doit être établie et mise à jour.

Les données ne doivent être introduites ou modifiées que par des personnes autorisées.

Les données stockées doivent être protégées contre toute perte ou altération.

## 2. Distribution

Le présent règlement s'applique à la fois aux distributeurs, fabricants, importateurs qui assurent les opérations de vente ou de cession à titre gratuit de produits thérapeutiques annexes et aux fabricants, importateurs qui assurent les opérations de distribution pour le compte d'un autre fabricant ou importateur.

L'objectif des bonnes pratiques est de permettre aux fabricants, importateurs et distributeurs de préserver la qualité des produits thérapeutiques annexes tout au long de la chaîne. Pour atteindre cet objectif, un système d'assurance de la qualité approprié à la distribution des produits thérapeutiques annexes doit garantir que :

- les responsabilités de la direction de l'entreprise sont définies sans équivoque ;
- les produits distribués sont autorisés conformément à la réglementation en vigueur ;
- les produits distribués possèdent une durée de validité suffisante ;
- la gestion des stocks est effectuée par l'application de la règle : « premier entré, premier sorti », en tenant compte de la date limite d'utilisation. La rotation des stocks doit être assurée et fréquemment contrôlée ;
- les conditions de conservation sont respectées à tout moment, y compris au cours du transport ;
- les produits sont délivrés au destinataire dans les délais prévus ;
- toutes ces opérations sont clairement décrites dans des procédures internes connues, respectées et actualisées ;
- un système de traçabilité permet de retrouver tout produit ;
- une procédure de rappel ou de retrait efficace est établie dans le cadre d'un plan d'urgence.

### 2.1. Prise de commande

Des moyens techniques adaptés doivent permettre d'identifier le client et de s'assurer que la commande est reçue et enregistrée dans son intégralité.

### 2.2. Préparation des commandes et emballage

Les commandes doivent être préparées et emballées de manière à garantir la qualité des produits. Il conviendra en particulier de veiller à :

- vérifier l'intégrité du conditionnement ;
- surveiller les dates de péremption ;
- éliminer les effets néfastes de la chaleur, du froid, de la lumière et de tout facteur d'environnement susceptible de nuire à la qualité des produits thérapeutiques annexes ;
- protéger les produits soumis à des conditions particulières de conservation par des emballages appropriés et les identifier.

Les données de distribution doivent rester cinq années à disposition des autorités compétentes.

## 3. Transport

Les produits thérapeutiques annexes doivent être transportés dans des conditions assurant le respect de leurs spécifications de telle façon que :

- l'identification de l'expéditeur et du destinataire soit conservée ;
- l'intégrité du conditionnement des produits soit préservée ;
- des conditions adéquates soient prises notamment contre les écoulements, la casse ;
- des mesures de protection soient mises en œuvre contre les conditions excessives de chaleur, de froid, de lumière, d'humidité, etc., et contre les micro-organismes et autres parasites ;
- les délais de livraison prévus soient respectés.

Des équipements spéciaux appropriés doivent être utilisés pour le transport des produits dont le stockage exige des conditions particulières de conservation.

Lorsque le transport est effectué par un organisme ou une entreprise de service, le contrat établi doit comporter les obligations mentionnées ci-dessus. Les conditions de transport sont définies par un cahier des charges auquel le transporteur est soumis par contrat. Dans le cahier des charges du transporteur doivent être décrites les conditions dans lesquelles les produits doivent être transportés et les modalités de réception par le destinataire.

Un bon de livraison doit être associé aux produits afin d'assurer le suivi entre les deux sites et de garantir la traçabilité du produit. Il doit mentionner la dénomination courante du produit ainsi que les conditions de conservation en température adaptées à la nature du produit. Les personnes intervenant dans le transport remettent le produit emballé à la personne désignée responsable des réceptions. Ce document doit être visé et conservé par le destinataire ; un double est conservé par l'expéditeur (fabricant, distributeur) ; il constitue un élément essentiel de la traçabilité.

## PARTIE 4

### *Importation des produits thérapeutiques annexes*

#### 1. Généralités

L'importateur est défini comme toute personne physique ou morale se livrant en vue d'une vente en gros ou au détail, de la cession à titre gratuit ou de l'utilisation, à l'importation dans le territoire douanier, au stockage, au contrôle de la qualité et à la libération des lots de produits thérapeutiques annexes.

L'importateur de produits thérapeutiques annexes fabriqués à l'extérieur du territoire, au même titre que le fabricant sur le territoire, doit déposer une demande d'autorisation auprès du directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, et doit se conformer à l'ensemble des règles de bonnes pratiques en vue de la libération des produits thérapeutiques annexes dans le territoire douanier.

L'importateur doit se conformer à l'ensemble des règles de « Maîtrise de la qualité » décrites dans la partie 1 de ce document.

#### 2. Achat

Les achats doivent se faire selon les règles définies dans le paragraphe 4.1 de la partie 2 de ce document.

#### 3. Réception des colis

La réception des colis doit se faire selon les règles définies dans le paragraphe 4.2 de la partie 2 de ce document.

#### 4. Procédure de libération des lots

La personne responsable doit certifier que chaque lot importé est conforme aux spécifications du produit sur la base des documents fournis par le fabricant et sur la base des résultats de contrôle.

L'importateur doit constituer un dossier de libération des produits thérapeutiques annexes comprenant :

- les documents fournis par le fabricant pour chaque lot et des procédures de libération des lots ;
- développer un système de contrôle de la qualité interne ou bien en sous-traitance adapté aux spécifications du produit.

Sur la base des résultats, l'importateur doit engager sa responsabilité en établissant un certificat de libération. Ces documents devront être à disposition des autorités compétentes.

#### 5. Documentation

L'importateur doit développer un système documentaire lui permettant d'assurer la qualité et la traçabilité des produits thérapeutiques annexes. Pour cela il doit :

- mettre en place un contrat associé à un cahier des charges entre son établissement et le fabricant ;
- mettre en place un contrat et un cahier des charges avec un éventuel sous-traitant ;
- développer des procédures d'approvisionnement ;
- développer des procédures et un programme d'audit du fabricant ;
- mettre en place une relation contractuelle stipulant que le fabricant s'engage à transmettre toute information qui pourrait remettre en cause la qualité et la sécurité du produit concerné ;
- mettre en place une architecture documentaire permettant d'établir la traçabilité de chaque lot de produit en tenant compte des produits réétiquetés ;
- mettre en place une procédure et une trame de dossier de libération.

L'ensemble des données doit être conservé et rester à la disposition des autorités compétentes au minimum une année après la date de péremption pour les données de libération des produits et cinq années pour les données de distribution.

Dans le cas des produits thérapeutiques annexes d'origine humaine, l'ensemble des données permettant d'assurer la traçabilité doit être conservé quarante ans.