
BPF PARTIE IV:

**BONNES PRATIQUES DE FABRICATION POUR LES MEDICAMENTS
DE THERAPIE INNOVANTE**

Table des matières

1.	Introduction	
1.1.	Champ d'application	
1.2.	Principes généraux.....	
2.	Approche fondée sur les risques	
2.1.	Introduction	
2.2.	Application de l'approche fondée sur le risque par les fabricants d'ATMP ...	
2.3.	Exemples de l'application de l'approche fondée sur les risques	
3.	Personnel	
3.1.	Principes généraux.....	
3.2.	Formation.....	
3.3.	Hygiène	
3.4.	Personnel clé	
4.	Locaux.....	
4.1.	Principes généraux.....	
4.2.	Installation multi-produits	
4.3.	Zones de production.....	
4.4.	Zones de stockage	
4.5.	Les zones de contrôle de la qualité	
4.6.	Zones annexes	
5.	Équipements.....	
5.1.	Principes généraux.....	
5.2.	Entretien, nettoyage, réparation.....	
6.	Documentation.....	
6.1.	Principes généraux.....	
6.2.	Spécifications et instructions.....	
6.3.	Enregistrements/rapports.....	
6.4.	Autres documents.....	
6.5.	Conservation des documents	
6.6.	Traçabilité des données	
7.	Matières premières et matières premières de départ.....	
7.1.	Principes généraux.....	
7.2.	Matières premières	
7.3.	Matières premières de départ	
8.	Lot de semences et système de banque cellulaire.....	
9.	Production	
9.1.	Principes généraux.....	
9.2.	Gestion des matières premières entrantes et des produits	
9.3.	Utilités	
9.4.	Prévention des contaminations croisées en production	
9.5.	Fabrication aseptique	
9.6.	Autres principes de fonctionnement	
9.7.	Conditionnement	
9.8.	Produits finis.....	
9.9.	Matières rejetées, recouvrées et restituées	
10.	Qualification et validation.....	
10.1.	Qualification des locaux et des équipements.....	63
10.2.	Validation de nettoyage	

10.3.	Validation des procédés
10.4.	Validation des méthodes d'essai
10.5.	La validation des conditions de transport
11.	La Personne Qualifiée et la libération des lots
11.1.	Principes généraux
11.2.	La Personne Qualifiée
11.3.	La libération des lots
11.4.	Traitement des déviations non planifiées.....
11.5.	Administration des produits non conformes aux spécifications
12.	Contrôle de qualité.....
12.1.	Principes généraux
12.2.	Échantillonnage
12.3.	Essais
12.4.	Programme de suivi de la stabilité
13.	Activités externalisées
13.1.	Principes généraux
13.2.	Obligations du donneur d'ordre
13.3.	Obligations du sous-traitant.....
14.1.	Défauts de qualité
14.2.	Les rappels de produits et autres mesures de réduction des risques
15.	Mesures de contrôle environnemental pour les médicaments de thérapie innovante contenant des OGM ou consistant en de tels organismes.....
16.	Reconstitution du produit après la libération des lots
16.1.	Activités de reconstitution
16.2. Obligations du fabricant de l'ATMP, en relation avec les activités de reconstitution
17.	La production automatisée des ATMP
17.1.	Principes généraux
17.2.	Équipement automatisé.....
17.3.	Personnel
17.4.	Locaux
17.5.	Production et validation du procédé.....
17.6.	Personne qualifiée et certification des lots
	Glossaire

1. Introduction

1.1. Champ d'application

1.10. Le respect des bonnes pratiques de fabrication («BPF») est obligatoire pour tous les médicaments qui ont obtenu une autorisation de mise sur le marché. De même, la fabrication de médicaments expérimentaux doit se faire conformément aux BPF. Les médicaments de thérapie innovante qui sont administrés aux patients en vertu de l'article 3, paragraphe 7, de la¹ directive 2001/83/CE («exemption hospitalière») doivent être fabriqués conformément à des normes de qualité équivalentes à la fabrication des médicaments de thérapie innovante ayant une autorisation de mise sur le marché.

1.11. L'article 5 du règlement (CE) no 1394/2007 charge² la Commission d'élaborer des lignes directrices relatives aux bonnes pratiques de fabrication spécifiques aux médicaments de thérapie innovante («ATMP»). L'article 63, paragraphe 1, du règlement (UE)³ no 536/2014 confère également à la Commission le pouvoir d'adopter et de publier des lignes directrices détaillées sur les bonnes pratiques de fabrication applicables aux médicaments expérimentaux.

1.12. Ces lignes directrices développent les requis de BPF qui doivent être appliqués à la fabrication des ATMP qui ont obtenu une autorisation de mise sur le marché ainsi que les ATMP employés dans les essais cliniques. Les présentes lignes directrices ne s'appliquent pas aux médicaments autres que les médicaments de thérapie innovante. À leur tour, les lignes directrices détaillées visées à l'article 47, deuxième alinéa, de la directive⁴ 2001/83/CE et à l'article 63, paragraphe 1, du règlement (UE) no 536/2014 ne s'appliquent pas aux médicaments de thérapie innovante, sauf si des dispositions particulières y sont référencées dans les présentes lignes directrices.

1.13. Dans les présentes lignes directrices, le terme «ATMP» doit être comprise comme se référant à la fois aux médicaments de thérapie innovante qui ont obtenu une autorisation de mise sur le marché, ainsi que les médicaments de thérapie innovante qui sont expérimentés ou employés comme référence dans un essai clinique (*c'est-à-dire* les médicaments expérimentaux de thérapie innovante ATMP). Lorsque des dispositions spécifiques ne s'appliquent que pour les médicaments de thérapie innovante qui ont obtenu une autorisation de mise sur le marché, le terme «autorisée» est utilisé. Lorsque des dispositions spécifiques ne s'appliquent que pour des

¹ directive no 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, JO L 311/67 du 2001.

² Règlement (CE) no 1394/2007 du Parlement européen et du Conseil du 13 novembre 2007 concernant les médicaments de thérapie innovante et modifiant la directive 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) no 726/2004 (JO L 324 du 10.12.2007, p. 121).

³ Règlement (UE) no 536/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE (JO L 158 du 27.5.2014, p. 1).

⁴ Les lignes directrices publiées dans le volume 4 d'EudraLex (https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4_en).

médicaments expérimentaux de thérapie innovante, l'expression «expérimentale» est utilisée.

- 1.14. Aucune disposition des présentes lignes directrices (y compris l'approche fondée sur les risques) ne peut être considérée comme une dérogation aux termes de l'autorisation de mise sur le marché ou de l'autorisation de conduire l'essai clinique. Il est à noter, toutefois, que des modifications non substantielles puissent être apportées aux procédures et informations indiquées dans l'IMP (Investigational Medicinal Product Dossier) sans l'accord préalable des autorités compétentes.⁵ Au travers du présent document, le terme «autorisation d'essai clinique» doit être compris comme incluant aussi des modifications non substantielles qui ont été faites à l'IMP.
- 1.15. Les présentes lignes directrices n'ont pas l'intention de restreindre le développement de nouveaux concepts, de nouvelles technologies. Bien que le présent document décrit les attentes standards, d'autres approches peuvent être mises en œuvre par des fabricants, s'il est démontré que l'approche alternative est susceptible d'atteindre le même objectif. Toutes adaptations appliquées doivent être compatibles avec le besoin d'assurer la qualité, la sécurité, l'efficacité et la traçabilité du produit. En outre, il est souligné que les termes de l'autorisation de mise sur le marché/d'essai clinique doivent être respectés.

Rôle du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché / promoteur

- 1.16. Pour que le fabricant soit en mesure de respecter les BPF, la coopération entre le fabricant et le titulaire de l'autorisation (ou, dans le cas de médicaments de thérapie innovante expérimentaux, le fabricant et le promoteur) est nécessaire.
- 1.17. Le fabricant doit respecter les spécifications et instructions fournies par le promoteur/titulaire de l'autorisation de mise sur le marché. Il est de la responsabilité du promoteur/titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de veiller à ce que les spécifications/instructions présentées au fabricant soient en conformité avec les termes de l'autorisation d'essai clinique/autorisation de mise sur le marché. Toutes variations de ladite autorisation doivent être communiquées sans délai.
- 1.18. Il est important que les titulaires de l'autorisation de mise sur le marché/promoteurs communiquent sans tarder au fabricant toute information pertinente pour assurer le processus de fabrication, ainsi que toute information susceptible d'avoir des répercussions sur la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament (*par exemple* l'historique de la lignée cellulaire). La communication des informations pertinentes devrait être exhaustive.
- 1.19. Inversement, les fabricants doivent informer le titulaire de l'autorisation/le promoteur de toutes les informations rassemblées dans le cadre de l'activité de fabrication et qui

⁵ Règlement (UE) no 536/2014.

sont pertinentes à la qualité, la sécurité ou l'efficacité du médicament.

1.20. Les obligations du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché/ promoteur et du fabricant, et l'un envers l'autre, devraient être définies par écrit. Dans le cas de produits expérimentaux, l'accord conclu entre le promoteur et le fabricant doit expressément prévoir le partage des rapports d'inspection et l'échange d'informations sur les questions relatives à la qualité.

1.2. Principes généraux

1.21. La qualité joue un rôle majeur dans le profil d'efficacité et de sécurité des ATMP. Il est de la responsabilité du fabricant d'ATMP à veiller à ce que des mesures appropriées soient mises en place pour préserver la qualité du produit (appelé «système de qualité pharmaceutique»).

Système de qualité pharmaceutique

1.22. «système de qualité pharmaceutique» est la somme totale des dispositions prises dans le but de garantir que les médicaments soient de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés.

1.23. La taille de l'entreprise et la complexité des activités devraient être pris en considération lors de la conception d'un système de qualité pharmaceutique. Les hauts responsables devraient être activement impliqués afin de garantir l'efficacité du système de qualité pharmaceutique. Si certains aspects peuvent concerner l'échelle globale de l'entreprise, l'efficacité du système de qualité pharmaceutique est normalement démontrée au niveau du site.

1.24. Le respect des bonnes pratiques de fabrication («BPF») est une partie essentielle du système de qualité pharmaceutique. En particulier, à travers le système de qualité pharmaceutique, il convient de veiller à ce que :

- (i) le personnel soient convenablement formés et qu'il y ait une répartition claire des responsabilités;
- (ii) les locaux et les équipements soient adaptés à l'usage prévu et qu'une maintenance appropriée de ceux-ci soit en place;
- (iii) il existe un système de documentation adéquat garantissant que les spécifications adéquates soient fixées pour les matériaux, produits intermédiaires, produits en vrac et le produit fini, que le processus de production soit bien compris, et que des enregistrements appropriés soient tenus;
- (iv) le procédé de fabrication soit adéquat pour garantir une production consistante (selon le stade de développement), la qualité du produit et la conformité de celui-ci avec les spécifications;

- (v) il existe un système de contrôle de la qualité qui est fonctionnellement indépendant de la production;
- (vi) des dispositions sont en place pour l'évaluation prospective des changements planifiés et leurs approbations préalablement à leurs mise en œuvre, tenant compte des exigences réglementaires (*c'est-à-dire* procédure de variation dans le cas des ATMP autorisés, ou procédure d'autorisation d'une modification substantielle d'un essai clinique dans le cas des ATMP expérimentaux), et pour l'évaluation des changements mis en œuvre;
- (vii) les défauts de qualité et les déviations du processus soient identifiés dans les meilleurs délais, les causes soient investiguées, et les mesures correctives et/ou préventives appropriées soient prises; et
- (viii) des systèmes adéquats sont mis en œuvre pour garantir la traçabilité des ATMP et de leur matériel de départ et des matières premières critiques.

1.25. Une évaluation continue de l'efficacité du système d'assurance de la qualité est importante. Les résultats des paramètres d'attribut de qualité ou critique devraient être analysés en tendance et contrôlés afin de s'assurer qu'elles restent cohérentes entre elles. Le fabricant doit procéder à des auto-inspections dans le cadre du système de qualité pharmaceutique en vue de contrôler l'application et le respect des bonnes pratiques de fabrication et de proposer les mesures correctives et/ou actions préventives. Il convient de maintenir une traçabilité de ces auto-inspections et de toutes les mesures correctives qui s'en suivent.

1.26. En ce qui concerne les ATMP autorisés, des revues de qualité devraient être menées annuellement pour vérifier l'adéquation et la consistance des processus existants, et mettre en évidence toutes les tendances et à identifier les possibilités d'amélioration du produit et/ou du processus de fabrication. L'étendue des revues de qualité devraient être déterminés par le volume des produits manufacturés et s'il y a eu des modifications apportées au processus de fabrication (*par exemple*, la revue de la qualité doit être plus étendue lorsqu'un nombre élevé de lots/grande quantité de produit a été produit qu'en cas de faible nombre de lots/faible quantité de produit; la revue de qualité devrait également être plus importantes lorsque des changements dans le processus de fabrication ont été introduites au cours d'une année donnée que si aucune modification n'a été apportée). Les revues de qualité peuvent être regroupées par type de produit lorsque scientifiquement justifiée.

1.27. Le fabricant et, lorsqu'il s'agit d'une différente entité juridique, le titulaire de l'autorisation devraient évaluer les résultats de la revue et évaluer si des mesures préventives et/ou correctives sont nécessaires.

2. Approche fondée sur les risques

2.1. Introduction

- 2.10. Les ATMP sont des produits complexes et les risques peuvent varier selon le type de produits, la nature et les caractéristiques des matières premières et le niveau de complexité du processus de fabrication. Il est également reconnu que le produit fini peut impliquer un certain degré de variabilité due à l'utilisation de matériaux biologiques et/ou manipulations de mesures complexes (*par exemple*, la culture cellulaire, manipulations qui altèrent la fonction des cellules, *etc.*). En outre, la fabrication et les analyses des ATMP autologues (et allogéniques dans un scénario de compatibilité donneur) présentent des difficultés spécifiques et les stratégies mises en œuvre pour garantir un niveau élevé de qualité doivent être adaptés aux contraintes du procédé de fabrication, à la taille de lot limité et à la variabilité inhérente à la matière première.
- 2.11. Les ATMP sont à la pointe de l'innovation scientifique et le domaine connaît une évolution technologique rapide qui a aussi un impact sur le processus de fabrication. Par exemple, des nouveaux modèles de fabrication émergent afin de relever des défis spécifiques aux ATMP (*par exemple* fabrication décentralisée pour les produits autologues). En outre, les médicaments de thérapie innovante sont également souvent développés dans un environnement académique ou hospitalier fonctionnant sous des systèmes de qualité différentes de celles habituellement requis pour la fabrication de médicaments conventionnels.
- 2.12. Il s'ensuit qu'en fixant les exigences de GMP applicables aux médicaments de thérapie innovante, il y a lieu de reconnaître un certain degré de souplesse de sorte que le fabricant de ATMP peut mettre en œuvre les mesures les plus appropriées compte tenu des caractéristiques spécifiques du procédé de fabrication et du produit. Cela est particulièrement important dans le cas des ATMP expérimentaux, en particulier dans les phases précoces d'essais cliniques (phase I et phase I/II), en raison des connaissances souvent incomplètes concernant le produit (par exemple, l'activité) ainsi que le caractère évolutif des routines (afin d'adapter le processus de fabrication à la meilleure connaissance du produit).

2.2. Application de l'approche fondée sur le risque par les fabricants d'ATMP

- 2.13. L'approche fondée sur les risques (ci-après «RBA») est applicable à tous les types de médicaments de thérapie innovante. Elle s'applique de manière égale pour tous les types d'environnement. La qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments de thérapie innovante et la conformité avec les BPF devrait être garantie pour tous les médicaments de thérapie innovante, qu'ils soient développés dans un hôpital, un établissement académique ou industriel.
- 2.14. Les fabricants sont responsables de la qualité des ATMP qu'ils produisent. L'approche fondée sur les risques permet au fabricant de concevoir les mesures organisationnelles,

techniques et structurelles qui sont mises en place pour se conformer aux bonnes pratiques de fabrication et ainsi d'assurer la qualité conformément aux risques spécifiques du produit et du processus de fabrication. Alors que l'approche fondée sur les risques permet une certaine souplesse, il implique également que le fabricant soit tenu de mettre en place les mesures de contrôle/de mitigation qui sont nécessaires pour faire face aux risques spécifiques du produit et du processus de fabrication.

- 2.15. La qualité des risques liés à un ATMP dépendent fortement des caractéristiques biologiques et de l'origine des cellules/tissus, des caractéristiques biologiques des vecteurs (*par exemple*, capacité de réplication ou de transcription inverse) et des transgènes, le niveau et les caractéristiques de la protéine exprimée (pour les produits de thérapie génique), les propriétés des autres composants non cellulaires (matières premières, matrices), et le procédé de fabrication.
- 2.16. Lors de l'identification des mesures de contrôle/mitigation les plus appropriées pour chaque cas, le fabricant d'ATMP devrait prendre en considération tous les risques potentiels liés au produit ou au procédé de fabrication sur la base de toutes les informations disponibles, y compris une évaluation des implications potentielles pour le profil de qualité, de sécurité et d'efficacité du produit, ainsi que d'autres risques pour la santé humaine ou pour l'environnement. Lorsque de nouvelles informations apparaissent pouvant avoir une incidence sur les risques, il conviendrait d'évaluer si la stratégie de contrôle (*c'est-à-dire* l'ensemble des mesures de contrôle et de mitigation appliquées) reste adaptée.
- 2.17. L'évaluation des risques et l'efficacité des mesures de contrôle/de mitigation devraient se fonder sur l'état actuel des connaissances scientifiques et de l'expérience accumulée. En fin de compte, cette évaluation est liée à la protection des patients.
- 2.18. Le niveau de l'effort et la documentation devrait être proportionnée aux niveaux de risque. En tout état de cause, il n'est ni toujours approprié, ni toujours nécessaire d'utiliser une procédure formelle de gestion des risques (à l'aide des outils reconnus et/ou procédures internes, *par exemple*, les modes opératoires normalisés). Le recours à des procédures de gestion du risque informelles (en utilisant les outils empiriques et/ou procédures internes) peut également être considéré comme acceptable.
- 2.19. L'application d'une approche fondée sur les risques peut faciliter la mise en conformité, mais ne remplace pas une obligation du fabricant de se conformer aux exigences réglementaires applicables et à démontrer qu'il est en mesure de gérer adéquatement les risques du produit/processus de fabrication. De même, il ne remplace pas les communications avec les autorités appropriées.

Médicaments de thérapie innovante expérimentaux

- 2.20. L'application des bonnes pratiques de fabrication de médicaments de thérapie innovante expérimentaux vise à protéger les participants aux essais cliniques et il est également

important pour garantir la fiabilité des résultats de l'essai clinique, notamment en garantissant la consistance du produit, que les résultats de l'essai ne sont pas affectés par une fabrication inacceptable et que les changements apportés au produit pendant le développement soient correctement documentés.

- 2.21. Il est important de veiller à ce que des données obtenues par les phases précoces des essais cliniques puissent être utilisées dans les phases ultérieures de développement. Par conséquent, un système de qualité fonctionnelle devrait être en place pour que la fabrication de médicaments de thérapie innovante expérimentaux.
- 2.22. La qualité et la sécurité du produit doit être assurée dès le premier stade de développement. Néanmoins, il est admis qu'il existe une augmentation progressive de la connaissance du produit et que le niveau d'effort dans la conception et la mise en œuvre de la stratégie visant à garantir la qualité intensifiera progressivement. Il en résulte que les procédés de fabrication et les méthodes de contrôle devraient devenir plus détaillés et affinés au cours des phases plus avancées de l'essai clinique.
- 2.23. Tandis que la responsabilité de l'application de l'approche fondée sur les risques incombe au fabricant, il est encouragée que l'avis des autorités compétentes est demandé dans le cadre de la mise en œuvre de l'approche fondée sur les risques pour les médicaments de thérapie innovante expérimentaux et, en particulier, en ce qui concerne les phases précoces des essais cliniques. L'application de l'approche fondée sur les risques devrait être cohérente avec les termes de l'autorisation d'essai clinique. La description du procédé de fabrication et des contrôles dans le processus de demande d'autorisation d'essai clinique devrait expliciter, le cas échéant, la stratégie qualité du fabricant lorsque l'approche fondée sur les risques est appliquée.
- 2.24. Pour les aspects qui ne sont pas spécifiquement couverts par l'autorisation d'essai clinique, il incombe au fabricant de documenter les arguments en faveur de l'approche mise en œuvre et à justifier que la totalité des mesures appliquées soient suffisantes pour garantir la qualité du produit. À cet égard, il y a lieu de rappeler que d'autres approches aux exigences expliquées dans ces lignes directrices ne sont acceptables que si elles sont capables d'atteindre le même objectif.

ATMP autorisés

- 2.25. Pour les ATMP autorisés, l'application de l'approche fondée sur les risques devrait être cohérente avec les termes de l'autorisation de mise sur le marché. Lors de la fourniture de la description du procédé de fabrication et des contrôles de procédé dans la demande d'autorisation (ou, le cas échéant, dans le contexte de la présentation d'une variation), il peut être tenu compte des caractéristiques spécifiques du produit/processus de fabrication pour justifier l'adaptation/la déviation aux attentes habituelles. Ainsi, la stratégie visant à remédier à certaines des limitations qui peuvent exister dans le cadre du procédé de fabrication, y compris les contrôles des matières premières et du matériel

de départ, les installations et les équipements de fabrication, les analyses et les critères d'acceptation, la validation des procédés, des charges, ou des données de stabilité devrait être approuvée dans le cadre de l'autorisation de mise sur le marché.

2.26. Pour les aspects qui ne sont pas spécifiquement couverts par l'autorisation de mise sur le marché, il incombe au fabricant de documenter les arguments en faveur de l'approche mise en œuvre lorsque l'approche fondée sur les risques est appliquée, et de justifier que la totalité des mesures appliquées soient suffisantes pour garantir la qualité du produit. À cet égard, il y a lieu de rappeler que d'autres approches aux exigences expliquées dans ces lignes directrices ne sont acceptables que si elles sont capables d'atteindre le même objectif.

2.3. Exemples de l'application de l'approche fondée sur les risques

2.27. La présente section contient une liste non exhaustive de certains des exemples pour illustrer les possibilités et les limites de l'approche fondée sur les risques.

2.3.1. Approche fondée sur les risques relatifs aux matières premières

2.28. L'application de l'approche fondée sur les risques lorsqu'elle détermine la stratégie pour garantir la qualité des matières premières est expliquée à la section 7.2.

2.29. L'application de l'approche fondée sur les risques exige que le fabricant dispose d'une bonne compréhension du rôle de la matière première dans le processus de fabrication, et notamment des propriétés des matières premières qui sont essentielles au processus de fabrication et la qualité finale du produit.

2.30. En outre, il est important de prendre en considération le niveau de risque de la matière première en raison des propriétés intrinsèques de celle-ci (*par exemple*, facteurs de croissance vs milieu de culture de base, milieux de culture contenant des cytokines vs milieu de culture sans cytokines, matière première d'origine animale vs plasma autologue, *etc.*), ou son utilisation dans le processus de fabrication (risque plus élevé si la matière première entre en contact avec le matériel de départ).

2.31. Enfin, il convient d'évaluer si la stratégie de contrôle (*par exemple*: qualification des fournisseurs, les performances des tests fonctionnels, *etc.*) sont suffisants pour éliminer les risques ou à les atténuer jusqu'à un niveau acceptable.

2.3.2. Approche fondée sur les risques dans le cadre de la stratégie analytique

2.32. Il est reconnu que, dans certains cas, il peut ne pas être possible de procéder à la libération de la substance active ou du produit fini, par exemple pour des raisons techniques (par exemple, il peut ne pas être possible de procéder aux analyses libératoires sur les composants combinés de certains produits combinés, des limitations dans le temps (le produit doit être administré immédiatement après l'achèvement de la fabrication), ou lorsque la quantité du produit disponible est limitée à la dose clinique).

2.33. Dans ces cas, une stratégie de contrôle adéquate doit être établie. Par exemple, les

options suivantes peuvent être envisagées :

- 2.34. Analyse sur les intermédiaires de production (au lieu du produit fini) ou des IPC (*In Process Control*) (au lieu des analyses libératoires) si la pertinence des résultats de ces analyses par rapport aux attributs critiques de qualité du produit fini peut être démontrée.
- 2.35. • Analyses en temps réel dans le cas de matières/produits à courte durée de conservation.
- 2.36. • Renforcement de la dépendance à l'égard des processus de validation. Lorsque la raréfaction du matériel ou la très courte durée de conservation limite les possibilités pour les analyses libératoires, ces limitations devraient être compensées par un renforcement du processus de validation (par exemple, d'autres tests, tels que la prolifération ou essai d'activité peuvent être effectués après la libération des lots comme données justificatives pour la validation des procédés). Cela peut également être pertinent pour les ATMP expérimentaux : bien que la validation du procédé n'est pas prévue pour les médicaments expérimentaux (voir le point 10.3), il peut s'avérer important lorsque les IPC ou les analyses libératoires sont limités, voire impossible.
- 2.37. Il est souligné que la stratégie d'analyse libératoire doit être effectuée conformément à l'AMM/autorisation d'essai clinique.
- 2.38. Les exemples suivants peuvent également être pris en considération:
- 2.39. • L'application l'analyse de la stérilité du produit fini conformément à la Pharmacopée européenne (Ph.EUR. 2. 6. 1), n'est pas toujours possible en raison de la pénurie du matériel disponible, ou il n'est pas possible d'attendre le résultat final de l'analyse avant que le produit ne soit libéré en raison de la courte durée de conservation ou du besoin médical. Dans ces cas, la stratégie en matière d'assurance de stérilité doit être adaptée. Par exemple, l'utilisation de méthodes alternatives pour obtenir des résultats préliminaires de stérilité, combinés avec les tests de stérilité du milieu de culture ou du produit intermédiaire (moments pertinents) pourraient être envisagés.
- 2.40. L'utilisation de méthodes microbiologiques rapide alternatives validées peut également être prise en considération. Par exemple, la seule confiance en d'autres méthodes microbiologiques conformément à Ph.EUR.2.6.27 serait acceptable lorsque cela est justifié au regard des caractéristiques particulières du produit et les risques connexes, et pour autant que l'adéquation de la méthode pour le produit spécifique a été démontré.
- 2.41. Si les résultats du test de stérilité du produit ne sont pas disponibles lors de la libération, des mesures de mitigations appropriées doivent être mises en œuvre et, notamment, d'informer le médecin traitant (voir la section 11.3.2).
- 2.42. • Comme les suspensions cellulaires ne sont pas transparentes, il est possible de remplacer les tests de particules par un test d'apparence (*par exemple*, la couleur), à

condition que d'autres mesures soient mises en place, telles que le contrôle des particules dans les matières (*par exemple* la filtration des matières premières par exemple) et des équipements utilisés au cours de la fabrication, ou la vérification de la capacité du procédé de fabrication à produire des produits avec peu de particules grâce à des simulations (sans cellules).

- 2.43. • Il peut être justifié de déroger aux études des stabilités continues pour des produits à durée de conservation plus courte.

2.3.3. Autres considérations pertinentes pour les ATMP, qui ne font pas l'objet de manipulations substantielles

2.44. Procédés de fabrication des ATMP n'impliquant pas une manipulation substantielle des cellules/tissus ont généralement moins de risques que ceux liés à la fabrication des ATMP complexes comportant des manipulations substantielles. Toutefois, il ne peut être sous-entendu que les processus qui ne sont pas qualifiés de «substantielles» soient pour autant sans risque, notamment si le traitement des cellules comporte une longue exposition des cellules/tissus à l'environnement. En conséquence, une analyse des risques spécifiques au processus de fabrication doit être effectuée afin de déterminer les mesures qui sont nécessaires pour assurer la qualité du produit.

2.45. En vue de réduire la charge administrative, dans l'application des exigences GMP pour le procédé de fabrication de médicaments de thérapie innovante qui n'implique pas une manipulation substantielle, il peut être tenu compte des normes équivalentes qui sont appliquées par les fabricants d'ATMP en conformité avec d'autres cadres législatifs. Par exemple, les locaux et les équipements qui ont été dûment validés pour traiter les cellules/tissus à des fins de transplantation, conformément à des normes qui peuvent être considérées comme comparables à celles prévues dans les présentes lignes directrices⁶ ne doivent pas être validés de nouveau (pour le même type d'opération de fabrication).

2.46. Toutefois, il existe certains éléments des GMP destinés à assurer la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments de thérapie innovante qui ne sont pas expressément traités au titre d'autres cadres législatifs et qui, par conséquent, doivent respecter les prescriptions des présentes lignes directrices, même lorsque le processus de fabrication n'implique pas une manipulation substantielle. En particulier, des exigences relatives à la caractérisation du produit (en fixant des spécifications), la validation des procédés adéquats (les attentes pour les ATMP expérimentaux sont décrites à la section 10.3), des contrôles de qualité (en conformité avec les conditions de mise sur le marché/autorisation d'essai clinique) et la certification par la personne qualifiée, devront

⁶ Par exemple, la validation des locaux et équipements utilisés pour le traitement des cellules/tissus même intervention chirurgicale au titre de la dérogation prévue à l'article 2, paragraphe 2, de la directive 2004/23 ou à des fins de recherche ne sont pas considérées comme comparables aux normes prévues par la présente orientation. Par conséquent, avant la fabrication des MTI dans ces locaux, il est exigé que les locaux et l'équipement ont été validés conformément aux présentes lignes directrices.

être respectées.

2.47. Les ATMP fabriqués et employés au cours de la même intervention chirurgicale ne sont pas exemptés du règlement ATMP (y compris des conformités aux GMP).

2.3.4. Autres considérations pertinentes pour les ATMP expérimentaux

2.48. Bien que des adaptations supplémentaires dans l'application des GMP puissent être justifiées dans le cas de médicaments de thérapie innovante expérimentaux, il est souligné que la qualité, la sécurité et la traçabilité du produit devraient être également assurées dans le cadre d'un essai clinique.

2.49. Voici des exemples de possibles adaptations supplémentaires peuvent être acceptables dans le cas des ATMP expérimentaux :

2.50. • Bien que les ATMP expérimentaux doivent être fabriqués dans une installation, dont la qualité de l'air est conforme aux exigences énoncées aux sections 4.3.2 et 9.5, les ATMP expérimentaux en phase très précoce/validation de principe, peuvent être exceptionnellement fabriqué dans un système ouvert dans une zone propre critique de grade A avec un environnement de grade C si les conditions (cumulatives) suivantes sont remplies:

- (i) Une évaluation des risques a été effectuée et a démontré que la mise en œuvre des mesures de contrôle est conçue pour assurer une fabrication du produit de qualité adéquate. En outre, la stratégie de contrôle doit être décrite dans le dossier du médicament expérimental (IMPD).
- (ii) Le produit est destiné à traiter une condition qui met la vie du patient en danger et dans laquelle aucune alternative thérapeutique n'existe.
- (iii) Les autorités compétentes concernées sont en accord (accord à la fois des évaluateurs de l'essai clinique et des inspecteurs du site).

2.51. • Pour les phases précoces de la recherche clinique (essai clinique de phase I et I/II) lorsque les activités de production sont très faibles, la calibration, la maintenance, l'inspection ou le contrôle des installations et équipements doivent être effectués à des intervalles appropriés, qui peuvent reposer sur une analyse de risque. L'aptitude des équipements doit être vérifiée avant qu'ils ne soient utilisés.

2.52. • Le niveau de formalisme et de détail de la documentation peut être adapté au stade du développement. Les exigences de traçabilité devraient toutefois être pleinement rencontrées.

2.53. • Au cours des phases précoces de développement clinique (essai clinique de phase I et I/II) les spécifications peuvent être fondées sur des critères d'acceptation plus large en tenant compte de l'état de connaissances des risques et tels qu'ils ont été approuvés par l'autorité compétente qui autorise l'essai clinique.

- 2.54. • Les adaptations possibles concernant la qualification des locaux et des équipements, la validation du nettoyage, la validation du procédé et la validation analytique sont décrites à la section 10.

3. Personnel

3.1. Principes généraux

- 3.10. Le fabricant d'ATMP devrait disposer du personnel en suffisance, adéquatement qualifié et disposant d'une expérience pratique appropriée aux opérations prévues.
- 3.11. L'ensemble du personnel impliqué dans la fabrication ou au contrôle de qualité d'un ATMP devrait avoir une bonne compréhension de leurs tâches et responsabilités, y compris la connaissance du produit, proportionné aux tâches assignées.

3.2. Formation

- 3.12. Tous les membres du personnel devraient recevoir une formation sur les principes GMP qui les concernent et recevoir une formation initiale et continue ayant trait à leurs missions.
- 3.13. Il convient de prévoir des formations (renouvelées périodiquement) dans les exigences spécifiques à la fabrication, au contrôle de qualité, et à la traçabilité du produit.
- 3.14. Le personnel travaillant dans les zones propres doit être spécifiquement formé à la manipulation aseptique, y compris sur les aspects fondamentaux de la microbiologie.
- 3.15. Avant de participer à des opérations de fabrication aseptique de routine, le personnel doit réussir les tests de média simulation (*voir* la section 9.5.2). La formation à l'habillage conformément aux exigences énoncées à la section 3.3 est également nécessaire. La compétence du personnel travaillant en grade A/B concernant les requis d'habillage devrait être réévaluée au moins une fois par an.
- 3.16. Surveillance microbiologique du personnel travaillant dans les zones A/B doit être réalisés après les opérations critiques et au moment de quitter la zone A/B. Un system de disqualification du personnel devrait être mis en place sur la base des résultats du programme de surveillance, et d'autres paramètres utiles. Une fois disqualifié, une reformation/requalification est requise avant que l'opérateur ne puisse accomplir des manipulations aseptiques. Il est recommandé que la reformation/requalification comprenne la réussite des média simulations.
- 3.17. En outre, il convient de prévoir une formation appropriée pour prévenir la propagation de maladies transmissibles provenant du matériel biologique de départ et des matières premières vers les opérateurs et vice versa. Le personnel manipulant les organismes génétiquement modifiés («OGM») requiert une formation supplémentaire pour prévenir tout risque de contamination croisée et de potentiels impacts environnementaux.

3.18. Le personnel de nettoyage et de maintenance devrait également recevoir une formation pertinente aux tâches effectuées, notamment sur des mesures visant à éviter les risques pour le produit, pour l'environnement et pour la santé.

3.19. La formation peut être fournie en interne. L'efficacité de la formation devrait être régulièrement évaluée. Les enregistrements des formations doivent être conservés.

3.3. Hygiène

3.20. Un niveau élevé de propreté et d'hygiène personnelle sont indispensables. Il convient d'établir des programmes d'hygiène appropriés.

3.21. Manger, boire, fumer ou mâcher, ainsi que le stockage de produits alimentaires ou de médicaments personnels devraient être interdites dans la zone de production et de stockage.

3.22. Il convient d'éviter le contact direct entre les mains de l'opérateur et les produits exposés ainsi que toute partie du matériel qui entre en contact avec les produits.

3.23. Toute personne entrant dans la zone de fabrication doit porter des vêtements propres et appropriés pour l'activité de fabrication à laquelle ils participent et ce vêtement devrait être changé quand requis. Des accessoires de protection appropriés aux opérations à effectuer (*p. ex.* couverture de la tête, du visage et/ou bras) devraient être portés en cas de besoin.

3.24. La tenue, et sa qualité, doit être appropriée pour le procédé et la classe de la zone de travail. Il devrait être porté de manière à protéger l'opérateur et le produit du risque de contamination.

3.25. La description des vêtements requis pour les zones propres est la suivante:

- Classe D: les cheveux et, le cas échéant, la barbe et la moustache doivent être couverts. Une tenue de protection générales adaptées et des chaussures ou sur-chaussures doivent être portés. Des mesures appropriées doivent être prises pour éviter toute contamination provenant de l'extérieur à la zone propre.
- Catégorie C: les cheveux et, le cas échéant, la barbe et la moustache doivent être couverts. Une combinaison ou un ensemble veste-pantalon, à col montant et resserré aux poignets et avec des chaussures ou sur-chaussures appropriées doivent être porté. Ils ne doivent pratiquement pas émettre de fibres ou de particules.
- Grade A/B: Les coiffes stériles doivent entièrement recouvrir les cheveux et, le cas échéant, la barbe et la moustache, il convient de les glisser dans le col de la combinaison; un masque stérile et des

protections pour les yeux⁷ doivent être portés pour éviter la dissémination de particules et de gouttelettes. Des gants stériles appropriés, sans poudre, en caoutchouc ou en plastique ainsi que des bottes stériles ou correctement désinfectés doivent être portés. Le bas des combinaisons doivent être enfilé dans les bottes et les manches dans les gants. Les vêtements de protection ne devraient pas générer de fibres ou particules et doivent retenir les particules générées par l'opérateur.

- 3.26. Vêtements de ville ne devraient pas être introduits dans les vestiaires conduisant au grade B et C. Pour chaque travailleur de grade A/B, des vêtements de protection propres (stérilisés) (y compris des masques et des protections des yeux⁷) doivent être fournis chaque fois qu'il y a une entrée dans la zone aseptique; les besoins de sortir et de retourner en zone pour une autre étape de fabrication ou un autre lot doit être déterminée par le risque de l'activité. Les gants doivent être régulièrement désinfectés pendant les opérations. A chaque sortie d'une zone, aseptique il devrait y avoir un contrôle visuel de l'intégrité du vêtement.
- 3.27. Les tenues des zones aseptiques doivent être nettoyés et traités de manière à ne pas collecter d'autres contaminants qui peuvent ensuite être disséminés. En cas de travail en zone confinée, les tenues de protection devraient être écartées avant de quitter la zone confinée.
- 3.28. Montres, bracelets, maquillage et bijoux ne devraient pas être portés dans les zones aseptiques.
- 3.29. S'il y a lieu de réduire au minimum le risque de contamination croisée, des restrictions à la circulation de tous les membres du personnel devraient être appliquées. D'une manière générale, le personnel (ou toute autre personne) ne doit pas passer directement de zones où il y a une exposition à des micro-organismes vivants, des OGM, des toxines ou des animaux aux zones dans lesquelles différents produits, produits inactivés ou autres organismes sont manipulés. Si ce passage est inévitable, des mesures de contrôle appropriées (à l'égard aux risques) devraient être appliquées. Lorsqu'une personne se déplace d'une zone aseptique (grade supérieur vers inférieur ou inversement) des mesures de désinfection appropriées devrait être appliquées. L'habillement relatif aux différents grades devrait être respecté.
- 3.30. Les activités dans les zones aseptiques, en particulier lorsque des opérations aseptiques sont en cours, devrait être réduit au minimum. Une dissémination excessive de particules et d'organismes due à une activité trop agitée doit être évitée.
- 3.31. Seul le nombre minimal de personnes doit être présent dans les zones aseptiques. Les

⁷Œil revêtements ne sont pas requises lorsque l'utilisation de celui-ci de compromettre la capacité du personnel affecté à la conduite de la mission (*par exemple* visualisation à travers le microscope).

inspections et contrôles devraient être effectués en dehors des zones aseptiques dans la mesure du possible.

3.32.Des mesures devraient être prises pour garantir que les conditions sanitaires du personnel impliqué dans la qualité des ATMP sont déclarées et qu'aucune personne affectée par une maladie infectieuse qui pourraient nuire à la qualité du produit, ou ayant des lésions ouvertes sur la surface exposée du corps, intervienne dans la fabrication des ATMP.

3.33.Surveillance de la santé du personnel devraient être proportionnées aux risques. Si nécessaire, vu les risques spécifiques du produit, le personnel participant à la production, à la maintenance, au contrôle de qualité et contrôles internes, et les soins des animaux doivent être vaccinés. D'autres mesures doivent être mises en place pour protéger le personnel selon les risques connus du produit et des matériaux utilisés dans la fabrication de celle-ci.

3.4. Personnel clé

3.34.En raison de leur rôle essentiel dans le système de qualité, la personne responsable de la production, la personne responsable du contrôle de qualité et de la personne qualifiée («QP») devraient être nommées par la direction générale. En cas de médicaments de thérapie innovante contenant des OGM ou consistant en de tels organismes, le responsable de la sécurité biologique devrait également être désigné par la direction générale.

3.35.Les rôles et les responsabilités des principaux membres du personnel doivent être clairement définis et communiqués au sein de l'organisation.

3.36.Au minimum, la personne responsable de la production doit prendre la responsabilité de veiller à ce que la production soit réalisée conformément aux spécifications/instructions, pour la qualification et l'entretien des locaux et des équipements utilisés dans les opérations de fabrication, et de veiller à ce que les validations appropriées soient effectués. Les responsabilités de la personne chargée du contrôle de qualité sont détaillées à la section 12.1 et les responsabilités de la personne qualifiée sont expliquées dans la section 11.2.

3.37.De plus, en fonction de la taille et de la structure organisationnelle de la société, d'une unité distincte chargée de l'assurance de la qualité peut être établie. Dans ce cas, les responsabilités de la personne responsable de la production et la personne responsable du contrôle de qualité sont partagées avec le responsable de l'assurance de la qualité.

3.38.La personne responsable de la fabrication, la personne responsable du contrôle de qualité et — si applicable- la personne responsable de l'assurance de la qualité, partagent une partie des responsabilités en ce qui concerne la conception et la mise en œuvre du système de qualité pharmaceutique et notamment en ce qui concerne la

formation, la documentation, la validation des procédés, la validation des conditions de transport et le procédé de reconstitution (si applicable), le contrôle de l'environnement de production, de contrôle des activités externalisées, et les enquêtes qualités.

- 3.39. Alors que les tâches du personnel clé peuvent être déléguées aux personnes présentant des qualifications appropriées, il ne devrait pas y avoir de lacunes ou de chevauchements inexpliqués dans les responsabilités du personnel clé.
- 3.40. Une seule et même personne peut remplir le rôle de la personne responsable du contrôle qualité et QP. Il est également possible que la personne qualifiée soit responsable de la production. Toutefois, la responsabilité de la production et du contrôle de la qualité ne peuvent être assumées par la même personne. Dans les petites organisations, lorsque les équipes sont polyvalentes et formées tant au contrôle de qualité et les activités de production, il est admissible qu'une même personne soit responsable des deux rôles (production et contrôle de qualité) en ce qui concerne les lots différents. Pour chaque lot, la responsabilité de la production et du contrôle de qualité du lot doit être attribuée à deux personnes différentes. En conséquence, il devient particulièrement important que l'indépendance des activités de contrôle de qualité et des activités de fabrication pour le même lot soit clairement établie au moyen de procédures écrites.

4. Locaux

4.1. Principes généraux

- 4.10. Les locaux doivent être adaptés opérations à y effectuer. Elles devraient en particulier être conçues de manière à réduire au minimum la possibilité de contamination externe, de contamination croisée, le risque d'erreurs et, d'une manière générale, tout effet néfaste sur la qualité des produits.
- 4.11. Il est important que les principes généraux suivants soient mis en œuvre:
- (i) Les locaux doivent être maintenus en état de propreté (désinfection à appliquer selon le cas).
 - (ii) Les locaux doivent être soigneusement maintenus, en veillant à ce que les opérations de réparation et de maintenance ne présentent aucun risque pour la qualité des produits.
 - (iii) L'éclairage, la température, l'humidité et la ventilation doivent être adaptées aux l'activités réalisées et ne devrait pas porter atteinte aux ATMP ou au fonctionnement des équipements.
 - (iv) Des mesures appropriées pour contrôler les paramètres environnementaux essentiels devraient être appliquées.
 - (v) Les locaux doivent être conçus et équipés de façon à offrir une protection

maximale contre l'entrée d'insectes ou d'autres animaux.

- (vi) Il convient de prendre des mesures pour empêcher l'entrée de personnes non autorisées. Les zones de production, de stockage et de contrôle qualité ne doivent pas être utilisées comme une voie de transit par des membres du personnel qui n'y travaillent pas. Lorsque ce passage est inévitable, il convient d'appliquer des mesures de contrôle appropriées.
- (vii) La fabrication de poisons techniques, tels que les pesticides et les herbicides, ne devraient pas être autorisés dans les locaux utilisés pour la fabrication des ATMP.

4.12. Pour la fabrication des ATMP, les locaux devraient être qualifiés (*voir* la section 10.1).

4.2. Installation multi-produits

4.13. Fabrication d'ATMP dans une installation multi-produits est acceptable pour autant que des mesures de mitigation des risques soient mises en œuvre pour prévenir les risques de mix-up et de contamination croisée. D'autres explications figurent dans la section 9.4.

4.14. Si le site de fabrication produit des médicaments autres que les médicaments de thérapie innovante, une évaluation des risques pourrait requérir que la fabrication des ATMP doive se dérouler dans une zone dédiée.

4.15. Il convient d'utiliser des zones de production séparées pour la fabrication des ATMP présentant un risque qui n'est pas adéquatement maîtrisé par des mesures techniques et/ou opérationnelles. Lorsqu'il n'existe pas de zones de production séparées, une procédure de nettoyage et de décontamination adéquatement validée devrait avoir lieu avant toute fabrication ultérieure dans la même zone peuvent se produire (ségrégation dans le temps).

4.16. Des précautions spéciales doivent être prises dans le cas de fabrication de vecteurs viraux infectieux (*par exemple*, virus oncotique): ces activités doivent se dérouler dans un espace ségrégué.

Fabrication simultanée de différents lots/produits

4.17. Les activités de production concernant différentes matières premières et/ou de produits finis sont séparés, soit en place ou dans le temps.

4.2.1. Séparation en place:

4.18. La production simultanée de deux lots/ATMP différents dans la même zone n'est pas acceptable. Toutefois, des systèmes fermés et confiants peuvent être utilisés pour séparer les activités comme suit:

4.19.(A) L'utilisation de plus d'un isolateur fermé (ou d'autres systèmes fermés) dans la même

Salle en même temps est acceptable, pour autant que des mesures de mitigation appropriées sont prises afin d'éviter une contamination croisée ou une interversion des matières, y compris une séparation de l'air expulsée des isolateurs et un contrôle régulier de l'intégrité des isolateurs.

- 4.20. Lorsque deux isolateurs sont utilisés pour le traitement des différents vecteurs viraux dans la même salle il devrait y avoir 100 % d'air expulsée de la salle et de l'usine (*c'est-à-dire* aucune recirculation). Dans les autres cas, la filtration de l'air peut être acceptable. En outre, dans le cas de la production simultanée de vecteurs viraux, il est nécessaire de prévoir un traitement des déchets de manière clos, distinct et unidirectionnel.
- 4.21.(B) La possibilité d'utiliser plus d'un cabinet de biosécurité dans la même salle est uniquement acceptable si l'efficacité des mesures techniques et organisationnelles sont mises en œuvre pour séparer les activités (par exemple les flux de matériel et personnel strictement défini, aucun passage des lignes dans l'utilisation du matériel dans le même local, etc.). Il est souligné que l'utilisation simultanée de plusieurs cabinet de biosécurité entraîne des risques supplémentaires et, par conséquent, il devrait être démontré que les mesures mises en œuvre soient efficaces afin d'éviter les risques pour la qualité du produit et d'intervention.
- 4.22.(C) Il est acceptable de mener une activité de fabrication dans une zone à atmosphère contrôlée équipée d'un incubateur qui est utilisé pour un lot/produit différent si l'air évacué de l'incubateur est expulsé par un système d'évacuation séparé. Il convient de veiller tout particulièrement à éviter les mix-ups.
- 4.23. (D) L'incubation/stockage simultané de différents lots au sein d'un même incubateur n'est acceptable que si ils sont physiquement séparés (par exemple, des cultures de cellules distinctes dans des récipients fermés). Lorsque l'incubation/stockage simultané de différents lots se déroule comme décrit ci-dessus, le fabricant doit évaluer les risques éventuels et mettre en œuvre des mesures appropriées pour éviter les mix-ups entre matériel.
- 4.24. Toutefois, l'incubation/stockage de vecteurs viraux compétents pour la répliation/produits à base de ceux-ci, ou du matériel infectieux/produits à base de celui-ci avec d'autres matières/produits n'est pas acceptable.
- 4.25.(e) Compte tenu de leur profil de risque moins élevé, la production simultanée de vecteurs non-viraux dans des hottes à flux laminaire séparées mais placées dans les mêmes locaux peut être acceptable si des mesures appropriées sont mises en œuvre pour éviter les mix-ups.

4.2.2.Séparation dans le temps:

- 4.26.L'ensemble du site de fabrication ou une aire de production autonome peut être

dédicacée à la fabrication en campagne d'un produit spécifique suivie par un procédé de nettoyage dont l'efficacité a été validée (voir le point 10.2).

4.3. Zones de production

4.3.1. Conception et construction

- 4.27. Il est recommandé que la conception des locaux permette à la production de prendre place dans des zones connectées dans un ordre logique correspondant à la séquence des opérations et au niveau de propreté requis. De même, la configuration de l'environnement de travail et des équipements et du matériel doit être adaptée afin de réduire autant que possible le risque de confusion entre différents produits ou leurs composants, afin d'éviter toute contamination croisée, et afin de réduire au minimum le risque d'omission ou de mauvaise réalisation d'une des phases de fabrication ou de contrôle.
- 4.28. L'agencement des locaux doit permettre la séparation des flux de matières et équipements usagés et non stériles, des matières et équipements stérilisés. Lorsque cela n'est pas possible, la manipulation des équipements/matériaux usagés et non stériles doit être séparée dans le temps et des mesures de nettoyage appropriées doivent être appliquées.
- 4.29. Les zones de production doivent être ventilées de manière efficace, avec des systèmes de contrôle de l'air (ce compris la température, et le cas échéant, l'humidité et la filtration de l'air) adaptés à la fois aux produits manipulés, aux opérations menées en leur sein, et à l'environnement extérieur.
- 4.30. Les centrales de traitement d'air doivent être conçues, construites et entretenues de façon à éviter le risque de contamination croisée entre les différentes zones du site de fabrication ; dans certain cas, il peut être nécessaire qu'une centrale de traitement d'air soit spécifique à une zone. En fonction des risques particuliers d'un produit, l'utilisation de systèmes de traitement d'air à passage unique doit être envisagée.
- 4.31. Dans les zones à atmosphère contrôlée, toutes les surfaces apparentes doivent être lisses, imperméables et sans fissures afin de réduire au minimum la libération ou l'accumulation de particules ou de micro-organismes et de permettre l'application répétée d'agents de nettoyage et de désinfection lorsque ceux-ci sont utilisés.
- 4.32. Afin de réduire l'accumulation de poussière et pour faciliter le nettoyage, il ne doit pas y avoir de recoins difficiles à nettoyer. Les rebords, les étagères, les armoires et le matériel doivent être réduits au minimum. Les portes doivent être conçues pour éviter ces recoins difficiles à nettoyer ; les portes coulissantes ne sont donc pas souhaitable pour cette raison.
- 4.33. Les faux-plafonds doivent être scellés pour éviter les contaminations provenant de l'espace supérieur.

- 4.34. Les canalisations, les gaines et autres utilités doivent être installés de façon à ne pas créer de recoins, d'orifices non scellés et de surfaces difficiles à nettoyer.
- 4.35. Les zones à atmosphère contrôlée/confinée doivent être accessibles par un sas muni de portes à ouverture alternée ou à l'aide de procédures de contrôle appropriées pour garantir que les deux portes ne sont pas ouvertes simultanément. Le grade final du sas au repos, doit être le même que la zone à laquelle il mène.
- 4.36. Les vestiaires/sas d'habillage doivent être conçus comme des sas et utilisés pour offrir une séparation physique des différents stades d'habillage et pour réduire au minimum les contaminations microbiennes et particulaires des vêtements de protection. Les vestiaires/sas d'habillage doivent être ventilés efficacement avec de l'air filtré. L'utilisation de vestiaires/sas d'entrée et de sortie de zone à atmosphère contrôlée est parfois souhaitable. En général, les installations pour se laver les mains ne doivent être présentes que lors du premier stade des vestiaires/sas.

4.3.2. Environnement aseptique

- 4.37. Les locaux doivent être adaptés aux opérations prévues et doivent être contrôlés de manière adéquate afin de garantir un environnement aseptique. Les mesures mises en œuvre pour assurer un environnement aseptique doivent être suffisantes au regard de l'ensemble des risques spécifiques liés au produit et au processus de fabrication. Une attention particulière doit être accordée lorsqu'il n'y a pas de stérilisation terminale du produit fini.

Les zones à atmosphère contrôlée

- 4.38. Une zone à atmosphère contrôlée critique est une zone dans laquelle le produit est exposé aux conditions environnementales et la conception de celle-ci doit donc être telle qu'elle garantisse les conditions d'asepsie. L'air dans les environs immédiats de la zone à atmosphère contrôlée critique doit être aussi adéquatement contrôlé (environnement de fond de la zone à atmosphère contrôlée). Les zones à atmosphère contrôlée doivent être approvisionnées avec de l'air passé au travers de filtres ayant une efficacité appropriée. Le niveau approprié de classification de l'air doit être déterminé par rapport aux risques spécifiques lié à la nature du produit et du procédé de fabrication, en particulier si la transformation a lieu dans un système ouvert ou fermé (voir le point 9. 5. 1).
- 4.39. La classification des salles/dispositifs à atmosphère contrôlée doit être effectuée conformément à la norme ISO 14644:1. Pour la qualification, les particules en suspension dans l'air égale ou supérieure à 0.5 μm doivent être mesurées. Cette mesure doit être effectuée au repos et en activité. La concentration maximale autorisée de particules en suspension dans l'air pour chaque grade est définie comme suit:

Nombre maximal autorisé de particules égale ou supérieure à 0.5 µm			
Grade	Au repos (par m ³)	En activité (par m ³)	Classification ISO (Au repos/en activité)
A	3 520	3 520	5/5
B	3 520	352 000	5/7
C	352 000	3 520 000	7/8
D	3 520 000	Non défini	8

4.40. Dans le cadre de la qualification des locaux à atmosphère contrôlée, la charge microbienne du local à atmosphère contrôlée en activité doit être mesurée. Les limites de contamination microbienne pour chaque grade sont les suivantes (valeurs recommandées):

Grade	Échantillon d'air ufc/m ³	Boîtes de Pétri (diam.: 90 mm), ufc/4heures*	Géloses de contact (diam. : 55 mm), ufc/plaque
A**	< 1	< 1	< 1
B	10	5	5
C	100	50	25
D	200	100	50

* Les boîtes de Pétri individuelle peuvent être exposée moins de 4 heures. Lorsque ces plaques sont exposées moins de 4 heures, les limites définies dans le tableau doivent toujours être utilisées. Les boîtes de Pétri doivent être exposées pendant toute la durée des opérations critiques et changées comme exigé après 4 heures.

** Il est à noter que pour le grade A, le résultat escompté doit être de 0 ufc récupéré ; toute récupération de 1 ufc ou plus doit déboucher sur une enquête.

4.41. La présence de conteneurs et/ou matériel susceptibles de générer des particules doit être limitée autant que possible dans les zones à atmosphère contrôlée.

4.42. Le nettoyage/désinfection approprié des zones à atmosphère contrôlée est essentielle, et ce compris l'enlèvement des résidus d'agents nettoyants et désinfectants. La fumigation peut être utile pour réduire la contamination microbiologique dans les lieux inaccessibles. Quand des désinfectants sont utilisés, leur efficacité doit être vérifiée. Il est également souhaitable que plus d'un type de désinfectants soit utilisé pour éviter le développement de souches résistantes et pour atteindre une gamme plus large d'activités de biodécontamination. Les désinfectants, les détergents et les produits de nettoyage utilisés dans les zones à atmosphère contrôlée de grades A et B doivent être stériles.

4.3.3. Surveillance environnementale

- 4.43. Le programme de surveillance de l'environnement est un outil important à travers lequel l'efficacité des mesures de contrôle de la contamination peut être évaluée et les menaces spécifiques quant à la pureté des produits être identifiées. Le programme de surveillance de l'environnement doit inclure les paramètres suivants : les contaminations non-viable/viable, les différentiels de pression d'air, et - quand un contrôle approprié est nécessaire pour le procédé - la température et l'humidité relative ; les résultats doivent faire l'objet d'une analyse de tendance.
- 4.44. Les lieux de surveillance doivent être déterminés au regard des risques (*par exemple* dans des lieux qui présentent un risque plus élevé de contamination) et des résultats obtenus au cours de la qualification des locaux.
- 4.45. Le nombre de prélèvements, volume, fréquence des contrôles, les limites d'alerte et d'action doivent être adaptées en tenant compte des risques et de la stratégie de contrôle globale pour le site. Les méthodes d'échantillonnage ne doivent pas présenter de risque de contamination pour les opérations de fabrication.

Surveillance des particules non viables

- 4.46. Les systèmes de surveillance des particules en suspension dans l'air doivent être positionnés dans le but d'obtenir des données pour évaluer les risques de contamination potentielles et pour garantir un environnement aseptique dans la salle à atmosphère contrôlée. La surveillance de l'environnement est également prévue pour les isolateurs et les enceintes de sécurité biologique.
- 4.47. Le degré de contrôle environnemental pour les particules non viables et la sélection du système de surveillance doivent être adaptés aux risques spécifiques liés au produit et au procédé de fabrication (par exemple les organismes vivants). La fréquence, le volume d'échantillonnage ou la durée, les limites d'alerte et les actions correctives doivent être établies au cas par cas, eu égard aux risques. Il n'est pas nécessaire que le volume de l'échantillon soit le même que celui qui a été utilisé pour la qualification du local à atmosphère contrôlée.
- 4.48. Des limites d'alerte et d'action appropriées doivent être définies. Afin d'identifier les éventuelles modifications qui pourraient être préjudiciables au procédé, les limites d'alerte pour les grades B à D doivent être inférieures à celles indiquées comme limites d'action et doivent être fondées sur les résultats de fonctionnement de la zone.
- 4.49. Le système de surveillance doit permettre de s'assurer que lorsque les limites d'alerte sont dépassées, l'événement soit rapidement identifié (*par exemple*, réglage d'alarme). En cas de dépassement des limites d'action, des mesures correctives appropriées doivent être prises. Celles-ci doivent être documentées.
- 4.50. Les limites d'action recommandées sont les suivantes:

Grade	Limites maximales recommandées pour les particules $\geq 0.5 \mu\text{m}/\text{m}^3$		Limites maximales recommandées pour les particules $\geq 5 \mu\text{m}/\text{m}^3$	
	En activité	Au repos	En activité	Au repos
A	3 520	3 520	20 *	20 *
B	352 000	3 520	2 900	29
C	3 520 000	352 000	29 000	2 900
D	Fixer une limite fondée sur l'évaluation du risque	3 520 000	Fixer une limite fondée sur l'évaluation du risque	29 000

* En raison des limitations des équipements de surveillance, la valeur de 20 a été retenue. Des résultats répétés en dessous de cette valeur doit également déclencher une investigation.

4.51. Pour les zones de grade A, la surveillance des particules doit être effectuée pendant toute la durée de l'activité critique, ce compris l'assemblage des équipements, sauf dans des cas dûment justifiés (par exemple, des contaminants dans le procédé qui détérioreraient le compteur de particules, ou lorsque cela présenterait un danger, *par exemple* avec des organismes pathogènes vivants). Dans de tels cas, la surveillance pendant les opérations de mise en place des équipements doit avoir lieu (*c'est-à-dire* avant l'exposition du produit au même danger). La surveillance doit également être assurée au cours des opérations simulées.

4.52. Pour les zones de grade B, il doit y avoir une surveillance des particules pendant les opérations critiques, bien que la surveillance n'ait pas la nécessité de couvrir toute la durée de l'activité critique. La zone de grade B doit faire l'objet d'une surveillance à une fréquence appropriée et avec une taille d'échantillon suffisante pour permettre que les changements dans les niveaux de contamination soient identifiés.

4.53. La stratégie de surveillance concernant les zones de grades C et D doit être fixée eu égard aux risques et notamment la nature des opérations effectuées.

4.54. Lorsqu'il n'y a pas d'opérations critiques en cours (*c'est-à-dire* au repos), l'échantillonnage doit être effectué à intervalles réguliers. Bien qu'« au repos », le système HVAC ne doit pas être interrompu, car cela pourrait entraîner la nécessité d'une requalification. En cas d'interruption, une évaluation des risques doit être menée afin de déterminer toutes actions qui pourraient être nécessaires compte tenu des activités réalisées dans les zones touchées (*par exemple* une surveillance supplémentaire).

4.55. Alors que ce n'est pas requis pour les activités de qualification, la surveillance de la concentration des particules $\geq 5 \mu\text{m}$ dans les zones de grades A et B est requise pour la surveillance de routine car il s'agit d'un outil de diagnostic précieux pour la détection précoce de défaillances. Tandis que la détection occasionnelle de particules $\geq 5.0 \mu\text{m}$ peut être attribuée à des faux comptages, des comptages consécutifs ou réguliers de niveau bas est un indicateur d'une éventuelle contamination et ils doivent être étudiés.

De tels comptages peuvent, par exemple, être le signe d'une défaillance précoce de l'HVAC (chauffage, ventilation et climatisation), d'une défaillance des équipements de remplissage ou peuvent également être la démonstration de mauvaises pratiques lors du montage d'équipements/machines et lors d'opération de routine.

Surveillance des particules viables

4.56.Des contrôles destinés à détecter la présence de micro-organismes spécifiques dans la salle à atmosphère contrôlée (*par exemple* les levures, moisissures, *etc.*) doivent être effectués selon les cas. La surveillance des particules viables est également prévue pour les isolateurs et les enceintes de sécurité biologique.

4.57.Lorsque des opérations aseptiques sont en cours, la surveillance doit être fréquente en recourant à des méthodes telles que la boîte de pétri, des échantillons volumétriques d'air et des prélèvements de surfaces (par exemple les écouvillons et géloses de contact). Des méthodes de surveillance microbienne rapides doivent être envisagées et peuvent être adoptées après validation des locaux.

4.58.Une surveillance en continu est nécessaire pendant les opérations critiques lorsque le produit est exposé à l'environnement. Les surfaces et le personnel doivent faire l'objet d'une surveillance après les opérations critiques. Une surveillance microbiologique supplémentaire peut également être requise en dehors des opérations de production en fonction des risques.

4.59.Les limites maximales recommandées applicables pour la surveillance microbiologique des zones à atmosphère contrôlée, sont les suivantes:

Grade	Échantillon d'air ufc/m³	Boîtes de Pétri (diam.: 90mm), ufc/4heures *	Géloses de contact (diam.: 55 mm), ufc/plaque	Empreintes de gant (5 doigts) ufc/gant
A**	< 1	< 1	< 1	< 1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	—
D	200	100	50	—

* Les boîtes de Pétri individuelle peuvent être exposée moins de 4 heures. Lorsque ces plaques sont exposées moins de 4 heures, les limites définies dans le tableau doivent toujours être utilisées .Les boîtes de Pétri doivent être exposées pendant toute la durée des opérations critiques et changées comme exigé après 4 heures.

** Il est à noter que pour le grade A, le résultat escompté doit être de 0 ufc récupéré ; toute récupération de 1 ufc ou plus doit déboucher sur une enquête.

4.60.Des limites d'alerte et d'action appropriées doivent être définies. Afin d'identifier les éventuelles modifications qui pourraient être préjudiciables au procédé, les limites d'alerte pour les zones de grades B à D doivent être inférieures à celles indiquées

comme limites d'action et doivent être fondées sur les résultats de fonctionnement de la zone. En cas de dépassement des limites d'action, des mesures correctives appropriées doivent être prises. Celles-ci doivent être documentées.

4.61. Si des micro-organismes sont détectés dans une zone de grade A, ils doivent être identifiés au niveau de l'espèce et l'impact de celui-ci sur la qualité du produit et sur l'adéquation des locaux à abriter les opérations prévues doit être évalué.

Pression atmosphérique

4.62. Un élément essentiel de la prévention des contaminations est la séparation adéquate des zones d'exploitation. Pour maintenir la qualité de l'air, il est important d'atteindre un flux d'air approprié depuis des zones de niveau de propreté plus élevé vers des zones adjacentes de niveau de propreté moindre. Il est fondamental pour les locaux dont le niveau de propreté de l'air est supérieur d'avoir une différence de pression positive substantielle par rapport aux locaux adjacents dont le niveau de propreté de l'air est inférieur. Ces cascades de pression doivent être clairement définies et surveillées en continu à l'aide de méthodes appropriées (*par exemple*, réglage d'alarme). Des locaux adjacents de différents grades doivent avoir une pression différentielle de 10 à 15 Pa (valeurs indicatives).

4.63. Toutefois, une pression négative dans des zones spécifiques peuvent s'avérer nécessaire pour des raisons de confinement (par exemple, lorsque des vecteurs compétents de répllication ou des bactéries pathogènes sont utilisés). Dans de tels cas, les zones en pression négative doivent être entourées d'une zone à atmosphère contrôlée en pression positive de grade approprié.

4.3.4. Canalisation d'évacuation

4.64. Les canalisations d'évacuation doivent être d'une taille adéquate, et posséder des siphons anti-retour. Les systèmes de drainage doivent être conçus de sorte que les effluents puissent être effectivement neutralisés ou décontaminés pour réduire au minimum le risque de contamination croisée. Les canalisations ouvertes doivent être évitées dans la mesure du possible, mais lorsqu'elles se justifient, elles doivent être peu profondes afin d'en faciliter le nettoyage et la désinfection. Il est rappelé aux fabricants, que pour les risques liés aux déchets biologiques, des réglementations locales doivent être suivies.

4.65. Les zones à atmosphère contrôlée de grades A et B ne doivent pas être équipées d'éviers et de canalisations d'évacuation.

4.4. Zones de stockage

- 4.66. Les zones de stockage doivent être de taille suffisante pour permettre un stockage ordonné des différentes catégories de produits : matières premières et articles de conditionnement, produits intermédiaires, vrac et finis, produits en quarantaine, libérés, refusés, retournés ou rappelés.
- 4.67. Les zones de stockage doivent être propres et sèches et maintenues dans des limites acceptables de température. Lorsque des conditions spéciales de stockage sont requises (par exemple température, humidité) celles-ci doivent être spécifiées et surveillées.
- 4.68. Lorsque le statut de quarantaine est assuré par le stockage dans des zones séparées, ces zones doivent être clairement marquées et leur accès limité au personnel autorisé. Tout système remplaçant la quarantaine physique doit donner un niveau de sécurité équivalent.
- 4.69. Des zones séparées doivent être mises à disposition pour le stockage de matières/produits rappelés et retournés, à moins qu'un contrôle de ces matières/produits ne soit assuré par des moyens électroniques. Les matières/produits rejetés doivent être stockés dans des zones d'accès restreint (*par exemple* verrouillés).
- 4.70. Les matières/produits hautement réactifs doivent être stockés dans des zones sûres et sécurisées.

4.5. Les zones de contrôle de la qualité

- 4.71. Les laboratoires de contrôle de la qualité doivent être conçus de manière à convenir aux opérations qui y seront effectuées. Il convient d'accorder un espace suffisant pour éviter les mix-ups et la contamination croisée lors des analyses. Il convient de prévoir un espace de stockage adéquat et approprié pour les échantillons et les dossiers.
- 4.72. Les laboratoires de contrôle de la qualité doivent normalement être séparés des zones de production. Toutefois, des contrôles en cours de fabrication (in-process) peuvent être effectués à l'intérieur de la zone de production pour autant qu'ils ne comportent pas de risque pour les produits. De plus amples détails sont disponibles à la section 12. 1.

4.6. Zones annexes

- 4.73. Les locaux de repos et de restauration doivent être séparés des locaux de production, de stockage et des zones du contrôle de la qualité. Les toilettes et sanitaires ne doivent pas communiquer directement avec les locaux de production, de stockage et

les zones du contrôle de la qualité.

4.74. Les locaux dans lesquels sont détenus des animaux de laboratoire doivent être isolés des locaux de production, de stockage et des zones du contrôle de la qualité et avoir un accès et des installations de traitement d'air séparés. Des restrictions appropriées de mouvement du personnel et des matières doivent être mises en place.

5. Équipements

5.1. Principes généraux

- 5.10. Les équipements utilisés en production ou pour les opérations de contrôle doivent convenir à leur usage prévu, et ne doivent présenter aucun danger pour le produit. Les parties de l'équipement de production qui entrent en contact avec le produit ne doivent pas avoir de propriétés indésirables de réactivité, d'additivité d'adsorptivité ou d'absorptivité, susceptibles d'avoir une incidence sur la qualité du produit. En outre, les parties de l'équipement qui sont en contact avec les cellules/tissus doivent être stériles.
- 5.11. Les équipements majeurs (par exemple, réacteurs, les conteneurs de stockage) et les lignes de transformation installées de manière permanente doivent être dûment identifiées afin de prévenir les mix-ups.
- 5.12. L'intégrité des composants des équipements doit être vérifiée si nécessaire eu égard aux risques spécifiques liés au produit et au procédé de fabrication pour lesquels ils sont prévus (par exemple: assurer l'intégrité structurelle au cours d'une séquence gel et dégel).
- 5.13. L'emplacement et l'installation des équipements doivent être adéquats en vue de minimiser les risques d'erreur ou de contamination. Les connexions qui doivent être faites dans des conditions d'asepsie doivent être effectuées dans une zone à atmosphère contrôlée critique de grade A placée dans une zone à atmosphère contrôlée de grade B, à moins qu'il n'y ait une stérilisation ultérieure à l'aide d'un dispositif de stérilisation automatique (steam-in-place) ou que la connexion soit effectuée au moyen d'un système stérile validé (*par exemple*, soudeur de tube stérile, connexion aseptique avec capuchon stérile).
- 5.14. Les balances et les équipements de mesure doivent être dans la gamme et la précision appropriées pour garantir l'exactitude des opérations de pesée.
- 5.15. La qualification adéquate des équipements doit se faire conformément aux principes énoncés à la section 10.1.
- 5.16. Les équipements défectueux doivent, si possible, être retirés des zones de production et de contrôle de la qualité ou, à tout le moins, être clairement étiquetés comme défectueux.

5.2. Entretien, nettoyage, réparation

5.17. Les équipements doivent être entretenus de manière appropriée:

- (i) Les équipements doivent être étalonnés, inspectés ou vérifiés (selon ce qui convient) à intervalles définis pour garantir un fonctionnement optimal. Dans le cas des systèmes informatisés, les contrôles doivent inclure une évaluation de la capacité du système à garantir l'intégrité des données. Les enregistrements appropriés de ces contrôles doivent être maintenus.
- (ii) Les filtres d'ouverture d'aération doivent être dûment qualifiés et entretenus et doivent être changés à intervalles appropriés (à définir selon la criticité du filtre). La qualification peut être effectuée par le fabricant ou par le fournisseur/fabricant du filtre. Lorsque celui-ci est remplacé, le filtre doit être soumis à un test d'intégrité.

5.18. Le nettoyage et le stockage, adéquat, du matériel est essentiel pour éviter les risques de contamination des produits. Dans la mesure du possible, du matériel de nettoyage à usage unique doit être utilisé. Les procédures de nettoyage/décontamination appliquées aux équipements à usage multiple entrant en contact avec le produit doivent être validées, comme expliqué à la section 10.2.

5.19. Les opérations de réparation et d'entretien ne doivent présenter aucun risque pour la qualité des produits. Dans la mesure du possible, les opérations d'entretien et de réparation doivent être effectuées en dehors de la zone à atmosphère contrôlée. Lorsque les opérations de nettoyage ou de réparation ont lieu dans une zone à atmosphère contrôlée, la production ne doit pas être recommencée tant qu'une vérification n'a pas été faite démontrant que la zone a été correctement nettoyée et que le statut environnemental requis a été rétabli.

5.20. Si nécessaire, afin de réduire au minimum le risque de contamination croisée, des restrictions sur les mouvements d'équipements doivent être appliquées. D'une manière générale, les équipements ne doivent pas être déplacés de zones à haut risque vers d'autres zones, ou entre zones à haut risque (par exemple, les équipements utilisés pour la manipulation de cellules provenant de donneurs infectés ou la manipulation des virus oncolytique). Si cela se produit, des mesures appropriées doivent être mises en place afin d'éviter tout risque de contamination croisée. Le statut qualifié de l'équipement déplacé doit également être reconsidéré.

6. Documentation

6.1. Principes généraux

6.10. Les bonnes pratiques de documentation sont un élément essentiel du système de qualité et un élément clé des BPF. L'objectif principal du système de documentation doit être de mettre en place, contrôler, surveiller et enregistrer toutes les activités qui,

directement ou indirectement, peuvent affecter la qualité des médicaments. Les enregistrements exigés pour garantir la traçabilité doivent également être conservés.

6.11. Il existe deux types principaux de documents pertinents pour le système d'assurance de la qualité: les spécifications/instructions (incluant – selon les cas - des exigences techniques, des procédures opérationnelles standards («SOPs»), et des contrats) et les enregistrements/rapports.

6.12. La documentation peut exister sous différentes formes, notamment des médias sur support papier, électronique, photographique ou d'enregistrement vidéo.

6.13. Indépendamment de la forme sous laquelle les données sont conservées, il convient de mettre en œuvre des contrôles appropriés pour garantir l'intégrité des données, incluant:

- (i) La mise en œuvre de mesures de protection des données contre toute perte accidentelle ou dommage, par *exemple* par des méthodes comme la duplication ou la sauvegarde et transfert vers un autre système de stockage.
- (ii) La mise en œuvre de mesures de protection des données contre toute altération ou manipulation non autorisée. Des contrôles physique et/ou logique doivent être en place afin de limiter l'accès au système informatique aux seules personnes autorisées. Des méthodes appropriées pour empêcher l'accès non autorisé au système peuvent comprendre par exemple le recours à des clefs, aux laissez-passer, aux cartes personnelles avec mots de passe, aux codes biométriques, ou à l'accès restreint aux équipements informatiques et aux aires de stockage des données. L'ampleur des contrôles de sécurité dépend du caractère critique du système informatisé.
- (iii) La mise en œuvre de mesures visant à garantir l'exactitude, l'intégralité, la disponibilité et la lisibilité des documents tout au long de la période de rétention.

6.14. Le contenu des documents doit être sans ambiguïté.

6.15. Lorsque différentes étapes de fabrication sont effectuées à des endroits différents sous la responsabilité de différents QP, il est acceptable de maintenir des fichiers séparés limités aux informations présentant de l'intérêt pour les activités à ces différents endroits.

6.2. Spécifications et instructions

6.16. Les spécifications des matières et du produit fini et les instructions de fabrication sont destinées à assurer la conformité aux termes de l'autorisation de mise sur le marché/autorisation d'essai clinique, la consistance du produit (approprié au stade pertinent de développement), et le niveau requis de qualité. Par conséquent, il est important que les spécifications et instructions soient documentées de manière appropriée et qu'elles soient suffisamment claires et précises.

6.17. Les documents contenant des spécifications et des instructions (incluant les modifications qui y ont été apportées) doivent être approuvés, signés et datés par les personnes autorisées et la date de mise en application doit être définie. Il convient de prendre des mesures pour veiller à ce que seule la version effective d'un document soit utilisée.

6.18. Les spécifications et les instructions doivent être périodiquement réévaluées pendant la phase de développement et après autorisation, et être mis à jour si nécessaire. Chaque nouvelle version doit prendre en compte les données les plus récentes, l'état actuel de la technologie utilisée, ainsi que les termes de l'autorisation de mise sur le marché/autorisation d'essai clinique. Cela doit également permettre la traçabilité par rapport aux documents précédents.

6.19. Les justifications des modifications doivent être enregistrées et les conséquences d'un changement sur la qualité, la sécurité ou l'efficacité du produit et, si applicable, sur toutes études non cliniques en cours ou sur des tests cliniques, doivent être examinées et documentées. Il y a lieu de noter que les modifications des exigences de fabrication approuvées dans le cadre de l'autorisation de mise sur le marché doivent être soumises aux autorités compétentes (procédure de modification),⁸ et que des modifications substantielles dans le procédé de fabrication d'ATMP expérimentaux exigent également une approbation des autorités compétentes.⁹

6.20. Au minimum, les éléments suivants doivent être documentés:

- (i) Les spécifications des matières premières, incluant:
 - Description des matières premières, en indiquant la référence au nom d'appellation et toutes autres informations requises pour éviter les risques d'erreur (*par exemple*, utilisation de codes internes). En outre, dans le cas des matières premières d'origine biologique, l'identification de l'espèce et l'environnement anatomique dont provient les matières doivent également être décrits.
 - Pour les matières premières critiques (par exemple, enzymes (trypsine), sérums, facteurs de croissance, cytokines), les exigences de qualité pour garantir leur conformité à l'utilisation prévue, ainsi que les critères d'acceptation (voir la section 7.2). Les exigences de qualité convenues avec les fournisseurs doivent être conservées (les attentes en ce qui concerne les ATMP expérimentaux sont expliquées à la section 7.2).
 - Instructions pour le prélèvement d'échantillons et les analyses, selon ce qu'il convient (voir section 7.2, 12.2 et 12.3).

⁸ Règlement (CE) no 1234/2008 de la Commission, du 24 novembre 2008, concernant l'examen des modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain et de médicaments vétérinaires (JO L334 du 12.12.2008, p. 7).

⁹ la définition de modification substantielle est prévue à l'article 2.2 (13) du règlement (UE) no 536/2014.

- Conditions de stockage et la période de stockage maximale.
 - Conditions et précautions de transport.
- (ii) Les spécifications des matières premières de départ, incluant:
- Description des matières premières de départ, y compris toute information pertinente requise pour éviter les risques d'erreur (*par exemple*, utilisation de codes internes). Pour des matières premières d'origine humaine, l'identification du fournisseur et l'environnement anatomique à partir duquel les cellules/tissus/virus sont issus (ou, selon le cas, l'identification de la lignée cellulaire, banque de cellules primaires, lot de semences) doivent également être décrits.
 - Exigences de qualité pour garantir la conformité à l'utilisation prévue, ainsi que les critères d'acceptation (voir la section 7.3). Les contrats et exigences de qualité convenus avec les fournisseurs doivent être conservés.
 - Instructions pour le prélèvement d'échantillons et les analyses (voir les sections 7.3, 12.2 et 12.3).
 - Conditions de stockage et la période de stockage maximale.
 - Conditions et précautions de transport
- (iii) Les spécifications des produits intermédiaires et en vrac doivent être disponibles le cas échéant, en y incluant les critères de libération et de durée maximale de stockage.
- (iv) Les spécifications du matériel de conditionnement primaire, incluant les critères de libération.
- (v) S'il y a lieu, les spécifications pour d'autres matières qui sont utilisées dans le procédé de fabrication et qui peuvent avoir un impact critique sur la qualité (par exemple, des dispositifs médicaux utilisés en combinaison avec un ATMP, matières et consommables qui ont une activité biologique inhérente pouvant avoir un impact sur les cellules, tels que des billes et de la vaisselle enrobées d'un anticorps monoclonal).
- (vi) La définition des lots. Les produits générés à partir de matières premières de départ différentes doivent être considérés comme des lots distincts.
- (vii) Les instructions de fabrication (incluant la description des principaux équipements à utiliser) et les contrôles en cours de fabrication (IPC).
- (VIII) Les spécifications pour les produits finis, notamment:
- Nom/identification du produit.
 - Description de la forme pharmaceutique.
 - Instructions pour le prélèvement d'échantillons et les analyses (voir les sections 12.2 et 12.3).
 - Exigences qualitatives et quantitatives avec les limites d'acceptation.
 - Conditions et précautions de stockage et de transport. S'il y a lieu, une attention particulière doit être accordée aux exigences au stade cryoconservation (par exemple taux de variation de température au cours de la congélation ou de la décongélation) afin de garantir la qualité du produit.

- Durée de validité/cycle de vie.
- (ix) S'il y a lieu, la stratégie de contrôle pour traiter les cas où les résultats des analyses des matières premières de départ, des produits intermédiaires et/ou du produit fini ne sont pas disponibles avant la libération du produit (voir point 11.3.2).
- (x) Instructions de conditionnement pour chaque produit. Il convient de veiller tout particulièrement à garantir la traçabilité du produit. Il est à noter que, pour les ATMP autorisés, le code d'identification du don reçu de l'établissement de tissu/établissement de sang doit être inclus dans l'emballage extérieur ou, à défaut d'emballage extérieur, sur le conditionnement primaire. D'autres exigences en termes d'étiquetage sont fixées par les articles 11 et 12 du règlement (CE) no 1394/2007.

Les ATMP expérimentaux : le dossier de spécification du médicament (Product Specification File PSF)

- 6.21. Dans le cas des médicaments de thérapie innovante (ATMP) expérimentaux, le degré de détail des spécifications et instructions doit être adapté au type de produit et au stade de son développement. Étant donné l'évolution/l'amélioration du procédé de fabrication et des contrôles de la qualité qui est typique des produits expérimentaux, il importe que le niveau de documentation soit suffisant pour permettre l'identification des caractéristiques spécifiques de chaque lot. Il convient également de noter qu'un défaut de caractérisation du produit peut faire obstacle à l'acceptation des résultats de l'essai clinique pour l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché.
- 6.22. Outre les spécifications et instructions, lorsque des produits sont mis en insu (étude en aveugle), le dossier de spécification du médicament doit contenir une documentation appropriée du système utilisé pour assurer la procédure de mise en insu. Un tel système doit garantir que la mise en insu est atteinte et maintenue, tout en permettant l'identification du produit si nécessaire. L'efficacité de la procédure de mise en insu doit être vérifiée.
- 6.23. Une copie de l'ordre de fabrication ainsi qu'une copie de l'étiquetage approuvé doivent également être conservées dans le dossier de spécification du médicament. Comme le dossier de spécification du médicament est généralement sujet à des changements, une attention particulière doit être accordée, dans l'ordre de fabrication, à l'identification de la version à laquelle le fabricant doit adhérer.
- 6.24. Les informations contenues dans le dossier de spécification du médicament doivent constituer la base pour l'évaluation de conformité permettant la certification et la libération d'un lot particulier par la personne qualifiée (QP) et doivent donc lui être accessibles.

6.3. Enregistrements/rapports

6.25. Les enregistrements fournissent la preuve que les spécifications/instructions approuvées ont été respectées. Les enregistrements doivent être effectués, ou complétés au moment où chaque action est engagée. Toute modification apportée à un enregistrement doit être approuvée, signée et datée par les personnes autorisées.

6.26. Le niveau de documentation variera en fonction du produit et du stade de développement. Les enregistrements doivent permettre que tout l'historique d'un lot soit tracé. En outre, les enregistrements/rapports doivent servir de base pour l'évaluation de conformité permettant la certification et la libération d'un lot particulier. Au minimum, les éléments suivants doivent être documentés:

- (i) Enregistrements de réception pour chaque livraison de matières premières, de matières premières de départ, de produits en vrac, de produits intermédiaires ainsi que le matériel de conditionnement primaire. Les enregistrements de réception doivent inclure:
 - Nom de la matière sur le bordereau de livraison et les conteneurs ainsi que tous noms donnés «en interne» et/ou le code interne, le cas échéant;
 - Nom du fournisseur et nom du fabricant;
 - Numéro de référence ou de lot du fournisseur;
 - Quantité totale reçue;
 - Date de réception;
 - Numéro de réception unique assigné après réception ; et
 - Toute information pertinente.
- (ii) Un dossier de fabrication de lot doit être tenu pour chaque lot transformé ; il doit contenir les informations suivantes:
 - Nom du produit et numéro du lot;
 - Dates et heures de début, des étapes intermédiaires critiques, et de fin de la production;
 - Quantité et numéro de lot de chaque matière première de départ;
 - Quantité et numéro de lot des matières premières critiques;
 - S'il y a lieu, quantités et numéros de lot des autres matières qui sont utilisées dans le procédé de fabrication et qui peuvent avoir un impact critique sur la qualité (*par exemple* des dispositifs médicaux utilisés en combinaison avec un ATMP, matières et consommables qui ont une activité biologique inhérente pouvant avoir un impact sur les cellules, tels que des billes et de la vaisselle enrobées d'un anticorps monoclonal);
 - Confirmation que le vide de ligne a été effectué avant le début des opérations de fabrication;
 - Identification (par exemple au moyen d'un paraphe ou d'un autre système approprié) de l'opérateur effectuant chaque étape significative et, selon le cas, de la personne qui a contrôlé ces opérations;
 - Registre des contrôles en cours de fabrication (IPC);

- Identification du local à atmosphère contrôlée et des principaux équipements utilisés;
 - Rendement en produit obtenu aux étapes pertinentes de la fabrication; et
 - Notes sur des problèmes spécifiques y compris les détails, avec l'autorisation signée pour toutes déviations aux instructions de fabrication.
- (iii) Résultats des analyses de libération.
- (iv) Enregistrements de surveillance de l'environnement.
- (v) Programme de suivi de la stabilité conformément à la section 12.4 (pour les ATMP autorisés).
- (vi) Les résultats des auto-inspections doivent être consignés. Les rapports doivent contenir toutes les observations faites lors de l'inspection et, le cas échéant, des propositions de mesures correctives. Des déclarations sur les actions prises ultérieurement doivent également être enregistrées.

6.27. Toutes les déviations doivent être consignées et examinées, et il convient de prendre des mesures correctives appropriées.

6.4. Autres documents

6.28. Il doit y avoir une documentation appropriée des politiques et procédures à appliquer par le fabricant afin de préserver la qualité du produit, notamment:

- (i) Qualification des locaux et des équipements.
- (ii) Validation du procédé de fabrication (les attentes pour les ATMP expérimentaux sont décrites à la section 10.3).
- (iii) Validation des méthodes d'analyse pertinentes.
- (iv) Entretien et étalonnage des équipements.
- (v) Procédures de nettoyage.
- (vi) Surveillance de l'environnement.
- (vii) Investigation sur les déviations et les non-conformités.
- (viii) Procédures de traitement des plaintes qualité et de rappel des produits.

6.29. Des logbooks doivent être tenus pour les équipements utilisés lors d'opérations de fabrication critiques et d'analyses.

6.30. Les documents attestant l'existence de ces politiques et procédures doivent être ajustés au stade de développement. La documentation pour des essais cliniques de phase I et I/II peut être plus limitée, mais il est attendu qu'elle devienne plus complète dans les phases ultérieures de développement.

6.31. Un dossier de site (Site Master File, SMF) doit être préparé pour chaque site participant à la fabrication d'ATMP autorisés. Le dossier de site doit présenter une description générale des locaux, des activités menées sur le site et du système de qualité mis en

œuvre.¹⁰

6.5. Conservation des documents

- 6.32. Sans préjudice du point 6.6, la documentation du lot (*c'est-à-dire* les documents dans le dossier de lot de fabrication, les résultats des analyses de libération, ainsi que – le cas échéant – toutes données sur les déviations liées au produit) doit être conservée un an après l'expiration du lot auquel elle se rapporte ou au moins cinq ans après la certification du lot par la personne qualifiée (QP), le délai le plus long étant retenu. Pour les médicaments expérimentaux, la documentation de lot doit être conservée pendant une période d'au moins cinq ans après la fin ou l'interruption officielle du dernier essai clinique dans lequel le lot a été utilisé.
- 6.33. Il est acceptable que certaines données ayant trait à la documentation de lot soient conservées dans un dossier séparé, pour autant qu'elles soient facilement disponibles et soient liées sans équivoque au lot concerné.
- 6.34. La documentation critique, incluant les données brutes (par exemple concernant la validation ou la stabilité) qui soutient les informations contenues dans l'autorisation de mise sur le marché doit être conservée tant que l'autorisation demeure en vigueur. Toutefois, il est acceptable de retirer certains documents (*par exemple*, les données brutes qui alimentent les rapports de validation ou les rapports de stabilité) lorsque ces données ont été remplacées par une série complète de nouvelles données. La justification de ce retrait doit être documentée et doit prendre en compte les exigences de conservation de la documentation de lot.

6.6. Traçabilité des données

- 6.35. Un système permettant le traçage bidirectionnel des cellules/tissus contenus dans des ATMP depuis le don, et tout au long de la fabrication, jusqu'à la délivrance du produit fini au destinataire doit être créé. Un tel système, qui peut être manuel ou électronique, doit être mis en place dès le début de la fabrication des lots pour usage clinique.
- 6.36. Conformément à l'article 15 du règlement no 1394/2007, la traçabilité des informations doit également couvrir les matières premières et toutes les substances entrant en contact avec les cellules ou tissus. La présente section décrit le type et la quantité de données qui doivent être générées et conservées par les fabricants de l'ATMP.
- 6.37. Le fabricant doit s'assurer que les données suivantes sont conservées pendant une durée minimale de 30 ans à partir de la date d'expiration du produit, sauf si une période plus longue est renseignée dans l'autorisation de mise sur le marché:

- (i) Code d'identification du don reçu de l'établissement de tissu/établissement de

¹⁰ les fabricants de médicaments de thérapie innovante (ATMP) peuvent se baser sur les principes définis dans les notes explicatives sur la préparation d'un dossier de site (Site Master File) publiées dans le volume 4 Eudralex (http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/2011_site_master_file_en.pdf)

sang. Pour les cellules et tissus qui ne sont pas couverts par la directive 2004/23/CE¹¹ ou la directive 2002/98/CE¹², tels que *par exemple* Les lignées cellulaires et les banques de cellules établies en dehors de l'Union Européenne, des informations permettant l'identification du donneur doivent être conservées.

- (ii) Le code interne (ou un autre système d'identification) qui est généré par le fabricant pour identifier sans équivoque les tissus/cellules utilisées en tant que matières premières de départ tout au long du processus de fabrication jusqu'au moment de la libération des lots. Le fabricant doit s'assurer que le lien entre le code interne et le code d'identification du don peut toujours être établi. Pour les matières premières de départ qui ne relèvent pas de la directive 2004/23/CE ou de la directive 2002/98/CE, il convient de veiller à ce qu'un lien entre le code interne et l'identification du donneur peut toujours être établie.
- (iii) Identification (incluant le numéro de lot) des matières premières critiques et des autres substances entrant en contact avec des cellules ou tissus utilisés comme matières premières de départ et qui peuvent avoir un impact significatif sur la sécurité des ATMP fini (par exemple, les réactifs d'origine biologique, les supports et les matrices). Pour les matières biologiques, l'identification du fournisseur, des espèces et de l'environnement anatomique d'où provient le matériel doit également être décrits.
- (iv) S'il y a lieu, identification (incluant le numéro de lot) de toutes les substances actives autres qui sont contenues dans l'ATMP.

6.38. Lorsque des cellules xénogéniques sont utilisées comme matières premières de départ dans la fabrication d'ATMP, des informations permettant l'identification de l'animal donneur doivent être conservées pendant 30 ans.

6.39. Les données de traçabilité doivent être conservées en tant que documents consultables (audit). Il est acceptable qu'elles soient conservées hors dossier de lot, pour autant qu'elles soient facilement disponibles et soient liées sans équivoque au médicament en question. Le système de stockage doit permettre que la traçabilité des données puisse être consultée rapidement en cas d'effets indésirables sur le patient.

6.40. Au moyen d'un accord écrit, la responsabilité de la conservation des données de traçabilité peut être transférée au titulaire/sponsor de l'autorisation.

¹¹ Directive 2004/23 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 relative à l'établissement de normes de qualité et de sécurité pour le don, l'obtention, le contrôle, la transformation, la conservation, le stockage et la distribution des tissus et cellules humains (JO L 102 du 7.04.2004, p. 48).

¹² Directive 2002/98 du Parlement européen et du Conseil du 27 janvier 2003 établissant des normes de qualité et de sécurité pour la collecte, le contrôle, la transformation, la conservation et la distribution du sang humain, et des composants sanguins, et modifiant la directive 2001/83/CE (JO L 33 du 8.2.2003, p.30).

7. Matières premières et matières premières de départ

7.1 Principes généraux

- 7.10. La qualité des matières premières et matières premières de départ est un élément clé à prendre en considération dans la fabrication des ATMP. Il convient de veiller tout particulièrement à éviter toute contamination et de réduire autant que possible la variabilité des matières premières et matières premières de départ. Les spécifications relatives au produit (telles que celles des monographies de la pharmacopée, autorisation de mise sur le marché/autorisation d'essai clinique), dicteront si, et à quel stade, les substances et matières peuvent avoir un certain niveau de charge microbienne (bioburden) ou si elles doivent être stériles. Avant l'introduction dans le processus de fabrication, la conformité aux exigences pertinentes sont à vérifier.
- 7.11. L'utilisation d'antimicrobiens peut permettre de réduire la charge microbienne (bioburden) associée à l'obtention de tissus et de cellules vivantes. Toutefois, il est souligné que l'utilisation d'antimicrobiens ne remplace pas l'exigence de fabrication en milieu aseptique. Lorsque les antimicrobiens sont utilisés, ils doivent être éliminés dès que possible, sauf si la présence de ceux-ci dans le produit fini est expressément prévue dans l'autorisation de mise sur le marché/autorisation d'essai clinique (*par exemple* antibiotiques qui font partie de la matrice du produit fini). En outre, il est important de veiller à ce que les antimicrobiens ou les antibiotiques n'interfèrent pas avec le test de stérilité, et qu'ils ne sont pas présents dans le produit fini (à moins que ce ne soit spécifiquement prévu dans l'autorisation de mise sur le marché/autorisation d'essai clinique).¹³

7.2. Matières premières

- 7.12. Les matières premières doivent être de qualité conforme à l'utilisation prévue. En particulier, les propriétés favorisant la croissance des milieux de culture doivent être démontrées et convenir à l'utilisation pour laquelle ils sont prévus.
- 7.13. Dans la mesure du possible, les matières premières utilisées dans la fabrication des médicaments de thérapie innovante (ATMP) doivent prendre en considération la *Ph.Eur.5.2.12 general chapter on raw materials of biological origin for the production of cell based and gene therapy medicinal products*. Bien que les matières premières doivent être de qualité pharmaceutique, il est reconnu que, dans certains cas, seules des matières de grade « recherche » sont disponibles. Les risques liés à l'utilisation de ces matières de grade « recherche » doivent être compris (incluant les risques liés à la continuité de l'approvisionnement lorsque des quantités plus importantes de produit sont fabriquées). En outre, l'adéquation de ces matières premières quant à leur utilisation, doit être assurée, et ce compris – si opportun – au moyen d'analyses (par

¹³ Ph.Eur. Chapitre 2.6.1 sur les tests de stérilité décrit l'utilisation de substances de neutralisation pour des produits contenant des antibiotiques.

exemple, test fonctionnel, test de sécurité).

- 7.14. Les spécifications des matières premières doivent être fixées comme expliqué à la section 6.2. Dans le cas des matières premières critiques, les spécifications doivent inclure des exigences de qualité garantissant la conformité à l'utilisation prévue, ainsi qu'aux critères d'acceptation. Pour les ATMP autorisés, ces exigences de qualité doivent être convenues avec le(s) fournisseur(s) («Spécifications convenues»). Pour les médicaments de thérapie innovante (ATMP) expérimentaux, les spécifications techniques pour les matières premières critiques doivent faire l'objet d'un accord avec les fournisseurs dans la mesure du possible. L'évaluation visant à déterminer si une matière première spécifique est critique doit être effectuée par le fabricant (ou, selon le cas, le promoteur ou le titulaire de l'autorisation), en tenant compte des risques spécifiques. Les décisions prises doivent être consignées par écrit. Les spécifications convenues doivent couvrir les aspects de la production, des analyses et des contrôles, et d'autres aspects tels que la manutention et la distribution, selon ce qui convient. Les spécifications doivent être en conformité avec les termes de l'autorisation de mise sur le marché ou de l'autorisation d'essai clinique.
- 7.15. Le fabricant d'ATMP doit vérifier la conformité aux spécifications convenues des matières du fournisseur. Le niveau de supervision, et d'analyses supplémentaires réalisées par le fabricant d'ATMP, doit être proportionné aux risques posés par les différentes matières. S'appuyer sur le certificat d'analyse du fournisseur est acceptable si tous les risques sont dûment compris et que des mesures sont mises en place afin d'éliminer les risques ou de les réduire à un niveau acceptable (par exemple: qualification des fournisseurs). Pour les matières premières qui sont autorisées en tant que médicament dans l'UE (par exemple, cytokines, albumine de sérum humain, protéines recombinantes) le certificat d'analyse du fournisseur n'est pas requis. Si cela s'avère possible, l'utilisation de médicaments autorisés est encouragée.
- 7.16. Le risque de contamination des matières premières d'origine biologique tout au long de la chaîne d'approvisionnement doit être évalué, en accordant une attention particulière pour la sécurité virale et microbienne, et pour l'encéphalopathie spongiforme transmissible (ci-après dénommée «EST», TSE en anglais). Le respect de la dernière version des lignes directrices concernant la réduction du risque de transmission d'agents de l'encéphalopathie spongiforme animale par l'intermédiaire de médicaments à usage humain et vétérinaire est nécessaire.¹⁴ Lorsqu'il existe un risque de contamination potentiel par mycoplasmes associés à une matière première, le fabricant d'ATMP doit filtrer le matériel avant son utilisation (filtre de 0.1 µm), à moins que le fournisseur de la matière première ait certifié que la matière première a été testée et qu'elle est

14

Note d'orientation visant à réduire au minimum le risque de contamination d'agents de l'encéphalopathie spongiforme animale par l'intermédiaire des médicaments à usage humain et vétérinaire (EMA/410/01 rév. 3) http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/bibliothèque_de_documents/Scientific_guideline/2009/09/WC500003700.pdf (mis à jour de manière appropriée).

exempte de mycoplasmes.

7.17. Le risque de contamination par d'autres matières se trouvant en contact direct avec du matériel de fabrication ou le produit (telles que les médias utilisés pour des tests de simulation de procédé et les lubrifiants qui peuvent entrer en contact avec le produit) doit également être pris en compte.

7.18. Dans la zone de stockage, les matières premières doivent être étiquetées de façon appropriées. Les étiquettes pour les matières premières critiques doivent porter au moins les indications suivantes:

- (i) Nom du produit et la référence du code interne (le cas échéant);
- (ii) Numéro de lot donné lors de sa réception;
- (iii) Conditions de stockage;
- (iv) Statut du contenu (*par exemple* en quarantaine, au cours d'analyse, libéré, rejeté);
- (v) Date d'expiration ou date au-delà de laquelle une nouvelle analyse est requise.

7.19. Lorsque des systèmes de stockage entièrement informatisés sont utilisés, toutes les informations citées ci-dessus (point 7.18) ne doivent pas nécessairement être sous une forme lisible sur l'étiquette. L'utilisation de systèmes automatisés (par exemple, utilisation de code-barres) est admise.

7.20. Seules les matières premières qui ont été libérées par la personne responsable du contrôle de la qualité peuvent être utilisées.

7.21. Le fabricant d'ATMP doit mettre en place des mesures appropriées pour garantir la traçabilité des matières premières critiques afin de faciliter le rappel des produits, si le cas se présente.

7.3. Matières premières de départ

7.22. Le don, l'obtention et le contrôle des tissus et cellules d'origine humaine utilisés comme matières premières de départ doivent être conformes à la directive 2004/23/CE. Pour les cellules dérivées du sang la conformité à la directive 2002/98/CE relative au don, à l'obtention et à l'analyse est également acceptable. L'agrément, la désignation, l'autorisation ou la licence du fournisseur des matières premières de départ comme prévu sous les législations citées ci-dessus doivent être vérifiées.

7.23. Lorsque les cellules/tissus utilisés ne relèvent pas du champ d'application de la directive 2004/23/CE ou - selon le cas - de la directive 2002/98/CE (par exemple les lignées cellulaires/banques de cellules établies en dehors de l'UE, ou les cellules obtenues avant l'entrée en vigueur de cette législation), le fabricant d'ATMP (ou, selon le cas, le sponsor ou le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché) doit prendre les mesures appropriées pour s'assurer de la qualité, de la sécurité et de la traçabilité, conformément aux termes de l'autorisation de mise sur le marché/autorisation d'essai

clinique.

- 7.24. Le fabricant d'ATMP (ou, selon le cas, le promoteur ou le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché) doit établir des exigences de qualité pour les matières premières de départ (spécifications) ; celles-ci doivent être convenues avec le(s) fournisseur(s). Ces spécifications convenues doivent couvrir les aspects de la production, des analyses et de contrôle, de stockage et d'autres aspects tels que la manutention et la distribution, le cas échéant. En fonction des caractéristiques du produit, des analyses en plus de celles prévues par la directive 2004/23/CE (ou - selon le cas - la directive 2002/98/CE) peuvent être exigées. Les spécifications convenues doivent être conformes aux termes de l'autorisation de mise sur le marché ou d'autorisation d'essai clinique.
- 7.25. Le fabricant d'ATMP doit vérifier la conformité aux spécifications convenues des matières du fournisseur. Le niveau de supervision, et d'analyses supplémentaires réalisées par le fabricant d'ATMP, doit être proportionné aux risques posés par les matières elles-mêmes.
- 7.26. Les établissements de sang et les établissements de tissu, autorisés et supervisés conformément à la directive 2002/98/CE ou à la directive 2004/23/CE, ne nécessitent pas d'audits supplémentaires par le fabricant d'ATMP eu égard au respect des exigences concernant le don, l'obtention et le contrôle prévu par le droit national de l'État membre dans lequel est situé l'établissement de tissu et de sang. Il est cependant recommandé que l'accord entre le fabricant d'ATMP et l'établissement de sang/ tissus prévoit la possibilité pour le fabricant d'ATMP d'auditer cet établissement. Par ailleurs, si les spécifications convenues prévoient des exigences qui impliquent que l'établissement de sang/ tissus doit exercer des activités en sus de celles autorisées et contrôlées par les autorités compétentes conformément à la directive 2002/98/CE ou 2004/23/CE (*par exemple*, des analyses supplémentaires), une surveillance adéquate en ce qui concerne les exigences supplémentaires doivent être effectuées.
- 7.27. Outre les spécifications pour les matières premières de départ, l'accord entre le fabricant d'ATMP (ou, selon le cas, le sponsor ou le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché) et le fournisseur (y compris les établissements de sang et de tissu) doit contenir des dispositions claires concernant la transmission d'informations relatives aux matières premières de départ, et en particulier, sur les résultats des analyses effectuées par le fournisseur, sur la traçabilité des données, sur la transmission des informations de santé du donneur qui peuvent être disponibles après la livraison de la matière première de départ et qui peuvent avoir une incidence sur la qualité ou la sécurité de l'ATMP fabriqué au départ de cette matière première de départ.
- 7.28. Le risque de contamination des matières premières de départ tout au long de la chaîne d'approvisionnement doit être évalué, en accordant une attention particulière à la sécurité virale et microbienne, et pour l'encéphalopathie spongiforme transmissible (ci-après dénommée «EST», TSE en anglais). Le respect de la dernière version des lignes

directrices concernant la réduction du risque de transmission d'agents de l'encéphalopathie spongiforme animale par l'intermédiaire de médicaments à usage humain et vétérinaire est nécessaire..

7.29. Seules les matières premières de départ qui ont été libérées par la personne responsable du contrôle de la qualité peuvent être utilisées.

7.30. Lorsque les résultats pour le(s) analyse(s) requises en vue de la libération des matières premières de départ prennent beaucoup de temps (par exemple le test de stérilité), il peut être admis de transformer les matières premières de départ avant que les résultats de(s) analyse(s) ne soi(en)t disponible(s). Le risque d'utiliser d'une matière qui potentiellement ne devrait pas être utilisée et son impact potentiel sur d'autres lots doivent être clairement évalués et compris. Dans ce cas, le produit fini ne doit être libéré que si les résultats de ces analyses sont satisfaisants, à moins que des mesures appropriées d'atténuation des risques aient été mises en œuvre (*voir* aussi la section 11. 3. 2).

7.31. Les matières premières de départ dans la zone de stockage doivent être étiquetées de façon appropriées. Les étiquettes doivent porter au moins les informations suivantes:

- (i) Nom du produit et code interne de référence (le cas échéant);
- (ii) Numéro de lot donné lors de sa réception;
- (iii) Conditions de stockage;
- (iv) Statut du contenu (par exemple en quarantaine, au cours d'analyse, libéré, rejeté);
- (v) Date d'expiration ou date au-delà de laquelle une nouvelle analyse est requise.

7.32. Lorsque des systèmes de stockage entièrement informatisés sont utilisés, toutes les informations citées ci-dessus (point 7.18) ne doivent pas nécessairement être sous une forme lisible sur l'étiquette. L'utilisation de systèmes automatisés (par exemple, utilisation de code-barres) est admise.

Traitement des matières premières

7.33. La qualité des ATMPs est tributaire de la qualité des matières premières de départ. Les cellules et tissus d'origine humaine doivent être conformes aux exigences sur le don, l'obtention et le contrôle prévues par la directive 2004/23/CE ou - selon le cas - la directive 2002/98/CE. La fabrication/transformation ultérieure doit avoir lieu dans un environnement de BPF.

7.34. Toutefois, lorsque des étapes telles que le lavage ou la conservation sont nécessaires pour rendre les cellules/tissus disponibles, celles-ci peuvent également avoir lieu au sein de l'établissement de sang/établissement de tissu conformément aux dispositions de la directive 2004/23/CE ou - selon le cas - de la directive 2002/98/CE.

7.35. Dans des cas exceptionnels, il peut être acceptable que la fabrication d'un ATMP démarre

de cellules ou tissus déjà à disposition, dont certaines étapes initiales de fabrication/transformation ont été menées en dehors d'un environnement conforme aux BPF, à condition qu'il soit impossible de remplacer ce matériel par un matériel conforme aux BPF. L'utilisation de cellules qui ont été séparées/isolées et conservées en dehors d'un environnement BPF, dans le but de fabriquer un ATMP, doit rester exceptionnelle et elle n'est possible que si une analyse de risque est effectuée en vue d'identifier les exigences en matière d'analyses nécessaires pour assurer la qualité de la matière première de départ. La responsabilité globale de la qualité — ainsi que l'incidence associée à ce cas sur la sécurité et le profil d'efficacité du produit - incombe au fabricant de l'ATMP (et/ou, selon le cas, au sponsor ou au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché), même si les activités ont été sous-traitées. La libération de ces cellules/tissus destinés à être utilisés dans le procédé de fabrication doit être effectuée par la personne responsable du contrôle de la qualité après vérification de la qualité et de la sécurité de ceux-ci. En outre, les autorités compétentes doivent accepter la stratégie de contrôle dans le cadre de l'évaluation de la demande d'autorisation de mise sur le marché/autorisation d'essai clinique.

7.36. Dans le cas de vecteurs et de plasmides nus utilisés comme matières premières de départ pour la fabrication de médicaments de thérapie génique, les principes de bonnes pratiques de fabrication s'appliquent à partir du système de banque utilisé pour la fabrication du vecteur ou du plasmide utilisé pour le transfert de gènes.

Considérations supplémentaires pour les tissus et cellules xénogéniques:

7.37. L'utilisation de cellules/tissus xénogéniques dans la fabrication d'ATMP pose des risques supplémentaires de transmission de pathogènes, connus et inconnus, à l'être humain, ce compris les risques potentiels d'introduction de nouvelles maladies infectieuses. La sélection des animaux donneurs doit donc être strictement contrôlée. Les animaux sources/donneurs doivent être en bonne santé et être exempt de pathogènes spécifiés (SPF), et être élevés dans des conditions SPF, incluant la surveillance médicale. L'animal source/donneur doit avoir été élevé en captivité (installation close) spécifiquement prévue à cet effet. Dans la fabrication des ATMP, il n'est pas acceptable d'utiliser des cellules et des tissus xénogéniques d'animaux sauvages ou provenant d'abattoirs. Les cellules et les tissus d'animaux fondateurs de même ne doivent pas être utilisés.

7.38. Des mesures appropriées doivent être mises en œuvre afin d'identifier et de prévenir les incidents qui ont un impact négatif sur la santé de l'animal source/donneur ou qui sont susceptibles d'avoir un impact négatif sur l'installation close ou sur le statut SPF de l'animal source/donneur. Outre la mise en conformité par rapport à la réglementation EST, d'autres agents fortuits présentant un risque (les maladies zoonotiques, les maladies de l'animal source) doivent être contrôlés et enregistrés. Des conseils de spécialistes doivent être obtenus en établissant le programme de surveillance.

7.39. Les problèmes de santé survenant dans le troupeau doivent être investigués et l'intérêt

d'une utilisation continue des animaux ayant été en contact (dans la fabrication, comme sources de matières première de départ et des matières premières, dans le contrôle de la qualité et les tests d'innocuité) doit être évalué. Les décisions prises doivent être documentées. Une procédure de retraçage doit être en place, laquelle guide le processus de prise de décision quant à la pertinence de l'utilisation de la substance active biologique ou du médicament dans lequel les cellules/tissus de l'animal source ont été utilisés ou intégrés. Ce processus de prise de décision peut inclure la ré-analyse d'échantillons conservés d'une ancienne collection provenant du même animal donneur (le cas échéant) pour établir le dernier don négatif.

7.40. Le délai de rétractation des agents thérapeutiques utilisés pour traiter l'animal source/donneur doit être documenté et utilisé pour déterminer le retrait de ces animaux du programme pour des périodes définies.

8. Lot de semences et système de banque cellulaire

- 8.10. Il est recommandé que le système de banques de cellules/lots de semences primaire ou de travail (master/working cells bank/seed lots) soit utilisé pour des produits allogéniques qui ne nécessitent pas une correspondance entre le donneur et le patient. Toutefois, l'établissement de ces banques de cellules/lots de semences n'est pas obligatoire.
- 8.11. Lorsque des lots de semences et des banques de cellules, primaires ou de travail, sont utilisés, ils doivent être créés dans des conditions appropriées, incluant la conformité aux BPF présentés de ces lignes directrices. Cela doit inclure un environnement contrôlé de manière appropriée afin de protéger le lot de semences et la banque de cellules, et le personnel manipulant ceux-ci. Lors de la création du lot de semences et de la banque de cellules, aucun autre matériel vivant ou infectieux (*par ex.* virus, lignées cellulaires ou souches cellulaires) ne doit être manipulé simultanément dans la même zone.
- 8.12. Le nombre de générations (doublements, passages) doit être conforme aux spécifications figurant dans l'autorisation de mise sur le marché/autorisation d'essai clinique.
- 8.13. Pour les étapes précédant la création d'un lot de semences ou d'une banque de cellules, de la documentation doit être disponible pour assurer la traçabilité, reprenant les incidents relatifs aux composants utilisés pendant la phase de développement et pouvant avoir un impact sur la sécurité du produit (par exemple, les réactifs d'origine biologique) de l'approvisionnement initial et du développement génétique s'il y a lieu.
- 8.14. Toutefois, il est admis que des informations complètes peuvent ne pas être disponibles pour des lots de semences et des banques de cellules établies par le passé (*c'est-à-dire avant l'entrée en vigueur du règlement no 1394/2007*). L'utilisation de matières premières de départ provenant de ces lots de semences/banques de cellules ne peuvent être acceptés que dans des cas exceptionnels et à condition qu'il en existe une caractérisation approfondie pour compenser les informations manquantes. En outre, les autorités compétentes doivent accepter la stratégie dans le cadre de l'évaluation de la demande d'autorisation de mise sur le marché/demande d'autorisation d'essai clinique.
- 8.15. Le test d'innocuité et la caractérisation d'une banque de cellules sont importants pour la consistance de lots-à-lots et pour éviter une contamination par des agents imprévus. Les lots de semences et les banques de cellules doivent être stockés et utilisés de manière à réduire au minimum le risque de contamination (par exemple, stockés dans la phase vapeur de l'azote liquide et dans des conteneurs scellés) ou leur altération. Des mesures de contrôle pour le stockage de semences/cellules différentes dans une même zone ou dans un même équipement doivent permettre d'empêcher les mix-ups

et doivent prendre en compte la nature infectieuse des matières pour éviter toute contamination croisée.

- 8.16. Les conteneurs de stockage doivent être scellés, clairement étiquetés et conservés à une température appropriée. Un inventaire de stock doit être tenu. La température de stockage doit être surveillée de façon continue et les enregistrements conservés. En fonction de la criticité, des systèmes d'alarme doivent être pris en considération. Lorsqu'ils sont utilisés, le niveau d'azote liquide doit également faire l'objet d'un suivi. Les écarts par rapport aux limites fixées et les mesures correctives et préventives prises doivent être enregistrés.
- 8.17. Suite à la création des banques de cellules et des lots de semences virales et primaires, les procédures de quarantaine et de libération doivent être suivies. La preuve de la stabilité et de la récupération des semences et des banques doit être documentée et des enregistrements doivent être tenus afin de permettre une analyse de tendance. Dans le cas des médicaments de thérapie innovante (ATMP) expérimentaux, une approche progressive est acceptable. Ainsi, les données de stabilité préliminaires (*par exemple*, provenant des phases antérieures de développement ou des modèles cellulaires appropriés) doivent être disponibles avant que le produit ne soit utilisé dans un essai clinique, et les données de stabilité doivent être complétées avec des données réelles de terrain au fur et à mesure que l'essai clinique progresse.
- 8.18. Les conteneurs retirés de l'unité de cryoconservation, ne peuvent être remis en stock que si des enregistrements attestent du maintien approprié des conditions.
- 8.19. L'accès à des banques de cellules doit être limité au personnel habilité.

Stock de cellules

- 8.20. Les produits à base de cellules sont souvent produits à partir d'un stock de cellules obtenues à partir d'un nombre limité de passage. À la différence du système à deux niveaux, banques de cellules primaire et de travail, le nombre de campagne de production dans le cas d'un stock de cellule est limité par le nombre d'aliquotes obtenus après expansion et ne couvre pas l'ensemble du cycle de vie du produit. Les modifications dans les stocks de cellules (incluant l'introduction de cellules en provenance de nouveaux donneurs) doivent être discutées dans l'autorisation de mise sur le marché/autorisation d'essai clinique et les conditions s'y rapportant doivent être respectées.
- 8.21. Il est souhaitable de séparer les stocks et de conserver les différentes fractions de stocks à des endroits différents de manière à réduire au minimum les risques de perte totale. Les contrôles de ces différentes localisations doit fournir les garanties décrites dans les paragraphes précédents.
- 8.22. Lorsque les stocks de cellules sont utilisés, la manipulation, le stockage et la libération

de cellules doit se faire dans le respect des principes décrits ci-dessus pour les banques de cellules.

Stocks/banques de cellules, et stocks de souche virale établies en dehors des conditions de BPF avant l'entrée en vigueur du règlement no 1394/2007

- 8.23. La création de nouvelles banques/stocks de cellules de stocks de souche virale doit se faire conformément aux BPF. Dans des cas exceptionnels et justifiés, il pourrait être possible d'accepter l'utilisation de stocks de cellules/banques de cellules et stocks de souche virale qui ont été produites avant l'entrée en vigueur du règlement no 1394/2007 sans pleine conformité aux BPF. Dans de tels cas, une analyse des risques doit être effectuée pour identifier les exigences en matière d'analyses nécessaires pour assurer la qualité de la matière première de départ. Dans tous les cas, la responsabilité globale de la qualité — ainsi que l'incidence de celle-ci sur la sécurité et le profil d'efficacité du produit - incombe au fabricant d'ATMP et /ou - selon le cas - au sponsor ou au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.
- 8.24. L'utilisation de matières premières de départ à partir de stocks/banques de cellules et de stocks de souche virale produites avant l'entrée en vigueur du règlement no 1394/2007 en dehors des conditions de BPF doit être approuvée par les autorités compétentes dans le cadre de l'évaluation de la demande d'autorisation d'essai clinique ou d'une demande d'autorisation de mise sur le marché.

9. Production

9.1. Principes généraux

- 9.10. Les opérations de production, y compris le remplissage, emballage et -si applicable- la cryoconservation devraient suivre des procédures clairement définies visant à assurer la qualité du produit, et la cohérence de la production (adaptée au stade de développement du produit), ainsi qu'à se conformer aux exigences fixées par l'autorisation de fabrication et de mise sur le marché/autorisation d'essai clinique pertinente.
- 9.11. En cas de médicaments de thérapie innovante expérimentaux, la connaissance et la compréhension du produit peuvent être limitées, en particulier pour les premières phases cliniques (phases I et I/II). Il est dès lors reconnu que le procédé de fabrication (y compris les contrôles de qualité) peut devoir être adaptés lorsque la connaissance du procédé augmente. Dans les premières phases de développement, il est primordial de contrôler et documenter soigneusement le processus de fabrication. Il est attendu que le processus de fabrication et les contrôles qualité soient mieux définis au fur et à mesure que le développement progresse.
- 9.12. Les procédés de fabrication et leur stratégie de contrôle devraient être réexaminés

régulièrement, et devraient être améliorés, le cas échéant. D'autant que cela est particulièrement pertinent au cours des premières phases cliniques, il est également important d'examiner les mesures nécessaires pour réduire la variabilité du processus et améliorer la reproductibilité aux différents stades du cycle de vie du produit.

9.13. Chaque fois qu'une nouvelle formule de fabrication ou processus de fabrication est adopté, des mesures devraient être prises pour démontrer son adéquation. Les effets des changements dans la production et qui affectent la qualité du produit fini et la cohérence de la production (selon le stade de développement) devraient être envisagés avant leur implémentation. Toute modification de la formule de fabrication ou de la méthode de fabrication devrait être gérée conformément aux principes énoncés à la section 6.2.

9.14. Tout écart par rapport aux instructions ou procédures devrait être évité dans la mesure du possible. Si une déviation se produit, elle doit être approuvée par écrit par une personne responsable (après avoir évalué l'impact de celle-ci sur la qualité, l'innocuité et l'efficacité), avec l'implication de la personne qualifiée selon le besoin. Les écarts devraient faire l'objet d'une investigation en vue de déterminer la cause racine et de mettre en œuvre, le cas échéant, des mesures correctives et préventives.

9.2. Gestion des matières premières entrantes et des produits

9.15. Toute manipulation des matières et des produits (par exemple la réception et la quarantaine, l'échantillonnage, le stockage, l'étiquetage et l'emballage) doit se faire conformément aux instructions et procédures écrites et enregistrée si besoin. La stratégie de contrôle devrait être en adéquation avec les risques.

9.16. Toutes les matières entrantes doivent être vérifiées pour garantir que la réception correspond à la commande. Les exigences spécifiques relatives aux matières premières et matières de départ sont décrites à la section 7. Pour d'autres matières, la confiance à l'égard de documents fournis par des tiers (*par exemple*, le fournisseur) est acceptable, à condition que tous les risques soient dûment compris et que des mesures appropriées soient mises en place afin d'éliminer les risques ou de les réduire à un niveau acceptable (par exemple: qualification des fournisseurs). Le cas échéant, la vérification de l'identité et/ou des essais devraient être envisagés.

9.17. Les matières entrantes et les produits finis doivent être physiquement ou administrativement mis en quarantaine immédiatement après réception ou production, tant qu'ils n'ont pas été libérés pour utilisation ou distribution.

9.18. Les produits achetés en vrac ou intermédiaires devraient être libérés par la personne responsable du contrôle qualité avant de pouvoir être utilisés en production, après vérification de la conformité avec les spécifications correspondantes.

9.19. Tous les matières et produits devraient être conservés dans des conditions appropriées pour garantir la qualité et de manière à permettre la séparation des lots

et la rotation des stocks. Une attention particulière devrait être accordée à la mise en œuvre des mesures appropriées pour éviter les mélanges de produits autologues et autres produits dédiés (par exemple des produits destinés à des patients particuliers).

- 9.20. À tout moment pendant la production, toutes les matières, conteneurs pour vrac, équipements majeurs et, le cas échéant, les locaux utilisés doivent être étiquetés ou autrement identifiés, avec indication du produit ou du matériel manipulé, son dosage (le cas échéant) et le numéro du lot. Le cas échéant, cette indication doit également mentionner le stade de production.
- 9.21. Les étiquettes appliquées aux récipients, équipements ou installations devraient être claires et sans ambiguïté. Il est souvent utile, en plus de la mention sur l'étiquette, d'utiliser des couleurs pour indiquer le statut (par exemple, en quarantaine, accepté, rejeté, nettoyé). La compatibilité des étiquettes avec les conditions de stockage et de production (très faibles températures de stockage, bain-marie, par exemple) doit être vérifiée.
- 9.22. Les conteneurs doivent être nettoyés si nécessaire. Les dommages causés aux conteneurs et tout autre problème susceptible de nuire à la qualité d'une matière devraient faire l'objet d'une investigation, être enregistrés et notifiés à la personne responsable du contrôle qualité.

9.3. Utilités

9.3.1. Eau

- 9.23. L'eau utilisée dans la fabrication des ATMP doit être d'une qualité appropriée et des contrôles réguliers doivent être effectués pour vérifier l'absence de contamination (chimique et biologique et, le cas échéant, en endotoxines).
- 9.24. Il convient de veiller à la maintenance des circuits d'eau afin d'éviter tout risque de prolifération microbienne. Dans le cas d'eau pour injection générée sur le site, une attention particulière devrait être accordée à la prévention de la prolifération microbienne, par exemple par une circulation constante à une température supérieure à 70°C.
- 9.25. Les tuyauteries d'eau pour injection, d'eau purifiée et, le cas échéant, les autres circuits d'eau devraient être désinfectés conformément à des procédures écrites détaillant les limites d'action pour la contamination microbienne et les mesures à prendre. Après la désinfection chimique d'un circuit d'eau, une procédure de rinçage validée devrait être suivie pour garantir que l'agent de désinfection a été effectivement éliminé.
- 9.26. L'utilisation d'eau pour injection en conteneurs conforme à la Pharmacopée

Européenne¹⁵ supprime la nécessité de démontrer le caractère approprié de la qualité de l'eau pour injection telle que prévue dans les paragraphes précédents.

9.3.2. Gaz médicaux

9.27. Les gaz utilisés dans la production de médicaments de thérapie innovante doivent être de qualité appropriée.

9.28. Dans la mesure du possible, les gaz qui sont en contact direct avec le produit durant la production doivent être conformes à la Pharmacopée Européenne. L'utilisation de gaz de qualité technique devrait être étayée par une analyse de risque et leur qualité décrite dans l'autorisation d'essai clinique/ autorisation de mise sur le marché.

9.29. Les gaz utilisés en zone aseptique ou qui entrent en contact avec le produit devraient être distribués au travers de filtres stérilisant. L'intégrité des filtres des gaz critiques devrait être confirmée à intervalles appropriés qui doivent être scientifiquement justifiés. Pour les lots destinés à plus d'un patient, il est généralement attendu que les filtres des gaz critiques soient testés avant la libération des lots. L'azote liquide utilisé pour le stockage des cellules dans des conteneurs fermés ne doit pas être filtré.

9.3.3. Vapeur propre

9.30. L'eau utilisée dans la fabrication de la vapeur propre doit être d'une qualité appropriée. La vapeur utilisée pour la stérilisation devrait être de qualité appropriée et exempte d'additifs à un niveau susceptible de causer une contamination du produit ou de l'équipement.

9.4. Prévention des contaminations croisées en production

9.31. Avant que toute opération de fabrication ne commence, des mesures devraient être prises pour veiller à ce que la zone de travail et les équipements soient propres et exempts de toute matière première, de produits, de résidus ou de documents non requis pour la présente opération. Les inversions de matériel devraient être évitées ; des précautions particulières doivent être prises pour éviter le mélange de matières autologues ou d'autres matières spécifiques.

9.32. À tous les stades de la production, les produits et les matières doivent être protégés de toute contamination microbienne et autre (par ex. pyrogènes/endotoxines ainsi que des particules (particules de verre et autres particules visibles et sub-visibles)). Des mesures appropriées devraient également être mises en place pour protéger la préparation de solutions, tampons et autres compléments du risque de contamination (ou endéans la charge microbiologique acceptée dont le niveau est prévu dans l'autorisation de mise sur le marché/autorisation d'essai clinique).

9.33. Les risques de contamination croisée devraient être évalués au regard des caractéristiques du produit (par exemple, les caractéristiques biologiques des matières de départ, la possibilité de supporter des techniques de purification) et du processus

¹⁵Monographie de la pharmacopée européenne 0169.

de fabrication (par exemple, l'utilisation de procédés qui favorisent la croissance de contaminants microbiens étrangers). Si la stérilisation du produit fini n'est pas possible, il convient d'accorder une attention particulière aux étapes de fabrication présentant une exposition à l'environnement (par exemple remplissage).

9.34. Dans toutes les étapes de fabrication pouvant conduire à la formation d'aérosols non désirés (par ex. centrifugation, application d'un vide, homogénéisation, sonication), des mesures d'atténuation appropriées devraient être mises en œuvre pour éviter toute contamination croisée. Des précautions particulières doivent être prises lorsque l'on travaille avec du matériel infectieux.

9.35. Des mesures destinées à prévenir la contamination croisée adaptées aux risques identifiés devraient être mises en place. Les mesures pouvant être envisagées pour prévenir la contamination croisée comprennent, entre autres:

- (i) Des locaux séparés.
- (ii) Dédicacer toute la zone de production ou une zone de production confinée sur base d'une campagne (séparation dans le temps) suivie d'un nettoyage dont l'efficacité est validée.
- (iii) Utiliser des «systèmes fermés» pour la manipulation et le transfert des matières/produits d'un équipement à l'autre.
- (iv) Utiliser des sas et une cascade de pression pour confiner les contaminants potentiels dans l'air dans une zone déterminée.
- (v) Utiliser des technologies jetables à usage unique.
- (vi) Des procédures de nettoyage appropriées. La procédure de nettoyage (technique, nombre d'étapes de désinfection, etc.) devrait être adaptée aux caractéristiques spécifiques du produit et du processus de fabrication. Une évaluation des risques devrait être utilisée pour déterminer le nettoyage et/ou les procédures de décontamination nécessaires, y compris leur fréquence. Au minimum, il convient de prévoir un nettoyage et/ou une décontamination appropriée entre chaque lot. Le nettoyage et/ou les procédures de décontamination doivent être validés comme expliqué à la section 10.2.
- (vii) D'autres mesures techniques appropriées, telles que le fait de dédicacer certaines parties des équipements (par exemple les filtres) à un type donné de produit avec un profil de risque spécifique.
- (viii) D'autres mesures organisationnelles appropriées, par exemple en maintenant les vêtements de protection spécifiques à l'intérieur des zones où des produits à haut risque de contamination sont manipulés, en mettant en œuvre des mesures adéquates pour le traitement des déchets, de l'eau de rinçage contaminée, des vêtements souillés, ou en imposant des restrictions aux mouvements de

personnel.

- 9.36. La stratégie de contrôle est multidimensionnelle et devrait porter sur tous les risques potentiels, y compris donc des mesures au niveau des installations, de l'équipement et du personnel, des contrôles sur les matières de départ et les matières premières, la mise en œuvre de procédures efficaces de stérilisation et de désinfection, et des systèmes de surveillance adéquats. La totalité des mesures appliquées devrait garantir l'absence de contamination des produits fabriqués sur le site de production. Il convient de ne pas dépendre uniquement d'un processus terminal ou un essai sur le produit fini.
- 9.37. L'efficacité des mesures mises en œuvre doit être revue périodiquement selon les procédures établies. Cette évaluation devrait conduire à la mise en place d'actions correctives et préventives si besoin.
- 9.38. Les déversements accidentels, notamment des organismes vivants, doivent être traités rapidement et en toute sécurité. Des mesures de décontamination qualifiées devraient être disponibles en prenant en considération l'organisme utilisé en production, ainsi que les risques liés aux matériels biologiques.

9.5.Fabrication aseptique

9.5.1. Principes généraux

- 9.39. La majorité des médicaments de thérapie innovante ne peuvent pas être stérilisés en phase terminale. Dans ces cas, le procédé de fabrication doit être réalisé dans des conditions d'asepsie (c'est-à-dire dans des conditions empêchant la contamination microbienne). En particulier, cela implique que, pour toute activité de fabrication susceptible d'exposer le produit à des risques de contamination, les mesures suivantes devraient être appliquées :
- 9.40. (a) La fabrication doit avoir lieu dans des zones propres d'un niveau de propreté approprié en matière d'environnement. Il s'agit en particulier:
- 9.41. • production dans un système fermé, dans un isolateur, ou des isolateurs sous une pression positive: une zone propre environnante de grade D est acceptable.
- 9.42. Les isolateurs devraient être introduits qu'après validation appropriée. La validation devrait tenir compte de tous les facteurs critiques de la technologie d'un isolateur, par exemple la qualité de l'air à l'intérieur et à l'extérieur de l'isolateur, le régime de désinfection de l'isolateur, le processus de transfert et l'intégrité de l'isolateur.
- 9.43. Des contrôles devraient être effectués régulièrement et devraient inclure des tests d'étanchéité fréquents du système de gant/manche de l'isolateur. Le transfert de matériel à l'intérieur et en dehors de l'isolateur constitue l'une des plus grandes sources potentielles de contamination et

- des mesures de contrôle appropriées devraient être mises en place.
- 9.44. Lorsque des matières sont ajoutées ou retirées du système fermé sans une connexion aseptique (par exemple, utilisation de connecteurs stériles, utilisation de filtres), le système ne peut plus être considéré comme clos.
- 9.45. Dans des circonstances exceptionnelles et pour autant qu'elles soient dûment justifiées (par exemple la fabrication de l'ATMP a lieu dans le bloc opératoire et il n'est pas possible de déplacer la production vers une zone propre externe car le temps entre le don et l'administration du produit est très court et le patient est également dans la salle d'opération en attente d'administration de l'ATMP), des systèmes fermés peuvent être placés dans un environnement contrôlé mais non classifié. Les conditions de la salle d'opération où se déroule l'activité de fabrication doivent être adéquates et suffisantes pour garantir la qualité et la sécurité du produit. Il est souligné que ce n'est acceptable que dans des cas exceptionnels et que le produit ne devrait être exposé à aucun moment à l'environnement (par exemple, via des données d'essais d'étanchéité et de contrôle de pression de l'équipement). En outre, il y a lieu de démontrer que le bénéfice clinique pour le patient devrait compenser les risques liés à l'absence d'un environnement classifié.
- 9.46. Production dans un système ouvert: D'une manière générale, lorsque le produit est exposé à l'environnement de travail (par exemple, sous un flux laminaire), une zone propre critique de grade A avec un environnement immédiat de grade B, est requis pour la préparation et le remplissage aseptique.
- 9.47. En outre, les principes suivants s'appliquent:
- La préparation des solutions qui doivent être stérilisées par filtration durant le processus peut se faire dans une zone propre de grade C.
 - Pour le procédé de fabrication des vecteurs viraux, les considérations suivantes s'appliquent:
 - La phase d'expansion avant la filtration stérilisante peut être réalisée dans une zone propre critique de grade A avec un environnement immédiat de grade C.
 - La filtration stérilisante et le remplissage doivent être effectués dans une zone propre critique de grade A avec un environnement immédiat de grade B, sauf si un système fermé avec connecteurs stériles est utilisé.
- 9.48. Dans le cas des médicaments de thérapie innovante expérimentaux utilisés dans une phase clinique très précoce/validation de principe, des approches alternatives peuvent être possibles selon les conditions spécifiées à la section 2.3.4.
- 9.49. • L'utilisation de technologies telles que par exemple, le traitement à l'intérieur de kits jetables stériles, l'incubation en flacons fermés, en poches ou dans

des fermenteurs¹⁶ dans un environnement de grade C peut être acceptable si des mesures de contrôle adéquates sont mises en œuvre afin d'éviter tout risque de contamination croisée (par exemple, un contrôle approprié des matières, les flux de personnel et la propreté). Une attention particulière devrait être accordée si les matières sont ensuite déplacées vers une zone propre de grade supérieur.

9.50. (b) Le matériel, les équipements et autres articles qui sont introduits dans une zone propre ne devraient pas introduire de contamination. À cette fin, des stérilisateurs à double porte scellés dans un mur ou d'autres procédures efficaces (par exemple un sas H₂O₂) doivent être utilisés.

9.51. La stérilisation des articles et du matériel ailleurs est acceptable à condition que le procédé de stérilisation est validé et qu'il y a plusieurs emballages (si possible, en nombre égal — ou supérieur - au nombre d'étapes pour l'entrée en zone propre), et que ces articles entrent à travers un sas avec des mesures de désinfection de surface appropriées. À moins que les milieux de culture soient livrés prêts à l'emploi (c'est-à-dire déjà stérilisés par le fournisseur), il est recommandé que les milieux soient stérilisés *in situ*.

9.52. Lorsque la stérilisation d'articles, de matériel ou d'équipements n'est pas possible, un processus strictement contrôlé devrait être mis en place afin de réduire au minimum les risques (*par exemple* le traitement des biopsies avec des antibiotiques, la filtration stérilisante des matières premières, une désinfection appropriée du matériel). L'efficacité de la procédure devrait être vérifiée à intervalles appropriés.

9.53. (c) L'ajout de matières ou de cultures aux fermenteurs et autres récipients et l'échantillonnage doivent être effectués sous conditions étroitement surveillées de façon à éviter toute contamination. Il convient de veiller à ce que les récipients soient correctement connectés lors des additions et de l'échantillonnage. Les filtres stérilisants en ligne pour l'ajout en routine des gaz, des milieux, des tampons acides et basiques, des agents antimousse, etc. aux bioréacteurs doivent être utilisés dans la mesure du possible.

9.54. Les conditions de collecte des échantillons, des ajouts et des transferts de matières impliquant des vecteurs viraux compétents pour la réplication, ou du matériel issu de donneurs infectés doivent empêcher la libération de matériel viral ou infecté.

9.5.2. Validation du procédé aseptique

9.55. La validation des processus aseptiques devrait inclure un essai de simulation du procédé. L'essai de simulation du processus aseptique est la réalisation du procédé de fabrication en utilisant un milieu de culture stérile et/ou placebo (*par exemple*, milieux

¹⁶Si les flacons fermés, sacs, les fermenteurs permettent un isolement complet du produit à l'environnement, elles seraient considérées comme des systèmes fermés et les principes pertinents du système fermé s'appliqueraient.

de culture qui est démontré comme pouvant soutenir la croissance des bactéries) afin de contrôler si les procédures de fabrication sont appropriées pour éviter toute contamination pendant la production. Les résultats et les conclusions doivent être enregistrés. L'essai de simulation du procédé devrait suivre d'aussi près que possible le procédé de fabrication de routine et il devrait être réalisé dans les mêmes lieux où la production a lieu. La simulation du procédé devrait se concentrer sur toutes les opérations effectuées par des opérateurs impliquant des étapes du processus ouvertes. Toutes les interventions et les contraintes potentielles du processus (par exemple, travail de nuit) devraient être prises en compte.

- 9.56. Un modèle de simulation approprié (par exemple, utilisation d'outils alternatifs au kit de fabrication) peut être acceptable pour autant que cela est dûment justifié.
- 9.57. D'autres approches pourraient également être élaborées pour les étapes qui prennent beaucoup de temps. La simulation de délais réduits pour certaines activités (p. ex. centrifugation, incubation) devrait être justifiée par rapport aux risques. Dans certains cas, il peut également s'avérer acceptable de diviser le processus en différentes étapes clés qui sont simulées séparément, pour autant que les transitions entre chaque étape soient également évaluées. Lorsqu'un système fermé est utilisé pour la fabrication d'un ATMP, la simulation du procédé devrait être axée sur les étapes relatives aux connexions au système fermé.
- 9.58. Dans le cas de fabrication de différents types d'ATMP, il peut être considéré d'utiliser une approche matricielle et/ou d'encadrement des résultats. Dans le cadre d'une approche d'encadrement des résultats, seuls les échantillons situés aux extrêmes de certains facteurs de conception devraient subir une simulation complète du processus. Cette approche peut être acceptée si le traitement des différents produits est similaire (mêmes équipements et étapes de production). Dans le cadre d'une approche matricielle, il peut être possible de combiner des media-simulations pour différents ATMP partageant des étapes de production similaires, pour autant que le pire cas soit couvert par l'approche matricielle. L'utilisation d'une approche matricielle et d'encadrement des résultats conjointement devrait être dûment justifiée.
- 9.59. Les conteneurs remplis devrait être retournés afin de garantir que le milieu/placebo est en contact avec toutes les parties du conteneur/du système de fermeture et être incubés. La sélection de la durée et de la température d'incubation doit être justifiée et appropriée pour le processus simulé et le milieu/placebo sélectionné.
- 9.60. Tous les contaminants présents dans les conteneurs remplis doivent être identifiés. Les résultats devraient être évalués, en particulier en ce qui concerne la qualité globale du produit et l'adéquation du processus de production. L'objectif devrait être aucune croissance. La moindre croissance détectée devrait faire l'objet d'une investigation. Si la croissance détectée témoigne d'une défaillance systémique potentielle, l'impact

potentiel sur les lots fabriqués depuis le dernier test de média-simulation réussi devrait être évalué et des actions correctives et préventives adéquates devraient être prises.

- 9.61. L'essai de simulation du procédé pour soutenir la validation initiale devrait être réalisé trois fois de manière satisfaisante par processus de production.
- 9.62. Une simulation du procédé (un test) doit être répétée périodiquement afin de fournir une assurance permanente de la capacité du processus et du personnel à assurer la fabrication aseptique. La fréquence doit être déterminée sur la base d'une évaluation de risque, mais ne devrait généralement pas être inférieure à une fois tous les six mois (pour chaque processus de production).
- 9.63. Toutefois, dans le cas d'une production peu fréquente (*c'est-à-dire* si l'intervalle entre la production de deux lots est supérieure à six mois), il est acceptable que l'essai de simulation du procédé soit effectué juste avant la fabrication du lot suivant, pour autant que les résultats de l'essai de simulation du processus soient disponibles avant le début de la production. Néanmoins, en cas de longues périodes d'inactivité (*c'est-à-dire* de plus d'un an), la validation avant le redémarrage de la production doit se faire avec trois essais.
- 9.64. Lors de l'examen de la fréquence de l'essai de simulation, le fabricant est tenu de prendre également en compte la pertinence des essais de media-simulation pour la formation des opérateurs et leur aptitude à travailler dans un environnement aseptique (voir la section 3.2).
- 9.65. Une simulation du procédé devrait également être effectuée dans le cas de toute modification significative du processus (par exemple, modification du système de traitement d'air, des équipements, etc.). Dans ce cas, trois essais sont requis.

9.5.3. Stérilisation

- 9.66. Les procédés de stérilisation utilisés doivent être appropriés eu égard des caractéristiques spécifiques du produit. En particulier, lorsque la stérilisation des matières de départ (par exemple matrices chimiques) et des matières premières et excipients est nécessaire, il convient de veiller à ce que le processus de stérilisation utilisé (*par exemple*, la chaleur, l'irradiation, la filtration ou l'inactivation chimique) est efficace du point de vue de l'élimination des contaminants, tout en préservant l'activité des matières premières, matières de départ et excipients.
- 9.67. Le processus de stérilisation appliqué devrait être validé. Une attention particulière devrait être accordée lorsque la méthode de stérilisation n'est pas conforme à la Pharmacopée Européenne. Des orientations supplémentaires sur les méthodes de stérilisation figurent à l'annexe 1 de la Partie I des lignes directrices des bonnes pratiques de fabrication publiée dans le Volume 4 de l'Eudralex.

9.68. Les solutions ou liquides qui ne peuvent être stérilisés dans le récipient final doivent être filtrés à travers un filtre stérile dont la taille nominale des pores est de 0.22 microns (ou moins), ou ayant des propriétés de rétention des micro-organismes au moins équivalentes, dans un récipient préalablement stérilisé.

9.69. Le filtre ne doit pas avoir une incidence négative sur le produit (par exemple en éliminant des composants ou en libérant des substances dans celui-ci). L'intégrité du filtre stérilisant doit être vérifiée avant usage, lorsqu'il est soupçonné que le filtre peut avoir été endommagé par son traitement, et devrait également être confirmée par un test en ligne immédiatement après usage, par une méthode appropriée (*par exemple*, point bulle, débit de diffusion, intrusion d'eau ou maintien sous pression). Si l'intégrité du filtre ne peut pas être testée (par exemple, lots de petite taille), une autre approche peut être appliquée, laquelle devrait se fonder sur une évaluation des risques. Le même filtre ne devrait pas être utilisé pour différents lots. En outre, le même filtre ne devrait pas être utilisé pendant plus d'un jour de travail, à moins qu'une telle utilisation n'ait été validée.

9.6. Autres principes de fonctionnement

9.70. Les paramètres de qualité critiques (tels qu'identifiés dans l'autorisation de mise sur le marché/autorisation d'essai clinique) devraient faire l'objet d'un suivi à intervalles appropriés. Lorsque cela est techniquement possible, le suivi permanent des principaux paramètres du procédé est attendu (par exemple dans les bioréacteurs). Tous les écarts doivent être consignés et investigués, et les mesures prises devraient également être documentées.

9.71. Le cas échéant, les contrôles environnementaux (voir la section 4.3.3) doivent être effectués et consignés.

9.72. Lorsque des équipements de chromatographie sont utilisés, une stratégie de contrôle appropriée devrait être mise en œuvre pour les matrices, les colonnes et les équipements associés (selon les risques) lorsqu'ils sont utilisés en fabrication en mode campagne et dans des environnements multi-produits. La réutilisation d'une même matrice à différents stades du procédé est déconseillée. Cette réutilisation doit être étayée par des données de validation appropriées. Les critères d'acceptation, les conditions d'utilisation, les méthodes de régénération, la durée de vie, et les méthodes de désinfection ou de stérilisation des colonnes de chromatographie devraient être définis.

9.73. Lorsque des rayonnements ionisants sont utilisés dans la fabrication des ATMP, l'annexe 12 de la Partie I des lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication publiée dans le Volume 4 de l'Eudralex devrait être consultée pour de plus amples informations.

9.7. Conditionnement

- 9.74. La qualité du matériel de conditionnement primaire devrait être assurée eu égard des caractéristiques du produit et des conditions de stockage (par exemple, produits qui doivent être stockés à température extrêmement basse). Les spécifications prévues par l'autorisation de mise sur le marché ou l'autorisation d'essai clinique devraient être respectées.
- 9.75. Le niveau de la documentation relative à la démonstration du caractère approprié du matériel de conditionnement primaire devrait être adapté à la phase de développement. Pour la fabrication d'ATMP autorisés, la sélection, la qualification, l'approbation et le maintien des fournisseurs de matériel de conditionnement primaire doit être documentée.
- 9.76. Les médicaments de thérapie innovante devraient être convenablement conditionnés afin de préserver la qualité du produit pendant le stockage, la manipulation et le transport. Une attention particulière devrait être accordée à la fermeture des conteneurs de manière à garantir l'intégrité et la qualité du produit. Pour les ATMP autorisés, les procédures de fermeture devraient être validées et l'efficacité devrait être vérifiée à intervalles réguliers. Une validation avec du matériel de substitution est acceptable lorsque le matériel est rare.
- 9.77. Des contrôles devraient être effectués afin de garantir que tous lecteurs de code électroniques, compteurs d'étiquettes ou dispositifs semblables fonctionnent correctement. Les étiquettes devraient être compatibles avec les conditions de transport et de stockage (*par exemple* aux températures extrêmement basses).
- 9.78. Avant les opérations d'étiquetage des produits, la zone de travail et tout équipement utilisé doit être propre et exempte de tout produit, matériel ou document non requis pour la présente opération. Des précautions doivent être prises pour éviter les inversions de produits et pour protéger le produit contre le risque de contamination.

Exigences supplémentaires pour les médicaments de thérapie innovante expérimentaux

- 9.79. Le conditionnement et l'étiquetage des médicaments de thérapie innovante expérimentaux sont susceptibles d'être plus complexes et plus sujets à des erreurs qui sont également plus difficiles à détecter que pour les médicaments autorisés, notamment lorsque des produits mis en insu avec une apparence similaire sont utilisés. Par conséquent, des précautions particulières doivent être prises.
- 9.80. Lors du conditionnement des médicaments de thérapie innovante expérimentaux, il peut s'avérer nécessaire de manipuler des produits différents sur la même ligne de conditionnement en même temps. Le risque de mélange des produits doit être minimisé en utilisant des procédures appropriées et/ou des équipements spécialisés

et une formation du personnel adéquate.

- 9.81. L'étiquetage des médicaments de thérapie innovante expérimentaux devrait être conforme aux exigences du Règlement (UE) no 536/2014. S'il s'avère nécessaire de modifier la date d'expiration, une étiquette supplémentaire devrait être apposée sur les ATMP expérimentaux. Cette nouvelle étiquette devrait indiquer la nouvelle date d'expiration et répéter le numéro du lot. Elle peut être superposée à l'ancienne date de péremption, mais pas, pour des raisons de contrôle qualité, sur le numéro de lot original.
- 9.82. Les opérations de ré-étiquetage et de reconditionnement doivent être réalisées par du personnel dûment formé en application de modes opératoires normalisés et doivent être vérifiées par une deuxième personne.
- 9.83. Lorsque des produits sont mis en insu, le système de mise en insu devrait être décrit dans le dossier de spécification du médicament (PSF-Product Specification File) (voir la section 6.2). Dans le cas où le fabricant a délégué la responsabilité de la génération des codes de randomisation, le fabricant devrait permettre que l'information requise pour la levée de l'insu soit disponible pour le personnel responsable du site d'investigation avant que les médicaments expérimentaux soient fournis. Des précautions particulières doivent être prises pour éviter la levée de l'insu involontaire du fait de modifications d'aspect entre les différents lots de matériel de conditionnement.

9.8. Produits finis

- 9.84. En règle générale, les produits finis doivent être maintenus en quarantaine jusqu'à leur libération dans les conditions établies par le fabricant conformément aux termes de l'autorisation de mise sur le marché ou l'autorisation d'essai clinique. Il est admis, cependant, qu'en raison de la courte durée de conservation, une quarantaine physique ou administrative des ATMP peut ne pas toujours être possible. La libération des produits avant achèvement de tous les tests de contrôle qualité est décrite sous la section 11.3.2.
- 9.85. Les conteneurs remplis de produits à usage parentéral doivent être inspectés individuellement pour une contamination externe ou tout autre défaut. Lorsque le contrôle est effectué visuellement, elle doit se faire dans des conditions appropriées d'éclairage et d'arrière-plan.
- 9.86. Tout défaut constaté doit être enregistré et investigué. Les exigences énoncées à la section 14.1 sont également applicables en cas d'anomalies détectées à ce stade.
- 9.87. Les produits finis doivent être entreposés dans des conditions adéquates pour préserver la qualité du produit et pour prévenir les mélanges. Une attention particulière devrait être accordée à la mise en œuvre de mesures appropriées pour

empêcher les mélanges de produits autologues et autres produits dédiés (*c'est-à-dire* des produits destinés à des patients particuliers).

9.9. Matières rejetées, recouvrées et restituées

9.88. Les matières rejetées doivent être clairement marquées comme telles et entreposées séparément dans des zones d'accès restreint (*par exemple* verrouillées). Les matières de départ et les matières premières doivent soit être renvoyées au fournisseur ou, éliminées de l'environnement de production. Quelle que soit l'action prise, elle devrait être approuvée et enregistrée par du personnel autorisé.

9.89. Le retraitement de produits rejetés devrait être exceptionnel. Pour les ATMP autorisés, le retraitement n'est admissible que si cette possibilité est prévue dans l'autorisation de mise sur le marché. Dans le cas des médicaments de thérapie innovante expérimentaux, il convient que les autorités compétentes soient informées lorsque, à titre exceptionnel, il existe un retraitement.

9.90. En outre, l'utilisation des matières ayant fait l'objet d'un retraitement n'est possible que si la qualité du produit fini n'est pas affectée et que les spécifications sont respectées. La nécessité de procéder à un contrôle supplémentaire de tout produit fini qui a été retraité, ou dans lequel un produit retraité a été incorporé, devrait être évaluée par la personne responsable du contrôle qualité. Des enregistrements du retraitement devraient être conservés. La certification par la Personne Qualifiée est requise avant que le produit ne soit libéré.

9.91. Les produits retournés, qui ont quitté le contrôle du fabricant, doivent être marqués comme tels et être séparés de sorte qu'ils ne soient pas disponibles pour utilisation clinique ultérieure, sauf si leur qualité est satisfaisante sans aucun doute après avoir fait l'objet d'une évaluation critique par la personne responsable du contrôle qualité.

10. Qualification et validation

10.1. Qualification des locaux et des équipements

10.1.1. Principes généraux

10.10. Les locaux et le matériel utilisés dans la fabrication des ATMP devraient être qualifiés. Via la qualification des locaux et des équipements, il est établi que les locaux et les équipements sont appropriés pour les opérations prévues.

10.11. Les décisions sur la portée et l'étendue de la qualification devraient être fondées sur une évaluation des risques, qui devrait être documentée. Les éléments suivants doivent être pris en compte lors de la définition de la stratégie de qualification des locaux et des équipements :

10.12. (a) Les zones propres doivent être qualifiées conformément à la norme ISO 14644-1 et requalifiées à des intervalles appropriés conformément à la norme ISO 14644-2. En particulier, des essais de classification périodique (conformément à la norme ISO 14664-1) sont attendus chaque année, mais la fréquence peut être étendue sur base d'une évaluation des risques, l'étendue du système de contrôle et des données qui sont toujours en accord avec les limites d'acceptation ou niveaux définis dans le plan de surveillance.

10.13. (b) En cas d'utilisation de systèmes informatisés, leur validation devrait être proportionnée à leur impact sur la qualité du produit.¹⁷ Pour les systèmes informatiques soutenant des processus critiques, il convient de prévoir des dispositions visant à assurer une continuité dans le cas d'une défaillance du système (*par exemple*, un système manuel ou alternatif).

10.14. (c) Pour les médicaments de thérapie innovante expérimentaux, il est attendu qu'au moins l'adéquation du système de ventilation (conformément à la norme ISO 14644-1 et ISO 14664-2) et l'adéquation des locaux à maîtriser convenablement le risque de contamination en particules viables et non viables soient vérifiées. Tout autre aspect des locaux qui est essentiel eu égard des risques spécifiques du procédé de fabrication envisagé doit être qualifié (par exemple les mesures de confinement lorsque des vecteurs viraux compétents pour la réplication sont utilisés). Les équipements critiques doivent être qualifiés également.

10.15. Avant de commencer la fabrication d'un nouveau type d'ATMP dans des locaux qui ont déjà été qualifiés, le fabricant doit évaluer s'il existe une nécessité de requalification vu les risques spécifiques et les caractéristiques du nouveau processus de fabrication/produit. Par exemple, si les locaux ont été qualifiés pour un processus de fabrication ouvert et un système fermé est introduit, il peut être supposé que la

¹⁷Principes applicables à la validation des équipements informatiques sont définies à l'annexe 11 de la Partie I des lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication publiés dans le Volume 4 d'Eudralex.

qualification (existante) des locaux couvre un scénario pire cas et, par conséquent, aucune requalification n'est nécessaire. En revanche, lorsque les locaux ont été qualifiés pour un procédé de fabrication simple et un processus plus complexe est introduit qui peut, par exemple, exiger un niveau supplémentaire de confinement, une requalification est requise. De même, s'il s'agit d'un changement significatif dans l'agencement des locaux, il conviendrait d'évaluer si la requalification est requise.

10.16. Les installations et équipements doivent être réévalués à intervalles appropriés pour confirmer qu'ils restent adéquats pour les opérations prévues.

10.1.2. Étapes du processus de qualification

La définition du cahier des charges de l'utilisateur (URS)

10.17. Le fabricant, ou- selon ce qui convient - le promoteur ou le titulaire de l'autorisation doivent définir les spécifications pour les locaux et les équipements. Le cahier des charges de l'utilisateur doit permettre de s'assurer que les attributs qualité critiques du produit et les risques identifiés liés aux procédés de fabrication soient adressés de manière appropriée (par exemple, des mesures visant à éviter la contamination croisée dans une installation multi-produit). Le caractère approprié des matériaux des parties de l'équipement qui sont en contact avec le produit devrait être également évalué dans le cadre du cahier des charges de l'utilisateur.

Qualification de la conception (DQ):

10.18. La conformité des URS aux exigences des BPF doit être démontrée et documentée.

Vérification de la conformité aux exigences du cahier des charges de l'utilisateur:

10.19. Le fabricant ou- selon ce qui convient - le promoteur ou le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché devrait vérifier que les locaux et équipements sont conformes aux spécifications des utilisateurs et sont conformes aux exigences des BPF. En général, cela implique les étapes suivantes:

10.20. (a) *Qualification de l'installation (IQ)* : Au minimum, il doit être vérifié que:

- (i) les composants, les équipements, les tuyauteries et autres installations ont été installés conformément aux spécifications de l'utilisateur,
- (ii) des instructions d'utilisation et de maintenance sont fournies (selon le cas), et
- (iii) les instruments sont calibrés de manière appropriée et – si applicable – les alarmes associées sont fonctionnelles.

10.21. (b) *Qualification opérationnelle (OQ)*: Le caractère adéquat des locaux et des

équipements à opérer comme prévu (notamment sous des conditions « les plus défavorables») devrait être testé.

- 10.22. (c) *Qualification de performance (PQ)*: Le caractère adéquat des locaux et des équipements à fonctionner systématiquement conformément aux exigences du procédé de fabrication envisagé (en supposant que les conditions les plus défavorables sont appliquées) devrait être testé. Un essai avec du matériel ou des produits de substitution est acceptable.
- 10.23. Toutes les déviations recensées devraient être abordées avant de passer à la prochaine étape de qualification. Toutefois, il est admis que, dans certains cas, il peut être approprié d'effectuer simultanément les qualifications IQ, OQ et PQ. Il est également acceptable d'exécuter la validation du procédé concurremment avec le PQ.
- 10.24. Lorsque la fonctionnalité de l'équipement n'est pas remise en cause par le transport et l'installation, la révision de la documentation et certains tests pourraient être effectués sur le site du fournisseur (au moyen de test d'acceptation en usine par exemple), sans qu'il soit nécessaire de répéter les éléments pertinents des IQ/OQ sur le site du fabricant.
- 10.25. De même, lors de la validation des plusieurs pièces d'équipements identiques, il est acceptable pour le fabricant d'établir une stratégie d'essais appropriée sur la base d'une évaluation des risques.

Documentation:

- 10.26. Un rapport devrait être rédigé faisant la synthèse des résultats et des conclusions. Lorsque la documentation de la qualification est fournie par un tiers (par exemple, vendeur, installateurs), le fabricant d'ATMP ou -selon le cas- le promoteur ou le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché devrait évaluer si la documentation fournie est suffisante, ou si des essais supplémentaires devraient être effectués sur le site pour attester la pertinence de l'équipement (par exemple lorsque des lacunes existent vu le procédé de fabrication, dans le cas où l'équipement doit être utilisé autrement que comme prévu par le fabricant de l'équipement, *etc.*)
- 10.27. Lorsque la qualification des locaux / équipements est sous-traitée à un tiers, les principes énoncés à la section 13 s'appliquent également.

10.2. Validation de nettoyage

- 10.28. Les procédures appliquées pour le nettoyage des outils et des parties d'équipements réutilisables qui entrent en contact avec le produit devraient être validées.
- 10.29. La validation de nettoyage est une évidence documentée pour attester que la procédure de nettoyage élimine efficacement et de façon reproductible les contaminants, les résidus de produit précédent, et agents nettoyeurs en-dessous d'un seuil prédéfini. Il peut y avoir plus d'une manière d'effectuer la validation de nettoyage.

L'objectif est de démontrer que le processus de nettoyage satisfait toujours aux critères d'acceptation prédéfinis. Le risque de contamination microbienne et en endotoxines devrait être dûment évalué.

10.30. Les considérations suivantes s'appliquent lors de la conception de la stratégie de validation de nettoyage:

- Les facteurs qui influencent l'efficacité du processus de nettoyage (par exemple, les opérateurs, les temps de rinçage, les équipements de nettoyage et les quantités d'agent nettoyant utilisé) doivent être identifiés. Si des facteurs variables ont été recensés, la situation pire cas devrait être utilisée comme base pour les études de validation de nettoyage.
- L'influence de l'intervalle de temps entre la fabrication et le nettoyage, et entre le nettoyage et l'utilisation doit être prise en compte pour définir la durée maximale de l'état sale et de l'état propre dans la procédure de nettoyage.
- Lorsque cela se justifie en raison de la rareté des matières de départ, des agents de simulation peuvent être utilisés.

10.31. Les procédures de nettoyage pour les ATMP étroitement liés n'ont pas besoin d'être validées individuellement. Une seule étude de validation qui considère le scénario le plus pessimiste est acceptable.

10.32. La validation de nettoyage devrait être décrite dans un document, qui devrait couvrir:

- (i) *Procédure de nettoyage détaillée pour chaque équipement:* Des approches de regroupement¹⁸ sont acceptables si dûment justifiées (par exemple, nettoyage des cuves d'une même conception mais avec une capacité différente). Lorsque des types d'équipements similaires sont regroupés, une justification de l'équipement spécifique retenu pour la validation de nettoyage est attendue. Le choix de l'équipement doit être représentatif du scénario le plus défavorable (par exemple, la cuve de plus grande capacité).
- (ii) *Procédures d'échantillonnage:* L'échantillonnage peut avoir lieu par écouvillonnage et/ou rinçage ou par d'autres moyens en fonction de l'équipement de production. Le matériel et la méthode d'échantillonnage ne devrait pas influencer le résultat. Pour les écouvillons, l'échantillonnage doit être réalisé aux endroits jugés comme «pire cas». La récupération doit être démontrée comme possible pour toutes les pièces d'équipement en contact avec le produit échantillonnées avec toutes les méthodes d'échantillonnage utilisées.

¹⁹ La conception suppose que la validation des niveaux intermédiaires est représentée par la validation des extrêmes.

- (iii) *Les méthodes d'analyse validées à appliquer.*
- (iv) *Les critères d'acceptation, y compris la justification scientifique pour la fixation des limites spécifiques.*

10.33. La procédure de nettoyage doit être effectuée un nombre suffisant de fois basé sur une évaluation du risque et doit remplir les critères d'acceptation afin de démontrer que la méthode de nettoyage est validée (en général trois lots consécutifs au minimum). La validation de nettoyage peut être réduite ou non exigée si uniquement du matériel jetable est utilisé dans le processus de fabrication.

10.34. Un contrôle visuel de propreté est une partie importante des critères d'acceptation pour la validation de nettoyage. Toutefois, il n'est généralement pas acceptable d'utiliser ce critère à lui seul. La répétition du nettoyage et la réalisation de nouveaux essais jusqu'à obtention de résultats acceptables pour les résidus n'est pas considérée comme une méthode acceptable non plus.

Approche pour les médicaments de thérapie innovante expérimentaux

10.35. Pour les médicaments de thérapie innovante expérimentaux, une vérification du nettoyage est acceptable. Dans de tels cas, les données de vérification devraient être suffisantes afin de soutenir une conclusion que l'équipement est propre et disponible pour une utilisation ultérieure.

10.3. Validation des procédés

10.36. La validation du procédé est la preuve documentée que le procédé de fabrication peut toujours aboutir à un résultat compris dans des paramètres spécifiques. Même s'il est admis qu'un certain degré de variabilité du produit fini est inhérent aux ATMP en raison des caractéristiques de la matière de départ, l'objectif de la validation du procédé pour les ATMP est de démontrer que les caractéristiques du produit fini se situent dans une gamme donnée (dans le respect des termes de l'autorisation de mise sur le marché).

10.37. La stratégie de validation du procédé devrait être décrite dans un document («protocole de validation»). Le protocole devrait définir (et justifier le cas échéant) les paramètres de procédé critiques, les attributs qualité critiques et les critères d'acceptation associés sur base des données de développement ou des connaissances documentées du procédé. L'approche retenue doit être justifiée. Le cas échéant, le protocole devrait identifier d'autres attributs et paramètres (non critiques) qui devraient faire l'objet d'une investigation ou d'une surveillance durant l'activité de validation, et les motifs de leur prise en compte.

10.38. Les informations suivantes doivent également être spécifiées dans le protocole:

- (i) La liste des équipements/installations à utiliser (y compris les équipements de mesure/contrôle/enregistrement) ainsi que leur statut de calibration.

- (ii) La liste des méthodes analytiques et la façon dont elles doivent être validées, en tant que de besoin.
- (iii) Les contrôles en cours de fabrication proposés avec les critères d'acceptation et le (s) motif (s) de sélection de chacun de ces contrôles en cours de production.
- (iv) S'il y a lieu, les essais supplémentaires devant être menés avec les critères d'acceptation.
- (v) Le plan d'échantillonnage et le raisonnement qui le sous-tend.
- (vi) Les méthodes pour l'enregistrement et l'évaluation des résultats.
- (vii) Le processus de libération et certification des lots (le cas échéant).
- (viii) Les spécifications du produit fini (telles que prévues dans l'autorisation de mise sur le marché).

10.39. Il est généralement admis que, au minimum, trois lots consécutifs fabriqués dans les conditions de routine constituent une validation du procédé. Un nombre de lots différent pourrait être justifié en tenant compte du fait que des méthodes de fabrication standardisées sont utilisées, si des produits ou des procédés similaires sont déjà utilisés sur le site, la variabilité de la matière de départ (usage autologue/allogénique), l'indication clinique (maladies rares: seuls quelques lots seront produits).

10.40. La disponibilité limitée des cellules/tissus qui est typique de la plupart des ATMP nécessite la mise au point d'approches pragmatiques. L'approche pour la validation du procédé devrait prendre en compte les quantités de tissus/cellules disponibles et devrait mettre l'accent pour obtenir le maximum d'expérience sur le procédé lors de chaque lot produit. Une validation du procédé réduite devrait, dans la mesure du possible, être compensée par des essais en cours de fabrication supplémentaires pour démontrer la cohérence de la production:

Validation avec des matières de substitution

10.41. L'utilisation de matières de substitution peut être acceptable lorsqu'il y a pénurie de matières de départ (par exemple, ATMP autologue, ATMP allogénique destiné à un patient spécifique, ATMP allogénique où il n'y a pas d'expansion des cellules en une banque cellulaire). La représentativité des matières premières de substitution devrait être évaluée, y compris –par exemple- l'âge du donneur, l'utilisation de matériel issu de donneurs sains, la source anatomique (par ex. fémur *versus* crête iliaque) ou d'autres caractéristiques différentes (par exemple, utilisation de types cellulaires représentatifs ou utilisation de cellules à un nombre de passages plus élevé que celui prévu dans les spécifications du produit).

10.42. Dans la mesure du possible, il convient d'envisager de compléter le recours à des matières de substitution avec des échantillons provenant de la matière de départ réelle

pour les aspects essentiels du procédé de fabrication. Par exemple, dans le cas d'un ATMP basé sur une modification des cellules autologue en vue de traiter un trouble génétique, la validation du procédé utilisant les cellules autologues (atteintes par l'affection) peut être limitée aux parties du procédé qui se concentrent sur la modification génétique elle-même. D'autres aspects pourraient être validés à l'aide d'un type cellulaire de substitution représentatif.

Les approches de validation concurrente

10.43. En raison de la disponibilité restreinte des matières de départ et/ou lorsqu'il existe un rapport bénéfice/risque pour le patient, une validation concurrente peut être acceptable. La décision de procéder à une validation concurrente devrait être justifiée et un protocole doit être défini. Des examens réguliers de données provenant de la fabrication de lots devraient ensuite être utilisés pour confirmer que le procédé de fabrication est en mesure d'assurer que les spécifications figurant dans l'autorisation de mise sur le marché sont respectées.

10.44. Lorsqu'une approche de validation concurrente a été adoptée, il devrait y avoir suffisamment de données pour étayer la conclusion que le lot satisfait aux critères définis. Les résultats et conclusions devraient être formellement documentés et à la disposition du QP préalablement à la certification du lot.

Stratégie de validation pour des produits étroitement liés

10.45. Lorsque la même plateforme est utilisée pour la fabrication d'un certain nombre de produits étroitement liés (par exemple, cellules génétiquement modifiées où les vecteurs viraux sont fabriqués selon le même procédé de fabrication), l'ampleur du travail de validation pour tout nouveau produit devrait s'appuyer sur une évaluation des risques documentée et justifiée du procédé. Cela devrait prendre en compte l'étendue de la connaissance actuelle du processus, y compris les travaux de validation du procédé appropriés existants, pour chaque étape importante du procédé. Ainsi, dans la mesure où les autres étapes de fabrication restent les mêmes, il peut être possible de limiter la validation aux étapes qui sont nouvelles pour le procédé.

Médicaments de thérapie innovante expérimentaux

10.46. Il n'est pas attendu que le procédé de fabrication des médicaments de thérapie innovante expérimentaux soit validé mais des mesures de suivi et de contrôle appropriées devraient être mises en œuvre afin de garantir le respect des exigences de l'autorisation d'essai clinique. En outre, il est prévu que les procédés aseptiques (et, le cas échéant, les procédés de stérilisation) aient été validés.

10.47. Des données de validation et d'évaluation du procédé devraient être collectées tout au long du développement. Il est à noter que pour l'essai clinique à utiliser à l'appui d'une demande d'autorisation de mise sur le marché, il est important de démontrer

que le procédé de fabrication de l'ATMP expérimental assure une production consistante.

10.4. Validation des méthodes d'essai

10.48. La validation des méthodes analytiques est destinée à garantir l'adéquation des méthodes d'analyse avec l'objectif prévu. Les procédures d'analyse, qui sont décrites dans la Pharmacopée Européenne, la pharmacopée d'un État Membre, ou qui sont liées à la monographie d'un produit spécifique, et qui sont effectuées conformément à la monographie, sont normalement considérées comme validées. Dans ce cas, l'adéquation du test validé pour l'objectif visé doit être vérifiée.

10.49. Toutes les méthodes d'analyse doivent être validées au stade de la demande d'autorisation de mise sur le marché.

Médicaments de thérapie innovante expérimentaux

10.50. Au cours du développement clinique, une approche progressive peut être appliquée:

- Premiers essais cliniques chez l'homme et exploratoires: Les essais de stérilité et microbiologiques doivent être validés. En outre, d'autres tests qui visent à garantir la sécurité du patient devraient aussi être validés (par exemple lorsque des vecteurs rétroviraux sont utilisés, les méthodes analytiques pour les essais de rétrovirus compétents pour la réplication devraient être validés).
- Tout au long du développement clinique, le caractère approprié des méthodes analytiques utilisées pour mesurer les attributs qualité critiques (par exemple l'inactivation/élimination des virus et/ou d'autres impuretés d'origine biologique) devrait être établi mais une validation complète n'est pas nécessaire. Les essais d'activité devraient être validés avant les études cliniques pivot.
- Essais cliniques pivots : La validation de méthodes analytiques pour la libération des lots et les essais de stabilité est attendue.

10.5. La validation des conditions de transport

10.51. Les conditions de transport peuvent avoir un impact crucial sur la qualité des ATMP. Les conditions de transport devraient être définies par écrit.

10.52. L'adéquation des conditions de transport définies (par exemple, température, le type de conteneur, *etc.*) doit être démontrée.

10.53. La conformité avec les conditions de transport définies ne relève pas de la responsabilité du fabricant (sauf si cette responsabilité est assumée par le biais du contrat). Cette conformité est en dehors du champ d'application de BPF.

11. La Personne Qualifiée et la libération des lots

11.1. Principes généraux

11.10. Chaque site de fabrication d'ATMP dans l'EEE doit disposer d'au moins une Personne Qualifiée («QP »).¹⁹ Il n'est pas exclu que deux ou plusieurs sites puissent avoir la même personne qualifiée, pour autant que cela ne nuise pas à la capacité de la personne qualifiée à proposer ses services à chacun des sites en mode continu.

11.11. Sans préjudice de la section 11.5, les lots de médicaments de thérapie innovante ne devraient être libérés pour la vente, la mise sur le marché, ou aux fins d'une utilisation dans un essai clinique qu'après certification par une personne qualifiée. Jusqu'à la libération d'un lot, il doit rester sur le site de fabrication ou être expédié sous quarantaine vers un autre site autorisé. Des mesures de prévention pour garantir que les lots non certifiés ne soient pas libérés devraient être mises en place. Ces garanties peuvent être de nature physique (via l'utilisation de la ségrégation et de l'étiquetage) ou électronique (via l'utilisation de systèmes informatisés). Lorsque des lots non certifiés sont déplacés d'un site autorisé à l'autre, les mesures de prévention pour empêcher la libération prématurée devraient être maintenues.

11.2. La Personne Qualifiée

11.12. Outre les exigences en matière de qualification prévues à l'article 49 de la directive 2001/83, les QP responsables des ATMP devraient avoir la formation et l'expérience en rapport avec les caractéristiques spécifiques de ces produits, y compris la biologie cellulaire et tissulaire, les techniques biotechnologiques, la manipulation des cellules, les essais de caractérisation et d'activité. Les QP devraient avoir une connaissance approfondie du type d'ATMP et des étapes de fabrication pour lesquels ils sont responsables.

11.13. La responsabilité principale de la Personne Qualifiée consiste à vérifier et certifier que chaque lot produit dans l'UE a été fabriqué et contrôlé conformément à :

- (i) les exigences de l'autorisation de mise sur le marché/autorisation d'essai clinique,
- (ii) les réglementations pertinentes régissant la fabrication des médicaments, y compris les bonnes pratiques de fabrication, et
- (iii) les spécifications du produit concerné dans le pays de destination (dans le cas des exportations).

11.14. Les QP devraient avoir accès à :

- (i) les données nécessaires concernant l'autorisation de mise sur le

¹⁹

L'article 48, paragraphe 1, de la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain (JO L311 du 28.11.2001, p. 67). Voir également l'article 61, paragraphe 2, point b), du règlement (UE) no 536/2014.

marché/autorisation d'essai clinique afin d'évaluer si les exigences applicables ont été respectées, et

- (ii) les données pertinentes sur l'ensemble du processus de fabrication de l'ATMP, y compris les activités d'importation le cas échéant.

ATMP importés

- 11.15. Dans le cas d'importations en provenance de pays tiers de médicaments de thérapie innovante expérimentaux, le QP doit veiller à ce que la qualité du lot est conforme aux termes de l'autorisation d'essai clinique (y compris le respect des termes du dossier de spécification du médicament - PSF) et qu'il a été fabriqué selon des normes de qualité au moins équivalentes à celles appliquées dans l'UE en matière de BPF.²⁰
- 11.16. Dans le cas d'importations d'ATMP autorisés en provenance de pays tiers, la personne qualifiée doivent veiller à ce que la qualité du lot est conforme aux termes de l'autorisation de mise sur le marché, y compris au moyen d'une analyse quantitative et qualitative complète de la ou des substances actives ainsi que tous les autres contrôles nécessaires.²¹ Toutefois, il est admis que, pour les médicaments de thérapie innovante, il n'est pas toujours possible de séparer la substance active du produit fini. La stratégie de recontrôle devrait être conforme aux termes de l'autorisation de mise sur le marché.
- 11.17. En outre, il peut être justifié de s'appuyer sur des essais réalisés dans les pays tiers dans les cas où la quantité limitée de matière disponible (par exemple les produits autologues) ou la courte durée de conservation empêche le double contrôle libératoire. Dans ce cas, les essais dans le pays tiers concerné devraient être conduits dans des installations certifiées GMP (dans le cas des ATMP autorisés) ou dans des conditions GMP équivalentes à celles qui s'appliquent au sein de l'UE (dans le cas de médicaments de thérapie innovante expérimentaux).
- 11.18. Lorsque le QP souhaite s'appuyer sur les essais d'échantillons prélevés dans un pays tiers, les conditions de transport et de stockage doivent être adéquates, de manière à garantir que les échantillons prélevés dans le pays tiers sont toujours représentatifs du lot.
- 11.19. Dans tous les cas, les conditions de stockage et de transport doivent être vérifiées avant de certifier les lots ; ces conditions doivent être conformes aux termes de l'autorisation de mise sur le marché/autorisation d'essais cliniques.

²⁰ Article 62 et 63 (3) du règlement (UE) no 536/2014.

²¹ L'article 51, paragraphe 1, point b), de la directive 2001/83/CE.

Prise en compte des évaluations des BPF réalisées par les tierces parties, telles que les audits

- 11.20. Dans certains cas, la personne qualifiée peut s'appuyer sur des audits réalisés par des tiers et attestant le respect des BPF en général des sites intervenant dans la fabrication du produit. Dans ces cas, il convient de prévoir une délimitation claire des responsabilités et les exigences générales de la section 13 s'appliquent également.
- 11.21. La personne qualifiée doit avoir accès à toute la documentation qui facilite l'examen des résultats d'audit et la confiance en la poursuite des activités externalisées.

Implication de plusieurs QP

- 11.22. Le QP qui procède à la certification du lot de produit fini peut assumer l'entière responsabilité pour toutes les étapes de la fabrication du lot, ou cette responsabilité peut être partagée avec d'autres QP qui ont confirmé la conformité d'étapes spécifiques de la fabrication et du contrôle d'un lot.
- 11.23. Si un site est seulement responsable d'une partie des opérations de fabrication, la personne qualifiée de ce site doit (au minimum) confirmer que les opérations effectuées par le site ont été réalisées conformément aux BPF et aux termes du contrat écrit précisant les opérations pour lesquelles le site est responsable.
- 11.24. Lorsque plus d'une personne qualifiée est impliquée dans l'évaluation d'un lot, la répartition des responsabilités entre les QP en ce qui concerne la conformité du lot (y compris des précisions sur la responsabilité de l'évaluation de toute déviation) devrait être clairement énoncée par écrit.
- 11.25. Les personnes qualifiées doivent avoir accès à toute la documentation pertinente pour la tâche pour laquelle ils prennent la responsabilité.

11.3. La libération des lots

11.3.1. Le processus de libération des lots

- 11.26. Le processus de libération des lots comprend les étapes suivantes:
- 11.27. (a) Vérifier que la fabrication et l'essai du lot ont été effectués en conformité avec les requis applicables, y compris ce qui suit:
- (i) toutes les étapes de fabrication (y compris les contrôles et essais) ont été effectuées en conformité avec l'autorisation de mise sur le marché/autorisation d'essai clinique,
 - (ii) les spécifications des matières premières, des matières de départ (y compris les matrices ou les dispositifs qui sont une composante de l'ATMP) et du matériel de conditionnement sont conformes aux termes de l'autorisation de mise sur le marché/autorisation d'essai clinique,
 - (iii) dans le cas des produits autologues (ou scénario donneur compatible), la

concordance entre l'origine de la matière de départ et le bénéficiaire a été vérifiée (l'information sur l'origine des cellules/tissus doit être vérifiée),

- (iv) les excipients utilisés dans la fabrication du produit fini sont de qualité appropriée et ont été fabriqués dans des conditions adéquates,
- (v) pour les ATMP combinés, le(s) dispositif(s) médical(aux) utilisé(s) respectent les exigences générales applicables en matière de sécurité et de performances prévues par la législation de l'UE relative aux dispositifs médicaux, et sont appropriés pour l'utilisation dans les ATMP combinés,
- (vi) s'il y a lieu, la sécurité virale et microbienne et le statut EST (encéphalopathie spongiforme animale transmissible) de toutes les matières utilisées dans la fabrication des lots est conforme aux termes de l'autorisation de mise sur le marché/autorisation d'essai clinique,
- (vii) tous les contrôles en cours de fabrication requis et les contrôles (y compris la surveillance de l'environnement) ont été faits et des enregistrements appropriés existent,
- (viii) les données d'essais de contrôle de qualité du produit fini satisfont aux spécifications pertinentes,
- (ix) les données du programme de suivi de la stabilité permettent de soutenir la certification,
- (x) l'impact de toute déviation par rapport à la fabrication ou l'essai du produit a été évalué et les contrôles et essais supplémentaires éventuels sont complets,
- (xi) toutes les investigations relatives au lot certifié ont été clôturées et soutiennent la certification du lot,
- (xii) le programme d'auto-inspection est actif,
- (xiii) il existe des arrangements appropriés pour le stockage et le transport, et
- (xiv) la présence des dispositifs de sécurité visés à l'article 54 de la directive 2001/83/CE ont été vérifiées, le cas échéant.²²

11.28. Tandis que le QP a la responsabilité de veiller à ce que les vérifications ci-dessus sont effectués, ces tâches peuvent être déléguées à du personnel ayant reçu une

22

Médicaments de thérapie innovante qui contiennent ou consistent en des tissus ou cellules sont exemptés de dispositif de sécurité conformément au règlement délégué de la Commission (UE) 2016/161 complétant la directive no 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil en fixant les modalités des dispositifs de sécurité figurant sur l'emballage des médicaments à usage humain (JO L32 du 9.2.2016, p.1).

formation appropriée ou à des tierces parties.

11.29. Dans le cas des médicaments de thérapie innovante expérimentaux, la quantité d'informations pertinentes disponibles dépendra du stade de développement (par exemple les dispositifs médicaux utilisés dans un ATMP combiné expérimental peuvent être dans une phase d'investigation eux-mêmes et, dans ce cas, le rôle de la personne qualifiée est de veiller à ce que les spécifications de qualité fixées par le fabricant sont respectées). Pour les médicaments de thérapie innovante expérimentaux, l'évaluation de la personne qualifiée devrait se fonder sur l'ensemble des données et informations disponibles pertinentes pour la qualité de l'ATMP expérimental.

11.30. (b) Certification du lot de produit fini par la personne qualifiée. La personne qualifiée doit attester que chaque lot de fabrication a été fabriqué et contrôlé conformément aux exigences de l'autorisation de mise sur le marché/autorisation d'essai clinique, et toutes les autres exigences réglementaires pertinentes, y compris les BPF.

11.31. La certification doit être enregistrée par la personne qualifiée dans un registre ou document équivalent prévu à cet effet, qui doit être tenu à jour. Le registre ou le document équivalent doivent rester à la disposition de l'autorité compétente pendant un an après l'expiration du lot auquel il se rapporte ou pendant cinq ans au moins après la certification des lots par la personne qualifiée, si cette date est plus éloignée.

11.32. Pour les médicaments de thérapie innovante expérimentaux, la certification doit être conservée pendant une période d'au moins cinq ans après la fin ou l'interruption formelle du dernier essai clinique dans lequel le lot a été utilisé.

11.33. (c) L'attribution du statut de la libération du lot. Il s'agit de l'étape qui libère effectivement le lot en vue de la vente, de l'exportation ou (dans le cas des ATMP expérimentaux) de l'utilisation dans une étude clinique.

11.34. La notification par une personne qualifiée au site de libération que la certification a eu lieu devrait être formelle et dépourvue d'ambiguïté.

Considérations supplémentaires pour les médicaments de thérapie innovante expérimentaux

11.35. Les médicaments de thérapie innovante expérimentaux devraient rester sous le contrôle du promoteur jusqu'à l'achèvement d'une procédure en deux étapes: certification par la personne qualifiée et libération par le promoteur pour une utilisation dans un essai clinique. Le processus de libération du produit pour utilisation sur le site d'investigation doit faire l'objet d'un accord entre le promoteur et le fabricant en tenant compte de la durée de conservation du produit. Les deux étapes devraient être consignées de manière appropriée.

11.36. Les transferts des ATMP expérimentaux d'un site d'investigation à un autre doit rester une exception. Lorsque cela survient, le QP — en accord avec le sponsor- devrait

établir les conditions particulières dans lesquelles les transferts devraient avoir lieu.

11.3.2. La libération des lots avant l'obtention des résultats des tests de contrôle de la qualité

11.37. En raison de leur courte durée de conservation, certains médicaments de thérapie innovante peuvent être libérés avant l'achèvement de tous les essais de contrôle de qualité. Dans ce cas, il est possible d'organiser la procédure de certification des lots et de libération en différentes étapes, par exemple:

11.38. - Evaluation par une personne désignée des enregistrements de la production du lot, des résultats du monitoring de l'environnement (s'ils sont disponibles) et des résultats d'analyse disponibles pour la révision en préparation de la certification initiale par la personne qualifiée, ce qui permet la libération pour administration.

11.39. - Evaluation des tests analytiques finaux et d'autres informations disponibles pour la certification finale par la personne qualifiée.

11.40. La délégation de tâches à la personne désignée et la description de la procédure de certification et de libération des lots doivent être définies par écrit.

11.41. Une procédure doit être en place afin de décrire les mesures à prendre (y compris la liaison avec le personnel clinique) lorsque des résultats d'essais non conformes aux spécifications sont obtenus après la libération du produit.

11.42. Il est admis que, dans le cas des médicaments de thérapie innovante, les produits non conformes ne sont pas toujours imputables à des défaillances dans le procédé de fabrication (par exemple, facteurs idiopathiques du patient). Tous les cas de produits non conformes aux spécifications devraient faire l'objet d'une investigation et, dans le cas où une défaillance dans le processus de fabrication est identifiée, les mesures correctives et/ou préventives prises pour empêcher la récurrence documentées. En cas de déviations récurrentes, le besoin de changements à apporter au processus de fabrication devrait être évalué.

11.3.3. Processus de libération des lots en cas de fabrication décentralisée

11.43. Le procédé de fabrication est essentiel pour les attributs qualité ainsi que sécurité et efficacité des ATMP et il est donc particulièrement important de veiller à ce que le processus de fabrication et les méthodes de contrôle appliquées sont conformes à l'autorisation de mise sur le marché/autorisation d'essai clinique et que les BPF soient respectées. Le processus de certification des lots et de libération des lots, ainsi que le rôle de la personne qualifiée est une étape essentielle à cet égard.

11.44. Il peut y avoir des cas où la fabrication des ATMP doit avoir lieu dans des sites proches du patient (par exemple, des ATMP avec une courte durée de conservation, avantage clinique à utiliser des cellules fraîches contrairement à la congélation des matières premières/produits finis, etc.). Dans ce cas, la fabrication des ATMP peut devoir être décentralisée à des sites multiples de manière à parvenir aux patients au sein de l'UE («production décentralisée»). Ce scénario peut se produire tant dans le

contexte des ATMP autorisés que dans le contexte des ATMP expérimentaux.

11.45. Le processus de certification et de libération des lots devient particulièrement important dans le cas des médicaments de thérapie innovante fabriqués selon un système décentralisé, comme la fabrication dans plusieurs sites augmente le risque de variabilité pour le produit. En particulier, grâce à la certification des lots et au processus de libération, il convient de veiller à ce que chaque lot libéré dans un des sites a été fabriqué et contrôlé conformément aux exigences de l'autorisation de mise sur le marché/autorisation d'essai clinique et aux autres exigences réglementaires applicables notamment le respect des BPF. À cet effet, les aspects suivants devraient être pris en considération:

11.46. (a) Un «site central», qui devrait être établi dans l'Union Européenne, doit être identifié. Le site central est responsable de la surveillance des sites décentralisés. À cette fin, le site central assume, au minimum, les tâches suivantes:

- (i) veiller à ce que ceux impliqués dans le processus de certification et de libération des lots sont dûment qualifiés et formés à leurs tâches, et
- (ii) la réalisation d'audits afin de confirmer que la procédure de certification et de libération des lots (comme décrite dans une SOP) est respectée.

11.47. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché/promoteur peut être le site central dans les cas où le promoteur/titulaire de l'autorisation de mise sur le marché assume également le rôle de fabricant.

11.48. (b) Il devrait y avoir un contrat écrit/accord technique entre le site central et les sites décentralisés établissant les responsabilités de chaque partie, y compris la responsabilité de la personne qualifiée.

11.49. (c) Les étapes du processus de certification et de libération des lots devraient être définies par écrit (SOP). Les responsabilités de chacun des sites/acteurs impliqués doivent être clairement expliquées. Il ne devrait pas y avoir de lacunes ou de chevauchements inexpliqués dans les responsabilités des membres du personnel concernés. Le processus devrait également être expliqué, le cas échéant, dans le contexte de la demande d'autorisation de mise sur le marché/autorisation d'essai clinique.

11.50. (d) Une personne qualifiée établie dans l'UE devrait avoir la responsabilité ultime pour la certification du lot. Cependant, il devrait être possible pour le QP du site central de se baser sur des données ou des informations qui lui sont transmises par le personnel qualifié et formé des sites décentralisés.

11.51. (e) Si une déviation se produit dans un des sites décentralisés, elle devrait aussi être approuvée par écrit par une personne responsable (après avoir évalué l'incidence de

celle-ci sur la qualité, l'innocuité et l'efficacité), avec l'implication de la personne qualifiée en tant que de besoin. Les déviations devraient faire l'objet d'une investigation en vue de déterminer les causes profondes et de mettre en œuvre, le cas échéant, des mesures correctives et préventives. Tout cas de non-conformité, de déviations ou de défaut de qualité doivent être immédiatement signalés au site central.

11.4. Traitement des déviations non planifiées

11.52. Aussi longtemps que les spécifications du produit fini sont rencontrées, une personne qualifiée peut confirmer la conformité/certifier un lot lorsqu'une déviation imprévue liée au processus de fabrication et/ou aux méthodes analytiques de contrôle a eu lieu à condition que:

- (i) il existe une évaluation approfondie de l'incidence de la déviation qui est favorable à une conclusion que l'événement n'a pas d'incidence négative sur la qualité, la sécurité ou l'efficacité du produit, et
- (ii) la nécessité d'inclure le lot/les lots concernés dans le programme de stabilité a été examiné, le cas échéant.

11.5. Administration des produits non conformes aux spécifications

11.53. À titre exceptionnel, l'administration des cellules/tissus qui sont contenus dans un ATMP à base de cellules/tissus qui est hors spécifications peut être nécessaire pour le patient. Lorsque l'administration du produit est nécessaire pour éviter un danger important et immédiat pour le patient et en tenant compte des options alternatives pour le patient et des conséquences de ne pas recevoir les cellules/tissus contenus dans le produit, la fourniture du produit au médecin traitant est justifiée.

11.54. Lorsque la demande du médecin traitant est reçue, le fabricant devrait fournir au médecin traitant son évaluation des risques et notifier le médecin que le produit hors spécifications est fourni au médecin à sa demande. La confirmation de l'acceptation du produit par le médecin traitant devrait être enregistrée par le fabricant. Lors d'un essai clinique, le fabricant doit immédiatement notifier le promoteur de tels événements. À son tour, le promoteur devrait informer l'autorité compétente concernée. Pour les produits mis sur le marché, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et l'autorité de contrôle pour le site de libération des lots doivent être informés.

12. Contrôle de qualité

12.1. Principes généraux

12.10. Le contrôle de qualité («QC») vise à faire en sorte que les tests nécessaires et pertinents soient effectués et que les matières ne soient pas libérées pour utilisation, ni les produits libérés pour la vente ou la fourniture, jusqu'à ce que leur qualité ait été jugée satisfaisante. Le contrôle de qualité n'est pas limité aux opérations de

laboratoire, mais doit être associé à l'ensemble des décisions susceptibles d'avoir une incidence sur la qualité du produit.

12.11. La personne responsable du contrôle de qualité doit veiller à ce que les locaux et les équipements utilisés pour les opérations de contrôle de qualité soient appropriés et maintenus dans des conditions correctes et que le personnel travaillant sous sa responsabilité est convenablement formé. Des contrôles en cours de fabrication peuvent être effectués au sein de la zone de production pour autant qu'ils ne comportent pas de risque pour le produit.

12.12. La personne responsable du contrôle de qualité supervise l'ensemble des procédures de contrôle de qualité. En particulier, elle assume la responsabilité des tâches suivantes:

- (i) Approbation des instructions d'échantillonnage, spécifications, méthodes d'essai et d'autres procédures de contrôle de qualité.
- (ii) Approbation des conditions pour les essais externalisés.
- (iii) Contrôle des matières premières, des matières de départ, des dispositifs médicaux qui sont utilisés dans les ATMP combinés, du matériel de conditionnement, des produits en vrac, intermédiaires et des produits finis (y compris leur approbation ou rejet). Dans le cas des produits autologues ou allogéniques dans un scénario donneur spécifique, la concordance entre l'origine de la matière première et le destinataire doit être vérifiée (l'information sur l'origine des cellules/tissus doit être vérifiée).

Lorsque, à titre exceptionnel, il y a libération de matières expirées pour utilisation dans le processus de fabrication, la personne responsable du contrôle de qualité doit garantir la qualité de celles-ci grâce à de nouveaux essais appropriés.

- (iv) Supervision du contrôle des échantillons de référence et/ou de rétention des matières et des produits, le cas échéant.
- (v) Veiller à ce que tous les tests nécessaires soient effectués et que les enregistrements associés soient évalués.
- (vi) Assurer le suivi de la stabilité des produits.
- (vii) Participation à des investigations liées à la qualité du produit.

12.13. Les enregistrements appropriés en rapport avec les activités reprises ci-dessus devraient être conservés. Des procédures écrites devraient être mises en place en relation avec les activités énumérées aux points (iii) à (vi).

12.14. Le personnel de contrôle de qualité devrait avoir accès aux zones de production pour l'échantillonnage et en cas d'investigation, en tant que de besoin. Tous les documents

nécessaires pour l'évaluation du contrôle de qualité (par exemple, description des procédures ou enregistrements liés au procédé de fabrication et aux essais) devraient également être accessibles.

12.2. Échantillonnage

12.2.1.Principes généraux

12.15. Les échantillons doivent être représentatifs du lot de matières ou de produits dont ils sont issus. Les conteneurs à partir desquels des échantillons ont été prélevés doivent être identifiés. Dans le cas d'échantillons de matière stérile ou d'échantillons qui sont prélevés au cours des activités de production, l'identification de l'échantillon devrait être effectuée par d'autres moyens appropriés.

12.16. Le prélèvement d'échantillon doit être effectué et enregistré conformément à des procédures écrites qui décrivent la méthode d'échantillonnage, y compris la quantité d'échantillon à prélever, les précautions à observer, les conditions de stockage, *etc.* Les conteneurs doivent porter une étiquette indiquant, au minimum, le contenu, le numéro de lot et la date d'échantillonnage. Lorsque les conteneurs sont trop petits, l'utilisation de codes-barres ou tout autre moyen permettant l'accès à ces informations devrait être envisagé.

12.2.2.Conservation des échantillons

12.17. Des échantillons sont généralement conservés à des fins analytiques si le besoin s'en fait sentir au cours de la durée de vie du lot concerné (échantillons de référence) et à des fins d'identification (échantillon de rétention d'une unité conditionnée d'un lot de produit fini). L'échantillon de référence et l'échantillon de rétention peuvent être identiques dans certains cas (c'est-à-dire une unité conditionnée).

12.18. En règle générale, un échantillon de référence doit être de taille suffisante pour permettre la réalisation au moins à deux reprises de la totalité des contrôles analytiques sur le lot prévu dans l'autorisation de mise sur le marché/autorisation d'essai clinique. Cependant, il est admis que cela n'est pas toujours possible du fait de la rareté des matières ou de la taille limitée des lots (par exemple, les produits autologues, les produits allogéniques dans un scénario donneur spécifique, des produits pour des maladies très rares, des produits destinés à être utilisés dans un premier essai clinique sur l'homme fabriqué à très petite échelle).

12.19. L'échantillon de rétention doit être conservé dans son conditionnement primaire final ou dans un conditionnement constitué du même matériau que l'emballage primaire dans lequel le produit est commercialisé.

12.20. Les échantillons doivent normalement être conservés dans les conditions prévues dans l'information sur le produit. Toutefois, pour les produits/matières avec une courte durée de conservation, il devrait être examiné avec soin si d'autres conditions de

conservation qui optimisent la stabilité peuvent être utilisées (voir ci-dessous).

12.21. Le plan d'échantillonnage doit être documenté. Le plan d'échantillonnage doit être adapté aux caractéristiques spécifiques du produit. Dans la conception de la stratégie d'échantillonnage, le fabricant devrait tenir compte des risques, des contraintes pratiques susceptibles d'exister, et des mesures d'atténuation possibles (par exemple, recours accru à des essais en cours de fabrication). La stratégie d'échantillonnage du fabricant doit être dûment justifiée.

12.22. En particulier, les considérations suivantes s'appliquent:

12.23. • Echantillons de matières premières: Les échantillons de référence des matières premières critiques (par exemple, enzymes, cytokines, facteurs de croissance, sérums) sont importants pour investiguer sur d'éventuels problèmes de qualité avec le produit. L'évaluation visant à déterminer si une matière première spécifique est critique devrait être effectuée par le fabricant (ou, le cas échéant, par le promoteur ou le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché), au vu des risques spécifiques et des éventuelles mesures d'atténuation (par exemple, des contrôles de qualité renforcés). Les décisions prises doivent être consignées par écrit. Les échantillons de matières premières critiques doivent être conservés pendant la durée de vie des matières premières.

12.24. • Les échantillons de matières de départ devraient généralement être conservés pendant deux ans après la libération des lots. Toutefois, il est admis que la conservation des échantillons peut s'avérer difficile en raison de la pénurie de matières. En raison de cette limitation intrinsèque, il est justifié de ne pas conserver d'échantillons de référence des cellules/tissus utilisés comme matières de départ dans le cas des ATMP autologues et certains ATMP allogéniques (scénario donneur spécifique). Dans les autres cas où la rareté des matières est également une source de préoccupation, la stratégie d'échantillonnage peut être adaptée pour autant que cela se justifie et que des mesures d'atténuation appropriées soient mises en œuvre.

12.25. • Des échantillons de substances actives et de produits intermédiaires devraient de manière générale être conservés pendant deux ans après la libération des lots. Toutefois, il est admis que, pour les médicaments de thérapie innovante, il n'est pas toujours possible de séparer l'échantillonnage des matières premières, des substances actives, des produits intermédiaires et finis. Les considérations relatives à la rareté des matières premières s'appliquent – adaptées si nécessaire – aux attentes sur la conservation des échantillons de substances actives et des produits intermédiaires.

12.26. • Echantillons de matériel de conditionnement primaire: Des échantillons de matériel de conditionnement primaire devraient de manière générale être conservés pendant la durée de conservation du produit fini concerné. La conservation d'échantillons de matériel de conditionnement primaire peut ne pas être nécessaire dans certains cas, au vu des risques des matériaux et/ou toute autre considération pertinente (par exemple, contrôles QC renforcés, le matériel de conditionnement primaire est certifié

en tant que dispositif médical). Une décision de ne pas conserver des échantillons de matériel de conditionnement primaire doit être dûment justifiée et documentée.

- 12.27. • Un échantillon d'une unité conditionnée (échantillon de rétention) devrait être conservé par lot pendant au moins un an après la date de péremption. Un échantillon de rétention n'est toutefois pas attendu dans le cas des produits autologues ou des produits allogéniques dans un scénario donneur spécifique étant donné que l'unité fabriquée avec les tissus/cellules du patient doit être administrée au patient. Lorsqu'il n'est pas possible de garder un échantillon de rétention, des photographies ou des copies de l'étiquette sont acceptables pour l'inclusion dans les dossiers de lots.
- 12.28. La durée de conservation des échantillons des matières de départ, des produits intermédiaires et des substances actives devrait être adaptée à la stabilité et à la durée de conservation du produit et, de ce fait, des périodes plus courtes peuvent être justifiées. En cas de courte durée de conservation, le fabricant devrait examiner si la conservation de l'échantillon dans des conditions permettant de prolonger la durée de conservation (par exemple cryoconservation) est représentative pour le but prévu. Par exemple, la cryoconservation de cellules fraîches peut rendre l'échantillon inadéquat aux fins de caractérisation mais l'échantillon peut être adéquat pour les contrôles de stérilité et de sécurité virale (le volume des échantillons peut être réduit en fonction de l'utilisation). Lorsque la cryoconservation d'un échantillon est jugé inadéquat pour la destination, le fabricant devrait envisager des approches alternatives (par exemple, un échantillon de produit intermédiaire tel que des cellules différenciées).

12.3. Essais

- 12.29. Des essais sont importants pour s'assurer que chaque lot satisfait aux spécifications pertinentes. Des contrôles en cours de production devraient être réalisés à toutes les étapes appropriées de la production afin de contrôler les conditions qui sont importantes pour la qualité du produit.
- 12.30. Des essais sur les matières premières critiques, les matières de départ, les produits intermédiaires, la substance active et produits finis, et des études de stabilité doivent être effectués conformément aux conditions définies dans l'autorisation de mise sur le marché/autorisation d'essai clinique.
- 12.31. Les méthodes de contrôle devraient être validées et des matières de référence devraient être établies (le cas échéant) pour les essais de qualification et de routine. Pour les médicaments de thérapie innovante expérimentaux, le niveau de validation devrait être proportionnel à la phase de développement et à la criticité des résultats de l'essai en fonction des risques pour le patient (voir la section 10.4).
- 12.32. Les enregistrements suivants devraient être maintenus dans le cadre des essais effectués:
- (i) Le nom de la matière ou du produit et, le cas échéant, la forme posologique.
 - (ii) Le numéro de lot et, le cas échéant, le fabricant et/ou le fournisseur.

- (iii) Les références aux spécifications pertinentes et procédures d'essai.
- (iv) Les résultats des essais, y compris les observations et les calculs, et la référence à tous les certificats d'analyse.
- (v) Les dates de tests.
- (vi) Les initiales des personnes ayant effectué les essais (ou un autre système d'identification approprié).
- (vii) Les initiales de la personne qui a vérifié les essais et les calculs, le cas échéant (ou un autre système d'identification approprié).
- (viii) Une déclaration claire concernant l'approbation ou le rejet (ou toute une autre décision de statut) et la signature datée de la personne responsable.
- (ix) La référence aux équipements utilisés.

12.33. Le matériel, les réactifs, les milieux de culture et les substances de référence utilisés pour les tests QC doivent être d'une qualité appropriée et utilisés conformément aux instructions. Le cas échéant, une vérification de l'identité et/ou des essais devraient être envisagés à la réception ou avant utilisation.

Transfert technique des méthodes d'essai

12.34. Le transfert des méthodes de test d'un laboratoire (laboratoire à l'origine du transfert) à un autre laboratoire (laboratoire destinataire) doit être décrit dans un protocole détaillé.

12.35. Le protocole de transfert devrait inclure notamment les paramètres suivants:

- (i) Identification de l'essai à effectuer et la ou les méthode(s) d'essai pertinente(s) à transférer.
- (ii) Identification des besoins de formation supplémentaires.
- (iii) Identification des substances de référence et des échantillons à tester.
- (iv) Identification de toute condition particulière de transport et de stockage des éléments d'essai.
- (v) Les critères d'acceptation.

12.36. Les déviations au protocole devraient faire l'objet d'une investigation avant la clôture du processus de transfert technique. Le rapport du transfert technique doit documenter le résultat du processus de manière comparative et identifier les domaines nécessitant une nouvelle validation de la méthode d'essai, le cas échéant.

12.4. Programme de suivi de la stabilité

12.37. Après que l'autorisation de mise sur le marché ait été accordée, un programme devrait être mis en œuvre pour vérifier que, dans des conditions de stockage pertinentes (comme prévues dans l'autorisation de mise sur le marché), le produit reste conforme aux spécifications pendant la durée de conservation (appelé le programme de suivi de la stabilité). La méthodologie décrite dans le programme de suivi de stabilité peut différer de l'approche suivie pour obtenir les données de stabilité soumises dans la demande d'autorisation de mise sur le marché (par exemple la fréquence des contrôles), pour autant qu'elle soit justifiée.

12.38. Les études de suivi de stabilité devraient en général être effectuées sur le produit fini (c'est-à-dire tel que libéré par le fabricant). Lorsque des produits intermédiaires peuvent être stockés pendant de longues périodes, il faudrait envisager d'inclure dans le programme de stabilité les lots qui ont été fabriqués à partir de matières stockées pendant les périodes les plus longues. Les études de stabilité sur le produit reconstitué sont effectuées pendant le développement du produit et ne doivent pas faire l'objet d'un suivi permanent. L'utilisation de matières de substitution (c'est-à-dire des matières issues de volontaires sains) est acceptable dans le cas des produits autologues (ou scénario donneur spécifique) lorsque le lot doit être administré dans son entièreté au patient.

12.39. Le nombre de lots et la fréquence de contrôle devraient être suffisants pour permettre une analyse des tendances. Il est généralement attendu qu'au moins un lot du produit est inclus par an dans le programme de stabilité, sauf si aucun lot n'est produit au cours d'une année donnée ou si une fréquence différente est par ailleurs justifiée. Les résultats hors spécifications et les tendances significatives atypiques devraient faire l'objet d'une investigation et leur impact potentiel sur les lots sur le marché devrait être évalué et communiqué aux autorités compétentes, le cas échéant.

13. Activités externalisées

13.1. Principes généraux

13.10. Les activités qui sont sous-traitées à un tiers (y compris des prestations de conseil) devraient être régies par un contrat écrit qui fixe les responsabilités de chaque partie. Le cas échéant, le rôle et les responsabilités en cas de détection de défauts de qualité devraient être clairement établies dans le contrat, ainsi que -si applicable- les obligations de chaque partie en ce qui concerne la traçabilité.

13.2. Obligations du donneur d'ordre

13.11. Avant d'externaliser toute activité, le fabricant, ou — selon ce qui est approprié— le promoteur ou le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché («donneur d'ordre») doit évaluer l'aptitude du sous-traitant pour mener à bien les activités externalisées conformément aux termes de l'autorisation de mise sur le marché/autorisation d'essai

clinique et les autres réglementations applicables, y compris la conformité avec les BPF.

13.12. À titre exceptionnel, lorsque l'activité externalisée est un test hautement spécialisé (par exemple, caryotype), il est acceptable que le sous-traitant ne soit pas certifié BPF, pour autant qu'il soit conforme aux normes de qualité appropriées applicables à l'activité externalisée (par exemple ISO) et que cela est dûment justifié.

13.13. Le donneur d'ordre devrait fournir au sous-traitant des informations détaillées sur le produit/processus de fabrication, ainsi que toutes autres données nécessaires pour effectuer les opérations sous-traitées correctement.

13.14. Le donneur d'ordre doit revoir et évaluer les enregistrements et les résultats liés aux activités externalisées.

13.3. Obligations du sous-traitant

13.15. Le sous-traitant devrait prendre toutes les mesures nécessaires (par exemple, locaux et équipements adéquats, personnel formé, *etc.*) pour mener de manière satisfaisante les activités externalisées. Il convient d'accorder une attention particulière à la prévention des contaminations croisées et au maintien de la traçabilité.

13.16. Le sous-traitant ne devrait pas introduire de changements dans le processus, les locaux, les équipements, les spécifications, les méthodes d'essai ou tout autre élément lié à l'activité externalisée sans l'approbation préalable du donneur d'ordre.

13.17. Tous les enregistrements relatifs aux activités externalisées ainsi que les échantillons de référence devraient être transférés au donneur d'ordre ou, à titre subsidiaire, le donneur d'ordre devrait se voir accorder l'accès à ceux-ci.

13.18. Sous-traiter à un tiers n'est pas autorisé sans l'accord du donneur d'ordre.

13.19. Le sous-traitant devrait permettre des audits/inspections par le donneur d'ordre et les autorités compétentes en ce qui concerne les activités externalisées.

14. Défauts de qualité et rappels de produits

14.1. Défauts de qualité

14.10. Un système devrait être mis en place afin de garantir que toutes les plaintes relatives à la qualité, reçues oralement ou par écrit, sont enregistrées et qu'elles font l'objet d'investigations approfondies. Le personnel responsable de la gestion des plaintes et des investigations liées aux défauts de qualité devrait être indépendant des services de commercialisation et de vente, sauf justification contraire. Si la personne qualifiée impliquée dans la certification du(des) lot(s) concerné(s) ne participe pas à l'investigation, elle devrait être informée en temps utile.

- 14.11. Il convient de développer des procédures opérationnelles décrivant les mesures à prendre dès réception d'une plainte, portant notamment sur l'identification de la cause racine potentielle du défaut de qualité, l'évaluation du ou des risques posés par le défaut de qualité, la nécessité de mesures préventives ou correctives appropriées, l'évaluation de l'impact que peut avoir toute action de rappel sur la disponibilité du médicament pour les patients, et les communications internes et externes qui doivent être effectuées. Si la cause racine ne peut être établie avec certitude, les raisons les plus probables doivent être indiquées.
- 14.12. Si d'autres informations liées à la santé du donneur (humain ou animal) deviennent disponibles après l'obtention, et qui ont une incidence sur la qualité du produit, une analyse des risques et de la nécessité de mesures correctives ou préventives est également requise.
- 14.13. Lorsqu'un défaut de qualité est découvert ou suspecté sur un lot, il conviendrait d'évaluer la nécessité de contrôler d'autres lots (ou, le cas échéant, d'autres produits) afin de déterminer s'ils sont également touchés.
- 14.14. L'investigation liée à un défaut de qualité devrait comprendre un examen des rapports des défauts de qualité précédents ou tout autre renseignement utile à toute indication de problèmes spécifiques ou récurrents.
- 14.15. Au cours d'une investigation, la priorité doit être de veiller à ce que les mesures de gestion des risques appropriées soient prises pour garantir la sécurité des patients. Toutes les décisions et mesures adoptées doivent être documentées. L'efficacité des mesures préventives et/ou correctives mises en œuvre devrait faire l'objet d'un suivi.
- 14.16. Les enregistrements liés au défaut de qualité doivent être conservés et utilisés pour évaluer l'existence éventuelle de problèmes récurrents. Les autorités compétentes devraient être informées en temps utile dans le cas d'un défaut de qualité confirmé (mauvaise fabrication, détérioration du produit, détection de falsification, non-conformité avec l'autorisation de mise sur le marché ou dossier de spécifications du produit, ou tout autres problèmes de qualité graves) avec un ATMP qui pourrait entraîner le rappel du produit ou une restriction anormale de l'offre. Les déviations non planifiées telles que décrites dans la section 11.4 ne doivent pas être notifiées.
- 14.17. Lorsque l'ATMP est fabriqué par une entité qui n'est pas le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ou le sponsor, le rôle et les responsabilités du fabricant, du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ou du sponsor et toutes les autres tierces parties en relation avec l'évaluation, la prise de décision, la diffusion de l'information, et la mise en œuvre des actions visant à réduire les risques devraient être définis par écrit.

Considérations supplémentaires pour les médicaments de thérapie innovante expérimentaux

14.18. Lorsque la procédure de mise en insu des médicaments expérimentaux est requise par le protocole d'un essai clinique, le fabricant devrait mettre en œuvre une procédure pour la levée rapide de l'insu lorsque cela est nécessaire pour un rappel rapide. Le fabricant doit s'assurer que la procédure ne révèle l'identité du produit mis en insu que dans la mesure où cela est nécessaire.

14.2. Les rappels de produits et autres mesures de réduction des risques

14.19. Les mesures pour remédier à des défauts de qualité devraient être proportionnées aux risques et la priorité doit être la protection des patients. Dans la mesure du possible, les mesures à prendre devraient être discutées avec les autorités compétentes concernées à l'avance.

14.20. Il convient d'établir des procédures écrites pour le rappel de produits, y compris la manière dont un rappel doit être initié, qui doit être informé en cas de rappel (y compris les autorités compétentes concernées et les sites cliniques), et la manière dont le matériel rappelé doit être traité. La procédure devrait prévoir la réconciliation entre les quantités livrées et les quantités récupérées, ainsi que l'enregistrement de la progression jusqu'à la clôture. La destruction documentée d'un produit défectueux sur le site clinique est une solution alternative acceptable à la restitution du produit. Les produits rappelés devraient être clairement identifiés et séparés.

14.21. Il convient de veiller à ce que les opérations de rappel puissent être initiées rapidement et à tout moment. Dans certains cas et en vue de protéger la santé publique, il peut être nécessaire de rappeler les produits avant d'avoir établi la cause principale ou l'étendue du défaut de qualité.

14.22. Afin de tester la robustesse de la procédure de rappel, dans le cas des ATMP autorisés, il convient d'envisager la possibilité de procéder à des exercices de simulation. Toutefois, il est admis qu'un exercice de simulation peut ne pas être approprié dans certains contextes (par exemple, ATMP autologues, ATMP allogéniques dans un scénario donneur spécifique, lorsque le temps entre la fabrication et l'administration du produit au patient est très court).

14.23. Toutes les autorités compétentes concernées doivent être informées préalablement à l'initiation d'une opération de rappel, sauf si une action urgente est nécessaire pour protéger la santé publique.

14.24. Un plan d'action devrait être mis en place pour les cas où le produit ne peut être rappelé car il a d'ores et déjà été administré au(x) patient(s).

14.25. Outre les rappels, il existe d'autres mesures de réduction des risques qui peuvent être envisagées pour gérer les risques présentés par des défauts de qualité, comme

la communication d'informations appropriées aux professionnels de la santé.

Considérations supplémentaires pour les ATMP expérimentaux.

14.26. Les procédures de récupération des ATMP expérimentaux et la documentation de cette récupération devraient être convenues par le promoteur en collaboration avec le fabricant, s'ils sont différents. Le fabricant, l'investigateur et le représentant du promoteur doivent comprendre leurs obligations lors de la procédure de récupération. Pour faciliter le rappel, un inventaire détaillé des transferts effectués par le fabricant doit être maintenu.

15. Mesures de contrôle environnemental pour les médicaments de thérapie innovante contenant des OGM ou consistant en de tels organismes

15.10. La manipulation des ATMP contenant des OGM ou consistant en de tels organismes peut présenter un risque pour l'environnement, ce qui nécessite la mise en œuvre de mesures de contrôle supplémentaires. Dans un premier temps, une évaluation des risques devrait être réalisée en prenant en compte le risque lié à l'ATMP isolé, ainsi que le risque en cas d'expansion au sein d'une cellule hôte permissive. L'évaluation des risques devrait déboucher sur une catégorisation des produits comme présentant un risque négligeable, faible, modéré ou élevé pour l'environnement.

15.11. Des mesures de confinement devraient être établies en fonction du risque du produit qui est manipulé, y compris des mesures concernant la conception des locaux, des mesures organisationnelles et techniques et des mesures concernant le traitement des résidus.

15.12. Lorsque des vecteurs viraux dont la réplication est limitée sont utilisés, des mesures doivent être mises en place pour prévenir l'introduction du virus sauvage, ce qui peut entraîner la formation de vecteurs recombinants compétents pour la réplication. La manipulation des vecteurs viraux devrait avoir lieu dans une zone ségréguée, dans un poste de sécurité biologique ou un isolateur.

15.13. Des mesures de décontamination appropriées devraient être mises en œuvre lorsque le personnel ou des matières passent d'une zone contenant des OGM à une zone ne contenant pas d'OGM ou contenant des OGM différents. Des flux unidirectionnels devraient être envisagés dans la mesure du possible.

15.14. Des plans d'urgence (adaptés au niveau de risque) devraient également être en place portant sur les mesures à prendre en cas de rejet accidentel dans l'environnement. Ce plan devrait prévoir des mesures ou procédures de confinement, la protection du personnel, le nettoyage, la décontamination, la gestion des déchets, ainsi que la notification aux autorités compétentes locales et, le cas échéant, aux services d'urgence.

15.15. En ce qui concerne les ATMP autorisés, l'évaluation des risques, les mesures de confinement et le(s) plan(s) d'urgence devraient faire partie intégrante du plan de gestion des risques.

15.16. La présente section est sans préjudice des exigences qui peuvent être applicables aux médicaments de thérapie innovante expérimentaux en vertu de la directive 2001/18/CE²³ et la directive 2009/41/CE²⁴.

16. Reconstitution du produit après la libération des lots

16.1. Activités de reconstitution

16.10. Des activités de reconstitution peuvent être effectuées sur le site d'administration (par exemple, dans les pharmacies hospitalières) en dehors d'un environnement BPF.

16.11. Aux fins des présentes lignes directrices, le terme «reconstitution» couvre les activités requises après la libération des lots et préalablement à l'administration de l'ATMP au patient et qui ne peut être considérée comme une étape de fabrication.²⁵ Aucune activité qui implique une manipulation substantielle ne peut cependant être considérée comme une reconstitution (par exemple, la culture). Les manipulations substantielles devraient être réalisées conformément aux BPF.

16.12. Voici des exemples d'activités de reconstitution pertinentes pour les ATMP. Il est souligné que ces exemples ne peuvent pas être extrapolés aux médicaments autres que les médicaments de thérapie innovante:

- Décongélation, lavage, changement de tampon, étapes de centrifugation nécessaires pour éliminer la solution de conservation (par exemple, le DMSO), élimination des impuretés associées au processus (reliquats de solution de conservation, cellules mortes) y compris la filtration.
- (Re)-suspension, dissolution ou dilution avec le solvant/tampon, dispersion.
- Mélanger le produit avec des cellules du patient, avec un adjuvant et/ou d'autres substances ajoutées aux fins d'administration (y compris les matrices). Toutefois, le mélange d'un vecteur de thérapie génique avec des cellules autologues est une activité de fabrication qui devrait être menée en vertu des BPF.
- Fractionnement du produit et son utilisation en doses distinctes, adaptation de la dose (par exemple, comptage cellulaire).
- Remplissage de systèmes d'administration/dispositifs chirurgicaux, transfert vers une poche de perfusion /une seringue.

16.13. Ces opérations ne peuvent faire partie du processus de reconstitution que si cela est

²³ directive no 2001/18/CE du Parlement européen et du Conseil du 12 mars 2001 relative à la dissémination volontaire d'organismes génétiquement modifiés dans l'environnement et abrogeant la directive 90/220/CEE du Conseil (JO L 106 du 17.4.2001, p.1).

²⁴ directive no 2009/41/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 mai 2009 relative à l'utilisation confinée de micro-organismes génétiquement modifiés (JO L 125 du 21.5.2009, p.75).

²⁵ polissage et façonnage font partie des procédures chirurgicales et, par conséquent, ne sont ni des activités de fabrication ni de reconstitution.

dûment justifié, que ces opérations ne peuvent pas être réalisées dans le cadre du processus de fabrication avant la libération des lots sans incidence négative sur le produit. Par ailleurs, les activités susmentionnées ne peuvent être considérées comme «reconstitution» que si elles sont effectuées sur le site d'administration (c'est-à-dire qu'il n'est pas acceptable de sous-traiter ces opérations à un tiers qui n'est pas conforme aux BPF).

16.2. Obligations du fabricant de l'ATMP, en relation avec les activités de reconstitution

16.14. Le fabricant ou -selon le cas, le promoteur ou le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, doit décrire le processus de reconstitution, y compris les équipements à utiliser et les exigences sur le site d'administration. Les instructions doivent être suffisamment claires et détaillées, de manière à éviter les répercussions négatives sur la qualité du produit (par exemple, lorsque la reconstitution implique la décongélation, la période d'attente à température ambiante, la vitesse de variation de température pendant la décongélation, l'utilisation d'un bain-marie, *etc.* doivent être décrites).

16.15. De même, lorsque la reconstitution exige l'utilisation de solvants et/ou autre matière, ceux-ci devraient être spécifiés ou, le cas échéant, fournis.

16.16. En ce qui concerne les ATMP autorisés, le fabricant doit valider le processus de reconstitution à suivre du point de libération du lot au moment de l'administration au patient; c'est-à-dire qu'il y a lieu de démontrer au moyen d'études appropriées que le processus de reconstitution spécifié est suffisamment robuste et consistant afin que le produit puisse être administré sans impact négatif sur le profil qualité/sécurité/efficacité de l'ATMP.

16.17. La conformité du site d'administration avec le processus de reconstitution défini ne relève pas de la responsabilité du fabricant et est également en dehors du champ d'application des BPF.

17. La production automatisée des ATMP

17.1. Principes généraux

17.10. Si le produit d'un système de production automatisé (ci-après dénommé «équipement automatisé») répond à la définition d'un ATMP, les dispositions du règlement (UE) no 1394/2007 sont applicables. En conséquence, en ce qui concerne les ATMP autorisés ou utilisés lors d'un essai clinique, les exigences en matière de BPF (telles que prévues dans les présentes lignes directrices) s'appliquent.

17.11. L'utilisation d'équipements automatisés peut faciliter le respect de certaines exigences BPF et peut également apporter certains avantages en matière de qualité du produit. La présente section expose certains aspects spécifiques pertinents pour

l'utilisation de cette technologie pour la fabrication des ATMP, mais, sauf disposition contraire, les autres sections des présentes lignes directrices sont également applicables.

17.2. Équipement automatisé

17.12. Le fabricant de l'ATMP est responsable de la qualité de l'ATMP et, par conséquent, doit veiller à l'adéquation des équipements automatisés pour le but prévu.

17.13. Alors que le niveau d'effort pour démontrer l'adéquation peut être réduit lorsque l'équipement automatisé est certifié pour l'usage prévu conformément à la législation de l'UE sur les dispositifs médicaux (marquage «CE»), il est souligné que le marquage «CE» peut ne pas être pertinent (par exemple équipements automatisés qui ne sont pas considérés comme des dispositifs médicaux) et que, en tout état de cause, le marquage «CE» ne suffit pas à démontrer l'adéquation tel que requis au regard des présentes lignes directrices.

17.14. Les obligations suivantes ont une importance particulière pour le fabricant d'ATMP:

17.15. - Qualification de l'équipement: Le processus de qualification tel que décrit dans la section 10.1 s'applique. Le cahier des charges de l'utilisateur doit être clair, non équivoque et suffisamment détaillé pour garantir l'adéquation de l'équipement automatisé pour les opérations prévues.

17.16. À son tour, la quantité d'informations reçues du fabricant de l'équipement automatisé devrait être suffisante pour que le fabricant d'ATMP puisse comprendre pleinement le fonctionnement de l'équipement automatisé et identifier les étapes critiques pour la qualité, la sécurité et l'efficacité du produit. Des tests supplémentaires et des procédures opérationnelles devraient être élaborés par le fabricant d'ATMP, le cas échéant (par exemple, en cas de lacunes dans les informations fournies par le fabricant de l'équipement automatisé, ou de tout écart par rapport au mode d'emploi fourni).

17.17. L'équipement automatisé ne devrait pas être utilisé en dehors des recommandations de son fabricant/fournisseur, sauf si le nouveau mode de fonctionnement a été entièrement validé.

17.18. - Des procédures opérationnelles devraient être développées. Celles-ci doivent être claires et suffisamment détaillées pour que les opérateurs puissent comprendre le procédé de fabrication et les risques associés. Les procédures devraient également faire en sorte que tout écart puisse être rapidement identifié et que des mesures appropriées soient prises.

17.19. - Maintenance appropriée: Une maintenance de l'équipement automatisé est essentielle pour assurer des conditions d'utilisation optimales et de façon à ne pas créer involontairement des déviations/des cas de mauvais fonctionnement.

17.20. Un programme de calibration à intervalles réguliers requis pour la bonne performance de l'équipement automatisé devrait être décrit par le constructeur. À son tour, le fabricant d'ATMP devrait veiller à ce que le programme de maintenance soit réalisé. S'il y a lieu, la répartition des responsabilités entre le fabricant de l'équipement automatisé et le fabricant d'ATMP devrait être définie par écrit.

17.21. - Opérations aseptiques: L'équipement automatisé ne devrait être utilisé que dans des conditions qui assurent un processus aseptique (par exemple, la validation des procédés de nettoyage, la stérilisation du matériel réutilisable en contact avec le produit, des contrôles adéquats de l'intégrité de l'équipement, notamment au moyen d'essais de maintien de pression ou d'étanchéité, *etc.*).

17.22. Les données relatives au lot et à la traçabilité doivent être conservées.

17.3. Personnel

17.23. Le personnel participant à la production devrait recevoir une formation adéquate et les risques associés au processus devraient être dûment compris (y compris les risques pour l'efficacité du produit).

17.4. Locaux

17.24. Comme expliqué à la section 9.5.1, le local où un système fermé est utilisé devrait être au moins de classe D. Le transfert du matériel vers/depuis l'équipement est une étape critique et une procédure validée devrait être mise en place afin de préserver le produit du risque de contamination.

17.25. La section 9.5.1 explique également les conditions dans lesquelles, exceptionnellement, des systèmes fermés peuvent être placés dans un environnement contrôlé mais non classifié.

17.5. Production et validation du procédé

17.26. Le moment où le processus de fabrication commence et s'achève devrait être défini et le rôle et les responsabilités de tous les acteurs impliqués aux différents points de temps devraient être clairement établis.

17.27. Les possibilités de contrôles en cours de fabrication peuvent être limitées par le traitement continu en système fermé. Dans de tels cas, la surveillance en continu des paramètres critiques du procédé et d'autres paramètres qui ont une incidence sur la qualité du produit (tels qu'identifiés dans l'autorisation de mise sur le marché/autorisation d'essai clinique) doit être exécutée si cela est techniquement possible. Lorsqu'une surveillance continue est techniquement impossible, le suivi à une fréquence appropriée compte tenu du caractère critique du paramètre et des risques est nécessaire. Les données sur les paramètres du procédé devraient être conservées comme faisant partie des dossiers de lot.

17.28. La validation du procédé aseptique au moyen de media-simulation devrait également être assurée. Une fréquence semestrielle est recommandée, mais elle pourrait être adaptée au regard des risques (voir section 9.5.2).

17.6. Personne qualifiée et certification des lots

17.29. La certification des lots est une exigence fondamentale pour tous les médicaments, y compris les ATMP fabriqués à l'aide d'équipements automatisés.

Glossaire

1. **Médicaments de thérapie innovante («ATMP»):** médicaments de thérapie génique, médicaments de thérapie cellulaire somatique et produits issus de l'ingénierie tissulaire tels que définis à l'article 2 du règlement ATMP.
2. **Animaux**
 - *Animal fondateur:* les animaux dont les animaux source/donneurs sont initialement élevés.
 - *Indemnes de pathogènes spécifiés (SPF):* Matières animales (par exemple les embryons de poulets ou cultures de cellules) utilisées pour la production ou le contrôle de qualité des ATMP, qui sont issus de groupes (par exemple, cheptels ou troupeaux) d'animaux exempts de micro-organismes pathogènes spécifiés. Ces cheptels ou troupeaux sont définis comme des animaux partageant un environnement commun et disposant de leur propre concierges n'ayant aucun contact avec des groupes non-SPF.
3. **Sas:** un espace fermé avec deux ou plusieurs portes, et qui est interposé entre deux ou plusieurs salles de classes différentes de propreté, afin de contrôler les flux d'air entre ces salles lorsqu'il faut y entrer. Un sas est conçu pour et utilisé par des personnes ou des matières.
4. **Zone:** Une «zone» est un espace. Un ensemble de pièces à l'intérieur d'un bâtiment liées à la fabrication d'un produit ou de plusieurs produits et qui possèdent une unité de traitement d'air commune est considéré comme une seule et même zone.
 - **Zone propre:** Une zone conçue, entretenue et contrôlée afin de prévenir la contamination particulière et microbiologique. Des références pour la qualification des zones propres et peuvent être consultées dans la série de normes ISO 14644.
 - *Zone propre critiques:* une zone dans laquelle le produit est exposé à l'environnement.
 - *Zone propre de fond:* environnement dans les environs immédiats de la zone propre critique.
 - **Zone confinée:** Une zone construite et exploitée (et équipée de systèmes de traitement d'air et de filtration appropriés) de manière à éviter la contamination de l'environnement extérieur par les agents biologiques se trouvant au sein de la zone.
 - **Zone ségrégée:** une zone séparée au sein d'un site de fabrication requiert une cryoconservation séparée, une suite de production avec un HVAC propre, des

restrictions pour le déplacement du personnel et des équipements (sans mesures de décontamination appropriées) et du matériel dédié exclusivement réservé à la production d'un type de produit avec un profil de risque spécifique.

5. **Produits en vrac:** Tout produit qui a subi toutes les étapes de la fabrication à l'exclusion du conditionnement final.

6. **Campagne de fabrication:** La fabrication d'un certain nombre de lots du même produit, en cascade dans une période donnée suivie de mesures de contrôle strictes et préétablies avant le passage à un autre produit. L'utilisation des mêmes équipements pour des produits différents est possible, à condition que des mesures de contrôle appropriées soient appliquées.

7. **La banque de cellules**

- **Système de banque de cellules :** dans un système de banque de cellules, les lots successifs d'un produit sont fabriqués par culture dans des cellules dérivées de la même banque de cellules primaire. Un certain nombre de récipients de la banque de cellules primaire est utilisé pour préparer une banque de cellules de travail. Le système de banque de cellules est validé à un niveau de passage ou pour un nombre de doublements de population supérieur à ce qui est atteint pendant la production de routine.

- **Banque de cellules primaire :** une culture de cellules [totalement caractérisées] répartie en récipients en une seule opération, traitée de manière à assurer l'uniformité et conservée de façon à assurer sa stabilité. Une banque de cellules primaire est habituellement conservée à une température égale ou inférieure à -70°C.

- **Banque de cellules de travail :** une culture de cellules dérivée de la banque de cellules primaire et destinée à être utilisée dans la préparation de cultures cellulaires de production. La banque de cellules de travail est habituellement conservée à une température inférieure ou égale à -70°C.

8. **Stock de cellules:** cellules primaires étendues à un nombre déterminé de cellules à aliquoter et utiliser comme matière première pour la production d'un nombre limité de lots d'un ATMP à base de cellules.

9. **Salle blanche:** Une salle conçue, entretenue et contrôlée de manière à prévenir la contamination particulaire et microbiologique des produits. Cette salle répond à une classification appropriée pour la propreté de l'air.

10. **Validation de nettoyage:** Voir section 10.2

11. **Vérification du nettoyage:** l'obtention de preuves par une analyse appropriée

après chaque lot/campagne pour montrer que les contaminants, les résidus du produit précédent ou des produits de nettoyage ont été réduits en-dessous d'un seuil prédéfini.

12. **Système clos:** Un système de processus conçu et exploité de manière à éviter l'exposition du produit ou du matériel à l'environnement du local. Le matériel et les matières peuvent être introduit dans un système clos, mais l'addition doit s'effectuer de manière à éviter l'exposition du produit à l'environnement du local (par exemple au moyen de connecteurs stériles ou à des systèmes de fusion).

Un système clos peut devoir être ouvert (par exemple, pour installer un filtre ou faire une connexion), mais il est rendu à nouveau clos grâce à une étape de désinfection ou stérilisation avant utilisation.

13. **Isolateur:** Une unité décontaminée et alimentée en air de grade A (ISO 5) ou plus haute qualité, qui fournit l'isolement continu de son intérieur par rapport à son environnement extérieur (*c'est-à-dire* l'air du local environnant et le personnel).

14. **Produit intermédiaire :** Produit partiellement manufacturé qui doit encore subir d'autres étapes de fabrication avant de devenir un produit vrac.

15. **Ordre de fabrication:** document qui contient la demande du promoteur de fabriquer un produit donné. Le document doit être sans ambiguïté et doit faire référence au et le protocole d'essai clinique concerné, selon le cas.

16. **Dossier de spécification du médicament (PSF) :** Dossier de référence contenant, ou faisant référence aux documents recueillant toutes les informations nécessaires à la rédaction d'instructions détaillées concernant la production, le conditionnement, les essais de contrôle de la qualité, la libération des lots et l'expédition des lots du médicament expérimental. Le contenu spécifique de celui-ci est expliqué dans la section 6.2.

17. **Qualification des locaux et des équipements:** Voir la section 10.1.

18. **Qualification des fournisseurs:** Processus destiné à assurer l'adéquation des fournisseurs. La qualification des fournisseurs peut s'effectuer par l'intermédiaire de divers moyens de qualité, par exemple au moyen de questionnaires, d'audits, etc.).

19. **Matières premières:** La définition des «matières premières» est prévue à la partie IV de l'annexe de la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.

20. **Etat du local:**

- *Au repos:* «Au repos» est la situation dans laquelle tous les systèmes HVAC et les

installations fonctionnent mais sans personnel et avec des équipements statiques. Les limites de particules devrait être atteintes après une brève période de «nettoyage» d'environ 15 à 20 minutes après l'achèvement des opérations.

- *En opération*: «en opération» est la condition lorsque tous les équipements et installations fonctionnent et que le personnel travaille selon la procédure de fabrication.

21. Lot de semence

- **Système de lot de semence** : dans un système de lot de semence les lots successifs d'un produit sont dérivés du même lot de semence primaire à un niveau donné de passage. Un lot de semence de travail est préparé à partir du lot de semence primaire en vue de la production de routine. Le produit final est dérivé du lot de semence de travail et le nombre de passages subis depuis le lot de semence primaire n'est pas supérieur à celui utilisé pour préparer le vaccin qui s'est avéré satisfaisant en ce qui concerne son innocuité et son efficacité lors d'essais cliniques. L'origine et l'historique des passages du lot de semence primaire et du lot de semence de travail sont enregistrés.
- **Lot de semence primaire** (Master seed) : une culture d'un microorganisme répartie en récipients en une seule opération et de manière à assurer l'uniformité et la stabilité et à prévenir la contamination. Un lot de semence primaire sous forme liquide est normalement conservé à une température égale ou inférieure à -70°C. Un lot de semence primaire cryodesséché est conservé à une température reconnue pour assurer sa stabilité.
- **Lot de semence de travail** (Working seed) : une culture d'un microorganisme dérivée du lot de semence primaire et destinée à être utilisée dans la production. Les lots de semence de travail sont répartis en récipients et conservés de la même manière que celle décrite pour les lots de semence primaire.

22. **Manipulation substantielle**: Le critère d'une manipulation substantielle est prévu à l'Article 2, paragraphe 1, du règlement (CE) no 1394/2007. Des orientations supplémentaires sur l'application de celui-ci peuvent être consultées dans le document de réflexion du CAT relatif à la classification des médicaments de thérapie innovante (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000296.jsp).

23. **Matières de départ**: La définition des «matières premières» est prévue à la partie IV de l'annexe de la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.