

## **FABRICATION DE MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES IMMUNOLOGIQUES**

### **Principe**

La fabrication de médicaments immunologiques vétérinaires présente des caractéristiques particulières qui doivent être prises en considération lors de l'implémentation et de l'évaluation du système d'assurance de la qualité.

Etant donné le grand nombre d'espèces animales et de leurs agents pathogènes, les médicaments fabriqués sont extrêmement variés, et le volume de fabrication est souvent faible ; C'est pourquoi le travail en campagne est fréquent. En outre, la nature du procédé de fabrication (étapes de culture, absence de stérilisation du produit fini, etc.) oblige à assurer aux produits une bonne protection contre les contaminations et les contaminations croisées. L'environnement doit également être protégé, en particulier lorsque la fabrication implique l'utilisation d'agents biologiques pathogènes ou exotiques, et l'opérateur doit être particulièrement bien protégé lorsque le procédé de fabrication nécessite l'utilisation d'agents biologiques pathogènes pour l'homme.

Ces facteurs, qui s'ajoutent à la variabilité intrinsèque des produits immunologiques et à la relative inefficacité des essais de contrôle de la qualité pour fournir des informations adéquates sur les produits, spécialement pour le contrôle du produit fini, confèrent un rôle primordial au système d'assurance de la qualité. On n'insistera jamais trop sur la nécessité de maîtriser tous les aspects des BPF décrits ci-après, ainsi que ceux qui figurent dans ce Guide. Il est particulièrement important que les données fournies par le contrôle des divers aspects des BPF (équipements, locaux, produit, etc.) soient rigoureusement évaluées et que des décisions éclairées, donnant lieu à des actions appropriées, soient prises et documentées.

### **Personnel**

1. Tout le personnel (y compris le personnel chargé du nettoyage et de l'entretien) employé dans des zones où sont fabriqués des produits immunologiques doit être formé et informé en matière d'hygiène et de microbiologie. Il doit également suivre une formation complémentaire portant spécifiquement sur les produits avec lesquels il travaille.
2. Le personnel responsable doit être formé dans certains ou la totalité des domaines suivants : bactériologie, biologie, biométrie, chimie, immunologie, médecine, parasitologie, pharmacie, pharmacologie, virologie et médecine vétérinaire. Il doit également avoir des connaissances appropriées en matière de mesures de protection de l'environnement.
3. Le personnel doit être protégé contre une possible infection par les agents biologiques utilisés en production. Lorsque des agents biologiques connus pour être pathogènes chez l'homme sont utilisés, des mesures appropriées doivent être prises pour éviter toute contamination du personnel travaillant avec cet agent ou avec des animaux d'expérimentation.

Si nécessaire, le personnel doit être vacciné et soumis à un examen médical.

4. Des dispositions appropriées doivent être prises pour éviter que des agents biologiques ne soient répandus hors des locaux par du personnel leur servant de porteur. En fonction du type d'agent biologique, ces dispositions peuvent comporter un changement complet de vêtements et l'obligation de se doucher avant de quitter la zone de production.
5. Pour les produits immunologiques, les risques de contamination ou de contamination

croisée par le personnel sont particulièrement importants.

Les *contaminations* par le personnel doivent être évitées par des dispositions et des procédures qui garantissent l'utilisation de vêtements de protection appropriés tout au long de la production.

Les *contaminations croisées* par le personnel de production doivent être évitées par des dispositions et des procédures garantissant que le personnel ne passe pas d'une zone à une autre sans avoir pris des mesures appropriées pour écarter tout risque de contamination. Au cours d'une journée de travail, les membres du personnel ne doivent pas passer d'une zone où ils peuvent avoir été exposés à des micro-organismes vivants ou à des animaux, à une zone où d'autres produits ou organismes sont manipulés. Dans les cas où cela s'avère inévitable, le personnel participant à ce type de production doit respecter des procédures de décontamination clairement définies, incluant de changer de vêtements et de chaussures et, si nécessaire, de se doucher.

Ne constitue pas un risque de contamination, le personnel pénétrant dans une zone de confinement pour contrôler les cultures en récipients scellés dont la surface est décontaminée, si les organismes n'ont pas été manipulés en circuit ouvert au cours des douze dernières heures, à moins que l'organisme impliqué ne soit exotique.

## Locaux

6. Les locaux sont conçus de manière à contrôler à la fois les risques encourus par le produit et par l'environnement.

Cet objectif peut être réalisé grâce à l'utilisation de zones de confinement, de zones d'atmosphère contrôlée, de zones de confinement d'atmosphère contrôlée ou de zones contrôlées.

7. Les agents biologiques vivants doivent être manipulés dans des zones de confinement. Le degré de confinement doit dépendre de la pathogénicité du micro-organisme et du fait qu'il entre ou non dans la classification des agents exotiques (d'autres législations pertinentes, comme les Directives 90/219/EC<sup>1</sup> et 90/220/EC<sup>2</sup>, s'appliquent également).
8. Les agents biologiques inactivés, de même que les cellules non infectées isolées d'organismes multicellulaires et, dans certains cas, les milieux stérilisés par filtration, sont manipulés dans des zones d'atmosphère contrôlée.
9. Les opérations en circuit ouvert et qui font intervenir des produits ou des composants qui ne seront pas stérilisés ultérieurement, doivent être effectuées à un poste de travail placé sous flux d'air laminaire (classe A), ce dernier étant lui-même dans une zone de classe B.
10. Si d'autres opérations, au cours desquelles des agents biologiques vivants sont manipulés (contrôle de la qualité, service de recherche et de diagnostic, etc.), sont effectuées dans le bâtiment où a lieu la production, des mesures de confinement et d'isolement appropriées doivent être prises. Le degré de confinement doit être en corrélation avec la pathogénicité de l'agent biologique et avec le fait qu'il a ou non été classé parmi les agents exotiques. Dès lors que des activités concernant le diagnostic sont réalisées, il existe un risque d'introduction d'organismes fortement pathogènes. C'est pourquoi le degré de confinement doit être capable de maîtriser tous les risques de ce genre. Des conditions de confinement peuvent également être

---

<sup>1</sup> Directive 98/81/CE du Conseil du 26 octobre 1998 modifiant la directive 90/219/CEE relative à l'utilisation confinée de micro-organismes génétiquement modifiés (Journal officiel n° L 330 du 05/12/1998 p. 0013 – 0031)

<sup>2</sup> Directive 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 - Déclaration de la Commission (Journal officiel n° L 106 du 17/04/2001 p. 0001 – 0039)

requis si du contrôle de la qualité ou d'autres activités ont lieu dans des bâtiments proches de ceux utilisés pour la production.

11. Les locaux de confinement doivent être faciles à désinfecter et posséder les caractéristiques suivantes :
  - a) une absence de sortie d'air directe vers l'extérieur ;
  - b) une ventilation avec de l'air à pression négative. L'air de ces locaux doit être aspiré au travers de filtres HEPA et ne pas être recyclé, ou seulement dans la même zone et à condition de subir une filtration HEPA supplémentaire (cette condition est normalement remplie en faisant passer l'air remis en circulation par les filtres HEPA de la zone). Cependant, l'air peut être recyclé d'une zone à une autre à condition qu'il passe par deux filtres d'extraction HEPA, que l'intégrité du premier de ces filtres soit contrôlée en permanence et que des mesures appropriées soient prévues en cas de défaillance pour évacuer en toute sécurité l'air extrait ;
  - c) l'air provenant des zones de fabrication où sont manipulés des organismes exotiques doit être filtré à l'aide de deux filtres HEPA montés en série, et ne pas être recyclé ;
  - d) un système de collecte et de désinfection des effluents liquides, y compris les liquides de condensation contaminés provenant des stérilisateurs, des biogénérateurs, etc. les déchets solides, y compris les carcasses d'animaux, doivent être, selon les cas, désinfectés, stérilisés ou incinérés. Les filtres contaminés doivent être éliminés selon une méthode ne présentant pas de danger ;
  - e) des vestiaires conçus et utilisés comme des sas, équipés le cas échéant de lavabos et de douches. Le gradient de pression de l'air doit être tel qu'il n'y ait aucune circulation d'air entre la zone de travail et l'environnement extérieur, ni aucun risque de contamination des vêtements portés hors de la zone ;
  - f) un système de sas destiné au passage du matériel, aménagé de manière à éviter toute circulation d'air contaminé entre la zone de travail et l'environnement extérieur et tout risque de contamination du matériel dans le sas. La taille du sas doit permettre une décontamination de surface correcte du matériel qui le traverse. Il convient de prendre en considération l'installation d'une minuterie sur le système de fermeture des portes des sas afin que le matériel y reste pendant un temps suffisant pour que la décontamination soit efficace ;
  - g) dans beaucoup de cas, un autoclave à double porte, « en barrière », pour la sortie des déchets en toute sécurité et l'introduction des articles stériles.
12. Les dispositifs de passage du matériel et les vestiaires doivent être équipés de mécanismes de verrouillage ou d'autres systèmes appropriés qui empêchent que plusieurs portes soient ouvertes en même temps. Les vestiaires doivent être alimentés avec de l'air filtré répondant aux mêmes normes que l'air de la zone de travail, et équipés d'un système d'extraction qui produit une circulation d'air appropriée, indépendante de celle de la zone de travail. En règle générale, les sas destinés au matériel doivent être ventilés de la même façon, mais des sas non ventilés ou équipés seulement d'une pulsion d'air peuvent néanmoins être admis.
13. Les opérations de production telles que l'entretien des cellules, la préparation des milieux, la culture de virus, etc., susceptibles d'être une source de contamination doivent être effectuées dans des zones séparées. Les animaux et les produits d'origine animale doivent être manipulés avec des précautions appropriées.
14. Les zones de production où sont manipulés des agents biologiques particulièrement résistants à la désinfection (par exemple les bactéries sporulées) doivent être indépendantes et exclusivement consacrées à cette activité jusqu'à ce que les agents biologiques aient été inactivés.
15. A l'exception des opérations de mélange et de remplissage consécutives, il convient

de ne manipuler qu'un agent biologique à la fois dans une zone.

16. Les zones de production doivent être conçues de manière à permettre la désinfection entre les campagnes, à l'aide de méthodes validées.
17. La production d'agents biologiques peut avoir lieu dans des zones contrôlées à condition d'être effectuée à l'intérieur d'un équipement entièrement fermé et stérilisé par la chaleur, dont tous les raccordements sont également stérilisés par la chaleur après avoir été mis en place et avant d'être démontés. A condition qu'ils soient peu nombreux, qu'une technique aseptique appropriée soit utilisée et qu'il n'y ait pas de risque de fuite, les raccordements peuvent être réalisés sous flux d'air laminaire. Les paramètres utilisés pour la stérilisation précédant le démontage des raccordements doivent être validés pour les organismes utilisés. Différents produits peuvent être placés dans différents biogénérateurs installés dans la même zone, à condition qu'il n'y ait aucun risque de contamination croisée accidentelle. Toutefois, les organismes qui font généralement l'objet d'exigences particulières en matière de confinement doivent se trouver dans des zones dédiées.
18. Les animaleries où sont placés les animaux destinés à la production, ou utilisés pour celle-ci, doivent être soumises aux dispositions prévues pour les zones de confinement ou les zones d'atmosphère contrôlée, et séparées des autres animaleries.  
  
Les animaleries où sont placés les animaux utilisés pour le contrôle de la qualité à l'aide d'un agent biologique pathogène doivent être confinées de manière appropriée.
19. L'accès aux zones de fabrication doit être réservé au personnel autorisé. Des procédures écrites claires et concises doivent être affichées le cas échéant.
20. La documentation relative aux locaux doit être facilement accessible dans un «dossier de référence du site».

Le site et les bâtiments de production doivent être décrits d'une manière suffisamment détaillée (à l'aide de plans et d'explications écrites) pour que l'affectation et les conditions d'utilisation de tous les locaux soient correctement spécifiées ainsi que les agents biologiques qui y sont manipulés. La circulation des personnes et des produits doit également être clairement indiquée.

Les espèces animales installées dans les animaleries ou ailleurs sur le site doivent être identifiées.

Les activités effectuées dans le voisinage du site doivent également être connues et mentionnées.

Les plans des locaux des zones de confinement et des zones d'atmosphère contrôlée doivent décrire le système de ventilation en mentionnant les pulsions et les extractions, les filtres et leurs spécifications, le nombre de renouvellements d'air par heure et les gradients de pression. Ils doivent préciser quels gradients de pression sont contrôlés par un indicateur de pression.

## **Equipements**

21. Les équipements utilisés doivent être conçus et construits de manière à répondre aux exigences particulières relatives à la fabrication de chaque produit.  
  
Avant d'être mis en service, les équipements doivent être qualifiés et validés. Ils doivent ensuite être entretenus et validés régulièrement.
22. Les équipements doivent assurer, le cas échéant, un confinement primaire satisfaisant de l'agent biologique.  
  
Le cas échéant, ils doivent être conçus et construits de manière à pouvoir être décontaminés et/ou stérilisés d'une manière aisée et efficace.

23. Les équipements clos utilisés pour assurer un confinement primaire des agents biologiques doivent être conçus et construits de manière à éviter toute fuite ou formation de gouttelettes et d'aérosols.

Les entrées et les sorties de gaz doivent être protégées pour assurer un confinement approprié, par exemple en utilisant des filtres hydrophobes stérilisants.

L'introduction et le retrait de matières doivent se faire à l'aide d'un système fermé stérilisable, ou éventuellement sous un flux d'air laminaire approprié.

24. Si nécessaire, les équipements doivent être stérilisés d'une manière appropriée avant l'emploi, de préférence à l'aide de vapeur sèche pressurisée. Si la nature du matériel empêche d'utiliser une méthode de stérilisation à la vapeur, d'autres méthodes peuvent être acceptées. Il est important de ne pas négliger des équipements isolés comme les centrifugeuses de paillasse et les bains-marie.

Les équipements utilisés pour des étapes de purification, de séparation ou de concentration doivent être stérilisés ou désinfectés, au moins entre deux utilisations pour des produits différents. L'influence des méthodes de stérilisation sur l'efficacité et la validité de l'équipement doit être évaluée pour déterminer la durée de vie de ce dernier.

Toutes les procédures de stérilisation doivent être validées.

25. Les équipements doivent être conçus de manière à éviter tout mélange entre différents organismes et produits. Les canalisations, les vannes et les filtres doivent être identifiés selon leur fonction.

Les récipients infectés et non infectés, de même que d'une manière générale les différents organismes et cellules, doivent être placés dans des incubateurs différents. L'usage du même incubateur pour plus d'un type d'organisme ou de cellule n'est acceptable que si des mesures adéquates de fermeture, de décontamination de surface et de ségrégation des récipients sont en place. Les récipients de culture doivent être étiquetés individuellement. Le nettoyage et la désinfection de ces objets peuvent présenter des difficultés particulières et doivent faire l'objet d'une attention particulière.

Les équipements destinés au stockage d'agents ou de produits biologiques doivent être conçus et utilisés de manière à éviter toute possibilité de mélange. Tous les articles stockés doivent être étiquetés d'une manière claire et sans ambiguïté et placés dans des récipients étanches. Les articles comme les stocks de semences (seeds) de cellules et d'organismes sont stockés dans des équipements dédiés.

26. Certains équipements, comme ceux qui nécessitent un contrôle de température, doivent être équipés de systèmes d'enregistrement et/ou d'alarme.

Dans le but d'éviter les pannes, un système de maintenance préventive accompagné d'une analyse des variations des données enregistrées doit être mis en place.

27. Le chargement des lyophilisateurs requiert une zone de confinement d'atmosphère contrôlée appropriée.

L'environnement immédiat des lyophilisateurs est contaminé lors de leur déchargement. Pour cette raison, le local d'atmosphère contrôlée où se trouve un lyophilisateur à porte unique doit être décontaminé avant d'y introduire un nouveau lot de fabrication, à moins que ce dernier ne contienne les mêmes organismes. Les lyophilisateurs à deux portes doivent être stérilisés après chaque cycle, à moins qu'ils ne s'ouvrent dans une zone d'atmosphère contrôlée.

Les lyophilisateurs doivent être stérilisés conformément au point 24. En cas de fabrication par campagne, ils doivent être stérilisés au moins après chaque campagne.

## **Animaux et animaleries**

28. Les requis généraux pour les animaleries, les soins et la quarantaine applicables aux animaux sont repris dans la Directive 86/609/EC<sup>3</sup>.
29. Les animaleries doivent être séparées des autres locaux de production et conçues de manière appropriée.
30. L'état de santé des animaux utilisés pour la production doit être défini, contrôlé et consigné. Certains animaux doivent être traités conformément aux instructions données dans les monographies spécifiques (par exemple les animaux exempts d'organismes pathogènes spécifiques ou SPF).
31. Les animaux, les agents biologiques et les essais effectués doivent faire l'objet d'un système d'identification dans le but d'éviter tout risque de confusion et de contrôler les risques éventuels.

## **Désinfection - Elimination des déchets**

32. La désinfection et/ou l'élimination des déchets et des effluents peuvent revêtir une importance particulière lors de la fabrication de produits immunologiques. Une attention particulière doit donc être apportée aux procédures et aux équipements destinés à éviter toute contamination de l'environnement, ainsi qu'à leur validation ou leur qualification.

## **Production**

33. Etant donné l'importante variété des produits, le nombre d'étapes souvent élevé que comporte la fabrication de médicaments immunologiques vétérinaires et la nature des processus biologiques concernés, une attention particulière doit être apportée au respect des procédures opérationnelles validées, à la surveillance constante de toutes les étapes de la production et aux contrôles en cours de fabrication.

En outre, une attention particulière doit être accordée aux matières premières, aux milieux et à l'utilisation d'un système de lot de semence.

## **Matières premières**

34. Des spécifications écrites doivent définir clairement les caractéristiques appropriées des matières premières. Ces spécifications doivent contenir les détails concernant le fournisseur, la méthode de fabrication, l'origine géographique et l'espèce animale dont proviennent les matières premières ainsi que les contrôles auxquels les matières premières doivent être soumises. Les contrôles microbiologiques sont particulièrement importants.
35. Les résultats des contrôles effectués sur les matières premières doivent être conformes aux spécifications. Si les analyses sont longues (par exemple dans le cas des œufs de poules exemptes d'organismes pathogènes spécifiques ou SPF), il peut s'avérer nécessaire d'utiliser les matières premières avant de disposer des résultats de ces contrôles. Dans ce cas, le produit fini n'est libéré qu'à condition que les contrôles effectués sur les matières premières donnent des résultats satisfaisants.
36. Lors de l'évaluation d'une source de matière première, le système d'assurance de la qualité du fournisseur doit faire l'objet d'une attention particulière. Ce système

---

<sup>3</sup> Directive 2003/65/CE du Parlement européen et du Conseil du 22 juillet 2003 modifiant la directive 86/609/CEE du Conseil concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à la protection des animaux utilisés à des fins expérimentales ou à d'autres fins scientifiques (Journal officiel n° L 230 du 16/09/2003 p. 32-33)

d'Assurance Qualité détermine également la nature et l'importance des analyses requises pour le contrôle de la qualité.

37. Pour la stérilisation des matières premières, la préférence est donnée si possible à une méthode de traitement par la chaleur. Si nécessaire, d'autres méthodes validées comme l'irradiation peuvent être utilisées.

#### *Milieux*

38. L'aptitude d'un milieu à permettre la croissance désirée doit être validée à l'avance d'une manière appropriée.
39. Les milieux doivent être, de préférence, stérilisés sur place ou en ligne. La méthode de prédilection est la chaleur. Les gaz, les milieux, les acides, les bases, les agents anti-mousse et les autres matières introduits dans les biogénérateurs stériles doivent être eux-mêmes stériles.

#### *Système de lot de semence (seed) et de banque de cellules*

40. Afin d'éviter la dérive indésirable des propriétés qui pourrait découler de sous-cultures répétées ou d'un grand nombre de générations, la production des médicaments immunologiques vétérinaires à partir de cultures de micro-organismes, de cellules ou de tissus, ou par propagation dans des embryons ou des animaux, doit reposer sur un système de lots de semence ou de banques de cellules.
41. Le nombre de générations (doublements, passages) qui sépare le lot de semence ou la banque de cellules du produit fini doit être conforme au dossier d'autorisation de mise sur le marché.
42. Les lots de semence et les banques de cellules doivent être caractérisés d'une manière adéquate et la présence d'agents contaminants doit être recherchée. Des critères d'acceptation doivent être établis pour les nouveaux lots de semence. Les lots de semence et les banques de cellules sont constitués, stockés et utilisés de manière à minimiser les risques de contamination ou toute altération. Aucun autre matériel vivant ou infectieux (par ex. des virus ou des lignées cellulaires) n'est manipulé simultanément dans la même zone ou par la même personne au cours de la constitution du lot de semence ou de la banque de cellules.
43. La constitution du lot de semence ou de la banque de cellules doit être effectuée dans un environnement approprié dans le but de protéger le lot de semence ou la banque de cellules et, si d'application, le personnel qui le (la) manipule et l'environnement extérieur.
44. L'origine, la forme et les conditions de stockage du matériel de semence doivent faire l'objet d'une description complète. La stabilité et la reprise d'activité des semences et des cellules doivent être prouvées. Les récipients de stockage doivent être hermétiquement fermés, étiquetés d'une manière claire et stockés à une température appropriée. Les conditions de stockage doivent être contrôlées d'une manière appropriée. Un inventaire qui tient compte de chaque récipient doit être conservé.
45. Seul le personnel autorisé doit pouvoir manipuler les produits, et ces manipulations doivent être effectuées sous le contrôle d'une personne responsable. Les différents lots de semence ou les banques de cellules sont stockés de manière à éviter les confusions ou les contaminations croisées. Il est souhaitable de diviser les lots de semence et les banques de cellules en plusieurs parties, lesquelles sont stockées dans différents endroits dans le but de réduire le risque de perte totale.

## *Principes opérationnels*

46. La formation de gouttelettes et de mousse doit être évitée ou limitée au cours des procédés de fabrication. Les opérations de centrifugation et de mélange susceptibles de provoquer la formation de gouttelettes doivent être effectuées dans des zones confinées ou dans des zones confinées à atmosphère contrôlée, afin d'éviter tout transfert d'organismes vivants.
47. Lorsqu'un produit est renversé accidentellement, il y a lieu de prendre des mesures rapides et qui garantissent la sécurité, en particulier lorsqu'il s'agit d'organismes vivants. Des mesures de décontamination validées doivent être disponibles pour chaque organisme. Lorsqu'il s'agit de différentes souches d'une seule espèce bactérienne ou de virus très proches, le procédé peut n'être validé que vis-à-vis d'une de ces souches ou d'un de ces virus, à moins qu'il y ait des raisons de penser que leur résistance aux agents utilisés peut être significativement différente.
48. Les opérations qui comportent le transfert de matières telles que des milieux stériles, des cultures ou un produit doivent être effectuées, si possible, dans des systèmes fermés pré-stérilisés. Si ce n'est pas possible, ces opérations sont effectuées à des postes de travail sous flux d'air laminaire.
49. L'addition de milieux ou de cultures dans les biogénérateurs, ou dans d'autres récipients, doit s'effectuer dans des conditions soigneusement contrôlées afin d'éviter toute contamination. Au moment de l'ajout des cultures, il faut s'assurer que les récipients sont correctement raccordés.
50. Le cas échéant, par exemple lorsque deux fermenteurs ou plus sont dans la même zone, les orifices des récipients destinés à l'addition de substances ou au prélèvement d'échantillons, ainsi que les dispositifs de raccordement (après leur mise en place, avant la circulation des produits, et à nouveau avant d'être déconnectés) doivent être stérilisés à la vapeur. Dans d'autres circonstances, la désinfection chimique des orifices et une protection des connexions par un flux laminaire peuvent être acceptables.
51. Les équipements, la verrerie, les surfaces externes des récipients qui contiennent le produit et les autres articles de ce genre, doivent être désinfectés selon une méthode validée avant de sortir d'une zone de confinement (voir point 47 ci-dessus). La documentation se rapportant à un lot peut poser un problème particulier. Seuls les documents absolument nécessaires à la conduite des opérations dans le respect des BPF doivent entrer dans la zone et en sortir. S'il apparaît qu'ils ont été contaminés, par exemple par renversement d'un produit ou par aérosol, ou si l'organisme impliqué est exotique, les documents doivent être désinfectés systématiquement de façon appropriée lors de leur passage par un sas. Les données peuvent aussi être transférées à l'extérieur de la zone par des moyens comme la photocopie ou le fax.
52. Les déchets solides ou liquides, comme les débris qui restent après la récolte des œufs, les flacons de culture à usage unique, les cultures et les agents biologiques indésirables, sont stérilisés ou désinfectés avant de sortir d'une zone de confinement. Toutefois, d'autres solutions comme l'usage de récipients scellés ou l'évacuation au moyen de tuyauteries peuvent s'avérer appropriés dans certains cas.
53. Les articles et le matériel qui pénètrent dans une salle de production, y compris la documentation, doivent être soigneusement contrôlés afin de s'assurer qu'ils ont tous trait à cette production. Une réconciliation entre les articles et le matériel qui pénètrent dans un local et ceux qui en sortent est réalisée afin d'éviter leur accumulation dans le local.
54. Les articles et le matériel thermorésistants qui pénètrent dans une zone d'atmosphère contrôlée ou dans une zone de confinement d'atmosphère contrôlée doivent passer par un autoclave ou un four à double entrée. Les articles et le matériel qui ne résistent pas à la chaleur passent par un sas dont les portes sont munies d'un système de verrouillage interactif, à l'intérieur duquel ils sont désinfectés. La stérilisation peut être



effectuée ailleurs, à condition que les articles et le matériel soient doublement emballés et qu'ils soient introduits par un sas avec les précautions appropriées.

55. Des précautions doivent être prises pour éviter toute contamination ou confusion au cours de l'incubation. Une procédure de nettoyage et de désinfection des incubateurs doit être mise en place. Les récipients qui se trouvent dans les incubateurs doivent être soigneusement et clairement étiquetés.
56. A l'exception des opérations de mélange et de remplissage consécutives (ou lorsque des dispositifs totalement fermés sont utilisés), il ne faut manipuler qu'un seul agent biologique vivant à l'intérieur d'un local de production à un moment donné. Les locaux de production doivent être désinfectés de manière efficace entre deux manipulations d'agents biologiques vivants différents.
57. Les produits doivent être inactivés par addition d'un agent inactivant suivie d'une agitation suffisante. Le mélange doit ensuite être transféré dans un second récipient stérile, sauf si la taille et la forme du récipient permettent de le retourner et de l'agiter facilement afin de mouiller toutes les surfaces intérieures avec le mélange final constitué par la culture et par l'agent inactivant.
58. Les récipients contenant un produit inactivé ne doivent pas être ouverts ou échantillonnés dans des zones où se trouvent des agents biologiques vivants. Tout traitement ultérieur de produits inactivés doit avoir lieu dans des zones d'atmosphère contrôlée de classe A ou B ou dans un équipement fermé dédié aux produits inactivés.
59. Une attention particulière doit être accordée à la validation des méthodes de stérilisation, de désinfection, ainsi que d'élimination et d'inactivation des virus.
60. Le remplissage doit être effectué le plus rapidement possible après la production. Les récipients contenant le produit vrac avant remplissage doivent être fermés hermétiquement, étiquetés d'une manière appropriée et stockés dans des conditions de température spécifiées.
61. Un système doit assurer l'intégrité et la fermeture des récipients après remplissage.
62. Les flacons qui contiennent des agents biologiques vivants doivent être fermés de manière à éviter la contamination d'autres produits ou la fuite d'agents vivants dans d'autres zones ou dans l'environnement extérieur.
63. Pour diverses raisons, il peut s'écouler un certain temps entre le remplissage des contenants finaux et leur étiquetage et conditionnement. Des procédures doivent être établies pour le stockage des contenants non étiquetés afin d'éviter toute confusion et d'assurer des conditions de stockage satisfaisantes. Une attention particulière doit être accordée au stockage des produits thermosensibles ou photosensibles. Les températures de stockage doivent être spécifiées.
64. Le rendement de la production doit être comparé, à chaque étape, avec le rendement attendu selon le procédé utilisé. Toute différence significative doit faire l'objet d'une investigation.

## **Contrôle de la qualité**

65. Les contrôles effectués en cours de fabrication jouent un rôle particulièrement important pour garantir l'uniformité de la qualité des médicaments biologiques. Ces contrôles qui sont fondamentaux pour la qualité (par exemple l'inactivation virale) mais qui ne peuvent être effectués sur le produit fini, doivent intervenir à un stade approprié de la production.
66. Il peut être nécessaire de conserver des échantillons de produits intermédiaires en quantité suffisante et dans des conditions de stockage appropriées pour pouvoir recommencer ou confirmer un contrôle de lot.

67. Une surveillance continue des données au cours d'un procédé de production, par exemple la surveillance des paramètres physiques au cours de la fermentation, peut être exigée.
68. La culture continue de produits biologiques est une pratique courante, et une attention particulière doit être accordée aux exigences de ce type de méthode de production en termes de contrôle de la qualité.