

FABRICATION DES MEDICAMENTS EXPERIMENTAUX

Principe

Les médicaments expérimentaux doivent être fabriqués selon les bonnes pratiques de fabrication de médicaments (La réglementation des Médicaments dans la Communauté Européenne, Volume IV). Il convient également de tenir compte des autres recommandations publiées par la Commission européenne qui s'appliquent selon le niveau de développement du produit. Les procédures mises en place sont flexibles, afin de permettre des modifications, dans la mesure où les connaissances sur les procédés sont susceptibles d'évoluer ; ces procédures sont également adaptées au niveau de développement du produit.

Les personnes qui se prêtent à des études cliniques peuvent courir un risque supplémentaire par rapport aux patients traités avec des médicaments déjà mis sur le marché. L'application des bonnes pratiques de fabrication à la fabrication des médicaments expérimentaux est donc destinée à garantir d'une part que les personnes qui se prêtent à la recherche ne sont pas mises en danger, et d'autre part que les résultats de l'étude clinique ne sont pas affectés par des conditions de fabrication non satisfaisantes ayant un impact sur la sécurité, la qualité ou l'efficacité. De la même façon, ces bonnes pratiques de fabrication visent à garantir l'homogénéité des divers lots d'un même médicament expérimental utilisé dans le cadre d'une étude clinique ou dans le cadre de plusieurs études cliniques différentes ; ces bonnes pratiques de fabrication sont également utilisées pour documenter et justifier de façon adéquate toutes modifications apportées au médicament expérimental lors de son développement.

La production de médicaments expérimentaux représente un niveau de complexité supplémentaire par rapport à celle des produits déjà mis sur le marché, en raison du manque d'habitude existant en matière de production, de la diversité de conception des études cliniques, des modes de conditionnements correspondants et souvent de la nécessité de recourir aux procédures de randomisation et de mise en insu, ainsi que du risque accru de contamination croisée et de mélange de produits. De plus, les connaissances relatives à l'activité et la toxicité du produit peuvent être incomplètes et la validation de tous les procédés peut présenter des lacunes. Il est par ailleurs aussi possible d'utiliser des médicaments déjà commercialisés et ayant subi un reconditionnement ou ayant été modifiés de quelque façon que ce soit dans le cadre de ces recherches.

Face à toutes ces difficultés, une parfaite compréhension et une formation adaptée à l'application des bonnes pratiques de fabrication à la production des médicaments expérimentaux est donc indispensable pour le personnel. Il convient également de veiller à une collaboration avec le promoteur de la recherche qui est responsable de tous les aspects de l'étude clinique, et notamment de la qualité des médicaments expérimentaux.

La complexité croissante des opérations de fabrication exige un système de la qualité extrêmement efficace.

La présente annexe fournit également des indications sur les commandes, l'expédition et les retours de médicaments expérimentaux, en complément de celles mentionnées dans les bonnes pratiques cliniques.

Notes :

Médicaments non expérimentaux¹

Des produits autres que le médicament expérimental, le placebo ou le comparateur qui peuvent être fournis aux personnes participant à une étude clinique. . De tels produits peuvent être utilisés comme médicaments associés ou comme médicaments de secours pour des raisons préventives, diagnostiques ou thérapeutiques et/ou peuvent être nécessaires afin de garantir une prise en charge médicale adaptée de la personne qui se prête l'étude. Il est possible également que ces produits soient utilisés conformément au protocole pour induire une réponse physiologique. Ces produits ne répondent pas à la définition des médicaments expérimentaux et peuvent être fournis par le promoteur ou l'investigateur. Le promoteur doit veiller à ce que ces produits soient conformes à la demande d'autorisation d'essai clinique et qu'ils présentent une qualité appropriée aux objectifs de la recherche, en tenant compte de l'origine des produits, qu'ils soient ou non soumis à une autorisation de mise sur le marché et qu'ils aient ou non fait l'objet d'un reconditionnement. L'avis et l'implication d'une personne qualifiée sont recommandés dans cette tâche.

Autorisation de fabrication et reconstitution

L'autorisation prévue à l'article 13(1) de la directive 2001/20/CE est exigée tant pour la fabrication totale ou partielle de médicaments expérimentaux que pour les opérations de division, de conditionnement ou de présentation, conformément à l'article 9(1) de la directive 2005/28/CE. Cette autorisation n'est toutefois pas requise pour la reconstitution dans les conditions prévues à l'article 9(2) de la directive 2005/28/CE.

Dans le cadre de cette disposition, la reconstitution doit être entendue comme une simple opération :

- de dissolution ou de dispersion du médicament expérimental en vue de l'administration du produit à la personne qui se prête à l'étude clinique,
- ou, de dilution ou de mélange du ou des médicament(s) expérimental(aux) avec d'autre(s) substance(s) utilisées comme excipient dans le but de l' (les) administrer.

La reconstitution n'est pas le mélange de plusieurs composants, dont le principe actif, dans le but de fabriquer le médicament expérimental.

Un médicament expérimental doit exister avant qu'un processus puisse être défini comme une reconstitution.

L'opération de reconstitution est effectuée de manière la plus rapprochée possible de l'administration.

Cette opération doit être décrite dans le dossier de demande d'autorisation de l'essai ou dans le dossier du médicament expérimental et dans le protocole de l'étude clinique, ou tout document associé, disponible sur le lieu de l'étude.

Glossaire

Mise en insu

Procédure dans laquelle, une ou plusieurs parties intervenant dans l'étude clinique ne sont pas informées de l'identité des traitements attribués aux personnes qui se prêtent à l'étude. Dans une procédure en simple insu, la personne qui se prête à l'étude n'est généralement pas informée de l'identité du traitement qui lui est attribué. Dans une procédure en double insu, ni la personne qui se prête l'étude, ni l'investigateur, ni le moniteur, ni même

¹ Pour plus d'informations, se reporter aux indications sur les médicaments expérimentaux et autres médicaments utilisés au cours des essais cliniques publiées par la Commission européenne

parfois la personne qui analyse les données ne sont informés de l'identité des traitements attribués. Pour un médicament expérimental, la mise en insu consiste à cacher délibérément l'identité du produit conformément aux instructions du promoteur. Un essai pour lequel aucune mise en insu n'est réalisée est dit « conduit en ouvert ».

Levée de l'insu : Communication de l'identité d'un médicament ayant fait l'objet d'une mise en insu.

Essai clinique

Toute étude sur des sujets humains visant à déterminer ou à confirmer les effets cliniques, pharmacologiques et/ou les autres effets pharmacodynamiques d'un ou plusieurs médicaments expérimentaux ou à mettre en évidence tout effet indésirable ou à en étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination dans le but de s'assurer de leur sécurité et/ou de leur efficacité.

Médicament utilisé comme comparateur

Médicament en expérimentation ou commercialisé (c'est-à-dire témoin actif) ou placebo, utilisé comme comparateur dans une étude clinique.

Médicament expérimental

Tout principe actif sous une forme pharmaceutique ou placebo expérimenté ou utilisé comme référence dans un essai clinique, y compris un médicament ayant une autorisation de mise sur le marché mais utilisé ou présenté (formulé ou conditionné) différemment de la spécialité autorisée, ou lorsqu'il est utilisé pour une indication non autorisée ou en vue d'obtenir de plus amples informations sur la spécialité autorisée.

Investigateur

Une personne responsable de la conduite de l'essai clinique sur un site d'essai. Si un essai est effectué par une équipe de plusieurs personnes sur un site, l'investigateur est le responsable de l'équipe et peut être appelé investigateur principal.

Fabricant / importateur de médicaments expérimentaux

Toute personne impliquée dans des activités pour lesquelles l'autorisation de fabrication ou d'importation de médicaments expérimentaux mentionnée à l'article 13(1) de la directive 2001/20/EC est requise.

Commande

Instruction de fabriquer, de conditionner et/ou d'expédier un certain nombre d'unités de médicaments expérimentaux.

Dossier de spécification du médicament (*Product Specification File: 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.

Randomisation

Procédé selon lequel l'attribution d'un traitement à une personne se prêtant à l'étude clinique, est réalisée de façon aléatoire en vue de réduire les biais dans la réalisation de l'étude.

Code de randomisation

Liste permettant d'identifier le traitement attribué à chaque personne qui se prête à l'étude dans le cadre de la randomisation.

Expédition

Ensemble des opérations de colisage en vue de l'expédition et de l'envoi de commandes de médicaments expérimentaux pour les études cliniques.

Promoteur

Une personne, une entreprise, une institution ou un organisme responsable du lancement, de la gestion et/ou du financement d'un essai clinique.

Gestion de la qualité

1. Le système qualité conçu, mis en place et contrôlé par le fabricant ou l'importateur doit être décrit dans des procédures écrites mises à la disposition du promoteur et tient compte des bonnes pratiques de fabrication applicables aux médicaments expérimentaux.
2. Les spécifications du médicament et les instructions de fabrication sont susceptibles d'être modifiées lors du développement du produit mais il convient de veiller à un contrôle et à une traçabilité stricte de ces modifications.

Personnel

3. Toutes les personnes impliquées dans la fabrication de médicaments expérimentaux sont correctement formées aux exigences spécifiques propres à ce type de produits. Même dans les cas où le personnel impliqué est en petit nombre, il doit y avoir, pour chaque lot, des personnes distinctes responsables de la production et du contrôle de la qualité.
4. La Personne Qualifiée doit veiller en particulier à ce que des systèmes soient mis en place pour garantir le respect des bonnes pratiques de fabrication et a par conséquent des connaissances approfondies du développement pharmaceutique et des procédures relatives aux essais cliniques. Des indications concernant la certification des médicaments expérimentaux par la personne qualifiée sont prévues aux points 38 à 41.

Locaux et matériel

5. La toxicité, l'activité et le potentiel sensibilisant des médicaments expérimentaux n'étant pas toujours complètement connus, il convient de minimiser tous les risques de contamination croisée. La conception du matériel et des locaux, les méthodes d'analyse et de contrôle et les limites d'acceptation à utiliser après nettoyage doivent refléter la nature de ces risques. La production « par campagne » doit être considérée le cas échéant. Il convient également de tenir compte de la solubilité du produit pour toute décision relative au choix du produit de nettoyage.

Documentation

Spécifications et instructions

6. Les spécifications (relatives aux matières premières, aux articles de conditionnement

primaire, aux produits intermédiaires, aux produits vrac et aux produits finis), les formules de fabrication, les instructions de production et de conditionnement doivent être aussi complètes que possible compte tenu du dernier état des connaissances. Ces spécifications doivent être périodiquement réévaluées au cours du développement du produit et actualisées si nécessaire. Chaque nouvelle version doit tenir compte des données les plus récentes, de la technologie actuellement disponible, des exigences réglementaires et de celles de la pharmacopée, et doit faire référence à la version précédente afin de permettre la traçabilité de ce document. Toute modification doit être apportée conformément à une procédure écrite, qui doit prendre en compte toutes les conséquences de cette modification sur le plan de la qualité du produit notamment la stabilité et la bioéquivalence.

7. Les raisons de ces modifications doivent être enregistrées et les conséquences que pourraient avoir de telles modifications sur la qualité des produits et sur tout essai clinique en cours doivent être étudiées et documentées².

Commande

8. La commande doit concerner la production et/ou le conditionnement d'un certain nombre d'unités et/ou leur expédition et doit être passée au fabricant par le promoteur ou par une personne agissant pour son compte. Cette commande doit être formulée par écrit (bien qu'elle puisse être transmise par des moyens électroniques), et doit être suffisamment précise pour éviter toute ambiguïté. Elle doit être autorisée par le promoteur ou par une personne dûment mandatée par lui et doit faire référence au dossier de spécification du médicament et au protocole de l'étude clinique correspondant le cas échéant.

Dossier de spécification du médicament (*Product Specification File: PSF*)

9. Le dossier de spécification du médicament (voir glossaire) doit être continuellement mis à jour, au fur et à mesure de la poursuite du développement du produit, et doit faire référence aux versions antérieures afin de pouvoir retracer l'évolution du document. Il doit comprendre ou faire référence aux documents suivants :
 - les spécifications et méthodes analytiques pour les matières premières, les articles de conditionnement ;
 - les produits intermédiaires, les produits vrac et les produits finis ;
 - les méthodes de fabrication ;
 - les contrôles en cours et leurs méthodes ;
 - un exemplaire d'étiquette approuvée ;
 - les protocoles des études cliniques concernés et les codes de randomisation, le cas échéant ;
 - les contrats de sous-traitance correspondants avec les donneurs d'ordre, le cas échéant ;
 - les données de stabilité ;
 - les conditions de stockage et d'expédition.

La liste énumérée ci-dessus n'est ni limitative ni exhaustive. Son contenu pourra varier en fonction du produit et de son niveau de développement. Ces informations doivent constituer une base permettant d'évaluer si le lot de produit répond aux conditions de certification et de libération par la Personne Qualifiée. La Personne Qualifiée doit

² Les instructions sur les changements nécessitant la demande d'une modification substantielle du dossier d'un médicament expérimental soumis aux autorités compétentes sont indiquées dans la ligne directrice du CHMP relative aux exigences applicables à la documentation sur la qualité des produits chimiques et pharmaceutiques concernant les médicaments expérimentaux utilisés dans les essais cliniques.

donc pouvoir disposer de ces informations. Lorsque différentes étapes de fabrication sont menées sur différents sites sous la responsabilité de différentes personnes qualifiées dans un Etat membre de la Communauté européenne ou dans un Etat partie à l'accord sur l'EEE, il est possible de conserver des dossiers séparés limités aux informations relatives aux activités réalisées sur chaque site.

Formules de fabrication et instructions de fabrication

10. Pour chaque opération de fabrication ou d'approvisionnement, il existe des instructions écrites ainsi que des enregistrements écrits, clairs et adéquats. Si une opération n'est pas destinée à être répétée, il n'est pas nécessaire d'établir une formule maître et des instructions de fabrication. Les enregistrements sont tout particulièrement importants pour la préparation de la version finale des documents à utiliser dans le cadre de la fabrication de routine une fois que l'autorisation de mise sur le marché est accordée.
11. Les informations figurant dans le dossier de spécification du médicament doivent être utilisées pour rédiger les instructions écrites détaillées relatives à la production, au conditionnement, au contrôle de la qualité, aux conditions de stockage et d'expédition.

Instructions de conditionnement

12. Les médicaments expérimentaux sont en général conditionnés individuellement pour chaque personne qui se prête à l'étude clinique. Le nombre d'unités à conditionner doit être spécifié avant le début des opérations de conditionnement ; il doit tenir compte du nombre d'unités nécessaires à la réalisation des contrôles de la qualité et du nombre d'échantillons à conserver. Une réconciliation doit être établie pour s'assurer que les bonnes quantités de produits ont été utilisées à chaque étape des opérations.

Dossiers de production, de contrôle de la qualité et de conditionnement de lot

13. Les dossiers de lot doivent être suffisamment détaillés pour permettre de reconstituer avec précision l'ordre de déroulement des opérations. Toutes les remarques pertinentes permettant d'améliorer la connaissance du produit, de perfectionner les opérations de fabrication et justifiant les procédures utilisées ainsi que toutes modifications apportées, doivent figurer dans ces dossiers.
14. Les dossiers de fabrication des lots doivent être conservés conformément à la période spécifiée dans la directive 2003/94/CE.

Production

Articles de conditionnement

15. Les spécifications et les opérations de contrôle de la qualité doivent inclure des mesures destinées à prévenir une levée non intentionnelle de l'insu due à des changements d'aspects entre différents lots d'articles de conditionnement.

Opérations de fabrication

16. Pendant la phase de développement les paramètres critiques doivent être identifiés et les contrôles en cours de fabrication doivent être principalement utilisés pour contrôler les processus. Les paramètres de production provisoires et les contrôles en cours de fabrication peuvent être déduits d'expériences précédentes, y compris celles acquises lors des phases de développement antérieures. Le personnel au poste clé doit faire preuve d'une grande vigilance pour formuler les instructions nécessaires et les adapter en permanence à l'expérience acquise lors de la production. Les paramètres identifiés et contrôlés doivent être justifiés en s'appuyant sur les connaissances disponibles au

moment considéré.

17. Il n'est pas attendu que les procédés de fabrication des médicaments expérimentaux soient validés de façon aussi étendue que dans la production de routine mais les locaux et les équipements doivent être qualifiés. En ce qui concerne les produits stériles, la validation des procédés de stérilisation répond aux mêmes normes que pour les médicaments déjà pourvus d'une autorisation de mise sur le marché. De même et le cas échéant, l'élimination, l'inactivation des virus et d'autres impuretés d'origine biologique est démontrée afin de garantir la sécurité des produits issus des biotechnologies, en suivant les principes et techniques scientifiques définis dans les instructions disponibles dans ce domaine.
18. La validation des procédés de fabrication aseptique présente des problèmes particuliers lorsque les lots sont de petite taille. Dans de tels cas, le nombre d'unités remplies lors de la validation peut correspondre au nombre maximum d'unités remplies lors de la production. Lorsque cela est possible et compatible avec l'essai de simulation du procédé, un grand nombre d'unités devra être rempli avec un milieu de culture, afin de conforter la validité des résultats obtenus. Le remplissage et la fermeture sont souvent des opérations manuelles ou semi-automatisées, très délicates qui risquent de compromettre les conditions d'asepsie; la formation du personnel et la validation de la technique aseptique de chaque opérateur doivent donc faire l'objet d'une attention accrue.

Principes applicables au médicament utilisé comme comparateur

19. Si un médicament doit subir des modifications, des données doivent être disponibles (par exemple, stabilité, dissolution comparative, biodisponibilité) pour prouver que ces modifications n'altèrent pas de manière significative les caractéristiques initiales de qualité du médicament.
20. La date de péremption indiquée sur le conditionnement d'origine du médicament utilisé comme comparateur peut ne plus être valable si le produit a été reconditionné dans un conditionnement différent, n'offrant pas une protection équivalente, ou n'étant pas compatible avec le médicament. Le promoteur ou une personne agissant pour son compte doit déterminer, en fonction de la nature du produit, les caractéristiques du conditionnement, les conditions de stockage auxquelles le produit peut être soumis et la date limite d'utilisation adéquate. Cette date fait l'objet d'une justification et n'est pas postérieure à la date de péremption indiquée sur le conditionnement d'origine. La date de péremption doit être compatible avec la durée de l'étude clinique.

Opérations de mise en insu

21. Quand des produits sont mis en insu, des systèmes doivent être mis en place afin de garantir que cette procédure est assurée et maintenue, tout en permettant, si nécessaire, leur identification et l'identification de leurs numéros de lots avant l'opération de mise en insu. Il convient également de prévoir un système d'identification rapide du produit en cas d'urgence.

Code de randomisation

22. Des procédures doivent décrire les modes d'obtention, de sécurisation, de diffusion, d'utilisation et de conservation de tout code de randomisation utilisé pour le conditionnement des médicaments expérimentaux ainsi que le système de levée de l'insu. Les enregistrements correspondants doivent être conservés..

Conditionnement

23. Lors du conditionnement des médicaments expérimentaux, il peut être nécessaire de manipuler en même temps différents produits sur la même ligne de conditionnement. Le risque de confusion, d'erreur ou de contamination croisée est minimisé par

l'utilisation de procédures appropriées et/ou d'équipements adaptés et par une formation appropriée du personnel.

24. Le conditionnement et l'étiquetage des médicaments expérimentaux sont probablement plus complexes et sont susceptibles de donner lieu à davantage d'erreurs (également plus difficiles à détecter) que pour des produits commercialisés, en particulier lorsque des produits mis en insu de même apparence sont utilisés. Les précautions contre les erreurs d'étiquetage telles que la réconciliation des étiquettes, le vide de ligne et les contrôles en cours effectués par du personnel formé à cet effet sont renforcées en conséquence.
25. Le conditionnement doit assurer la conservation du médicament expérimental en bon état pendant le transport et le stockage aux points de destination intermédiaires. Toute ouverture ou altération intempestive du conditionnement extérieur au cours du transport doit être facilement décelable.

Etiquetage

26. Les points 26 à 30 exposés ci-dessous sont résumés dans le tableau 1. L'étiquetage doit être conforme aux exigences de la directive 2003/94/EC. I. Les informations suivantes figurent sur l'étiquetage des médicaments expérimentaux, à moins qu'il y ait un motif à l'absence de l'une ou l'autre d'entre elles, par exemple le recours à un système de randomisation électronique centralisé :
 - (a) Nom, adresse et numéro de téléphone du promoteur, de l'organisme prestataire de service ou de l'investigateur (c'est à dire le contact principal pour les informations sur le produit, l'étude clinique et la levée de l'insu en cas d'urgence) ;
 - (b) Forme pharmaceutique, voie d'administration, nombre d'unités de prise ainsi que le nom ou l'identification du produit et son dosage dans le cas d'une étude conduite en ouvert ;
 - (c) Numéro de lot et/ou de code permettant d'identifier le contenu et l'opération de conditionnement ;
 - (d) Code de référence de l'étude clinique, permettant d'identifier l'essai, le centre d'investigation, l'investigateur et le promoteur si ces informations ne sont pas fournies par ailleurs ;
 - (e) Numéro d'identification de la personne qui se prête à l'étude clinique ou le numéro de traitement et, le cas échéant, le numéro de visite de cette personne auprès de l'investigateur ;
 - (f) Nom de l'investigateur, s'il n'est pas déjà mentionné en application des a) et d) du présent point 26 ;
 - (g) Mode d'emploi (il est possible de faire référence à une notice ou à un autre document explicatif destiné à la personne qui se prête à l'étude ou à la personne administrant le produit) ;
 - (h) Mention « Pour étude clinique uniquement » ou une mention similaire ;
 - (i) Conditions de stockage ;
 - (j) Période d'utilisation (date limite d'utilisation, date de péremption ou date de recontrôle, suivant le cas) exprimée en mois/année et d'une façon permettant d'éviter toute ambiguïté ;
 - (k) Mention « Ne pas laisser à la portée des enfants » sauf dans le cas où le produit est utilisé dans des études au cours desquelles le produit n'est pas emporté au domicile des personnes qui se prêtent à l'essai clinique.
27. L'adresse et le numéro de téléphone du contact principal pour obtenir les informations relatives au produit, à l'étude clinique et à la levée de l'insu en cas d'urgence ne doivent pas figurer sur l'étiquette dans le cas où la personne qui se prête à l'essai clinique s'est

vue remettre un document fournissant ces informations et a reçu comme consigne de garder en permanence ce document en sa possession.

28. Les renseignements doivent apparaître dans la ou les langue(s) officielle(s) du pays dans lequel le médicament expérimental doit être utilisé. Les renseignements énumérés au point 26 doivent figurer sur le conditionnement primaire et sur le conditionnement secondaire du médicament expérimental (excepté dans les cas décrits aux points 29 et 30). Les exigences relatives au contenu de l'étiquette sur le conditionnement primaire et extérieur sont résumées dans le tableau 1. Ces renseignements peuvent en outre être rédigés dans d'autres langues.
29. Lorsque le produit est dispensé à la personne qui se prête à l'étude clinique ou délivré à la personne administrant le médicament, dans un conditionnement primaire et un conditionnement secondaire destinés à rester associés, et que le conditionnement secondaire mentionne les renseignements figurant au point 26, l'étiquetage du conditionnement primaire ou tout autre dispositif d'administration fermé qui contient le conditionnement primaire du médicament expérimental, doit comporter les informations suivantes :
 - (a) Nom du promoteur, de l'organisme prestataire de service ou de l'investigateur ;
 - (b) Forme pharmaceutique, voie d'administration (cette mention peut être exclue pour les formes pharmaceutiques solides par voie orale), nombre d'unités de prise et dans le cas d'une recherche conduite en ouvert, le nom ou l'identification du produit et son dosage ;
 - (c) Numéro de lot et/ou de code permettant d'identifier le contenu et l'opération de conditionnement ;
 - (d) Code de référence de la recherche, permettant d'identifier l'étude clinique, le site d'investigation, l'investigateur et le promoteur, si ces informations ne sont pas fournies par ailleurs ;
 - (e) Numéro d'identification de la personne qui se prête à l'étude clinique ou le numéro de traitement, et le cas échéant, le numéro de visite de cette personne auprès de l'investigateur.
30. Si le conditionnement primaire se présente sous la forme de blisters ou de conditionnement de petite taille telles que des ampoules, sur lesquelles les éléments mentionnés dans le point 26 ne peuvent pas figurer, le conditionnement secondaire doit comporter une étiquette avec ces éléments d'information. Le conditionnement primaire doit néanmoins comporter les éléments suivants :
 - (a) Nom du promoteur, de l'organisme prestataire de service ou de l'investigateur ;
 - (b) Voie d'administration (cette mention peut être exclue pour les formes pharmaceutiques solides par voie orale) ainsi que le nom ou l'identification du produit et son dosage dans le cas d'une recherche conduite en ouvert ;
 - (c) Numéro de lot et/ou de code permettant d'identifier le contenu et l'opération de conditionnement ;
 - (d) Code de référence de l'étude clinique, permettant d'identifier l'étude, le site d'investigation, l'investigateur et le promoteur, si ces informations ne sont pas fournies par ailleurs ;
 - (e) Numéro d'identification de la personne qui se prête à l'étude clinique ou le numéro de traitement, et le cas échéant, le numéro de visite de cette personne auprès de l'investigateur.
31. Des symboles ou pictogrammes visant à expliciter certaines des informations susmentionnées peuvent être ajoutés. Des informations supplémentaires, telles les mises en garde ou le mode d'emploi peuvent y figurer.
32. Pour les études cliniques présentant les caractéristiques suivantes mentionnées à

l'article 14 de la directive 2001/20/CE.

Les renseignements suivants doivent être ajoutés au conditionnement d'origine mais ne doivent pas occulter les mentions figurant déjà sur le conditionnement initial :

- i. Nom du promoteur, de l'organisme prestataire de service ou de l'investigateur ;
 - ii. Code de référence de étude, permettant d'identifier l'étude clinique, le site d'investigation, l'investigateur et la personne qui se prête à l'étude.
33. S'il s'avère nécessaire de modifier la période d'utilisation mentionnée au point 26, une étiquette supplémentaire doit être apposée sur le médicament expérimental. Cette étiquette supplémentaire doit indiquer la nouvelle période d'utilisation et rappeler le numéro de lot. Pour des raisons de contrôle de la qualité, cette étiquette peut occulter l'ancienne date, mais pas le numéro de lot initial. Cette opération doit être effectuée dans un site de fabrication autorisé pour cette activité. Quand cela se justifie, cette opération peut être réalisée sur le site d'investigation par ou sous la supervision du pharmacien responsable du site d'investigation. L'opération doit être effectuée conformément aux principes des bonnes pratiques de fabrication, selon des procédures spécifiques et le cas échéant selon un contrat. Cette opération doit faire l'objet d'un contrôle de qualité. Cet étiquetage supplémentaire doit être décrit dans la documentation relative à l'étude clinique et dans les dossiers de lots correspondants.

Contrôle de la qualité

34. Les procédés n'étant pas nécessairement standardisés ni totalement validés, les contrôles sont d'autant plus importants pour garantir la conformité de chaque lot aux spécifications du produit.
35. Le contrôle de la qualité doit être effectué, conformément au dossier de spécification du médicament (PSF) et conformément aux informations notifiées dans le cadre de la demande d'autorisation de l'étude clinique visée à l'article 9 (2) de la Directive 2001/20/CE. L'efficacité de la mise en insu doit être vérifiée et enregistrée.
36. Les échantillons sont conservés dans le double objectif de réaliser des contrôles analytiques et de conserver un échantillon du produit fini. Deux catégories d'échantillons peuvent ainsi être distinguées :

Echantillon de référence : échantillon d'un lot de matière première, d'article de conditionnement, de produit dans son conditionnement primaire ou de produit fini, doit être conservé pour être analysé si nécessaire. Quand leur stabilité le permet, des échantillons de référence des étapes intermédiaires critiques (par exemple celles nécessitant un contrôle analytique et une libération) ou des produits intermédiaires qui ne sont pas restés sous le contrôle effectif du fabricant (par exemple au cours du transport), doivent également être conservés.

Echantillon de rétention : échantillon d'un lot de produit fini dans son conditionnement final pour chaque campagne de conditionnement et chaque période de l'étude clinique. Il doit être conservé pour identification si nécessaire, par exemple de la présentation, du conditionnement, de l'étiquetage, de la notice, du numéro de lot, de la date de péremption.

Dans de nombreux cas, les échantillons de référence et les échantillons de rétention se présenteront de manière identique, c'est à dire sous forme d'unités de produits finis dans leur conditionnement final. Dans de telles circonstances, les échantillons de référence et les échantillons de rétention peuvent être considérés comme interchangeables. Les échantillons de référence et les échantillons de rétention du médicament expérimental sont conservés pendant au moins deux années après la fin ou l'arrêt anticipé des études cliniques dans lesquelles le lot a été utilisé y compris pour les produits mis en insu.

Il est recommandé de conserver des échantillons de rétention jusqu'à ce que le rapport

final de l'étude clinique ait été rédigé pour permettre, le cas échéant, la confirmation de l'identité du produit dans le cadre d'investigations portant sur des résultats d'essai incohérents.

37. Les échantillons de référence et des échantillons de rétention doivent être conservés dans des locaux définis dans un contrat entre le promoteur et le(s) fabricant(s), et doivent être facilement accessibles pour les autorités compétentes.

Les échantillons de référence du produit fini doivent être conservés dans l'EEE ou dans un pays tiers dans le cas où des accords appropriés existent entre la Communauté européenne et le pays exportateur afin d'assurer que le fabricant du médicament expérimental se conforme à des exigences de bonnes pratiques de fabrication au moins équivalentes à celles de la Communauté européenne. Dans des circonstances exceptionnelles, les échantillons de référence du produit fini peuvent être conservés par le fabricant dans un autre pays tiers. Ce cas doit être justifié et documenté dans un contrat établi entre le promoteur, l'importateur dans l'EEE et le fabricant établi dans le pays tiers.

L'échantillon de référence doit être d'une taille suffisante pour permettre de réaliser au moins deux analyses complètes en conformité avec le dossier du médicament expérimental soumis dans le cadre de la demande d'autorisation de l'essai clinique.

Dans le cas des échantillons de rétention, il est acceptable de conserver les informations concernant le conditionnement final sous la forme d'enregistrements écrits ou électroniques à condition que de tels enregistrements comportent des informations suffisantes. En cas d'enregistrement électronique, le système doit être conforme aux exigences de l'annexe 11.

Libération des lots

38. La libération des médicaments expérimentaux ne doit pas avoir lieu tant que la personne qualifiée n'a pas certifié que les exigences requises par l'article 13.3 de la Directive 2001/20/CE sont respectées (voir point 39). La personne qualifiée doit prendre en compte les éléments énumérés dans le point 40 le cas échéant.

39. Les obligations de la personne qualifiée relatives aux médicaments expérimentaux dépendent des différents cas de figure qui peuvent survenir et auxquels il est fait référence ci-dessous. Le Tableau 2 résume les éléments à prendre en compte dans les circonstances les plus fréquentes :

- (a) i) Les produits fabriqués au sein de l'Union européenne (UE) mais qui ne sont pas soumis à une autorisation de mise sur le marché européen : les obligations sont celles définies dans l'article 13.3(a) de la Directive 2001/20/CE.
- (b) ii) Les produits provenant de l'UE en conformité avec l'article 80(b) de la Directive 2001/83/CE et soumis à une autorisation de mise sur le marché de l'Union européenne, quelle que soit leur origine de fabrication : les obligations sont les mêmes que celles du a). Cependant le champ de la certification peut se limiter à garantir que les produits sont conformes à la demande d'autorisation de conduire une étude clinique et à toute autre procédure ultérieure visant à la mise en insu et aux modalités de conditionnement et d'étiquetage spécifiques aux essais cliniques. Le dossier de spécification du médicament aura les mêmes limitations (voir point 9).
- (c) Les produits directement importés d'un pays tiers : les obligations sont celles définies à l'article 13.3(b) de la Directive 2001/20/CE. Dans le cas où les médicaments expérimentaux sont importés d'un pays tiers et qu'ils sont soumis à des accords conclus entre la Communauté Européenne et le pays concerné, tels qu'un accord de reconnaissance mutuelle (MRA), les normes équivalentes de bonnes pratiques de fabrication s'appliquent à condition que de tels accords soient adaptés au produit en question. En l'absence d'un accord

de reconnaissance mutuelle, la personne qualifiée doit s'assurer que des normes équivalentes aux bonnes pratiques de fabrication sont appliquées, par une bonne connaissance du système de la qualité employé par le fabricant. La connaissance de ce système s'acquiert généralement par le biais d'un audit des systèmes de la qualité mis en place par le fabricant. Dans les deux cas, la personne qualifiée pourra alors certifier les lots sur la base des documents fournis par le fabricant dans le pays tiers (voir point 40).

- (d) Pour les médicaments utilisés comme comparateur importés, lorsqu'il n'est pas possible d'obtenir une garantie appropriée permettant de certifier que chaque lot a été fabriqué conformément à des normes équivalentes aux bonnes pratiques de fabrication, les obligations de la personne qualifiée sont celles définies à l'article 13.3(c) de la Directive 2001/20/CE.

40. L'évaluation de chaque lot en vue de sa certification avant sa libération inclut le cas échéant les documents suivants :

- les dossiers de lots, y compris les rapports de contrôle, les rapports de contrôle en cours et les rapports de libération démontrant la bonne conformité avec le dossier de spécification du médicament, la commande, le protocole et le code de randomisation. Ces rapports doivent inclure tout écart ou modification prévu ainsi que tout contrôle ou tests additionnels réalisés ; ils doivent être constitués, approuvés et signés par le personnel autorisé en vertu du système de la qualité ;
- la description des conditions de production ;
- les informations concernant la qualification des locaux, du matériel et la validation des procédés et des méthodes ;
- les résultats de l'examen des produits conditionnés ;
- le cas échéant, les résultats des analyses ou des contrôles effectués après importation ;
- les rapports de stabilité ;
- les informations concernant l'origine des produits et la vérification des conditions de stockage et d'expédition ;
- les rapports d'audit relatifs au système de la qualité adopté par le fabricant ;
- les documents certifiant que le fabricant est autorisé à fabriquer des médicaments expérimentaux ou des médicaments utilisés comme comparateur destinés à l'exportation par les autorités compétentes du pays d'exportation ;
- le cas échéant, les exigences réglementaires relatives à l'autorisation de mise sur le marché, les normes des bonnes pratiques de fabrication applicables et toute autre vérification officielle du respect des bonnes pratiques de fabrication ;
- tous les autres facteurs pertinents pour la qualité du lot dont aura connaissance la personne qualifiée.

La pertinence des éléments susmentionnés varie selon le pays d'origine du produit, le fabricant, la situation du médicament en matière de commercialisation (avec ou sans autorisation de mise sur le marché, dans l'Union Européenne ou dans un pays tiers) et sa phase de développement.

Le promoteur doit veiller à ce que les éléments pris en compte par la personne qualifiée lors de la certification du lot sont bien conformes aux informations notifiées dans le cadre de la demande d'autorisation de l'étude clinique visée à l'article 9 (2) de la Directive 2001/20/CE. (Voir également point 44).

41. Lorsque les médicaments expérimentaux sont fabriqués et conditionnés dans des sites différents sous la surveillance de personnes qualifiées différentes, les recommandations énumérées dans l'annexe 16 de la partie I du présent guide sont applicables.
42. Lorsque, conformément à la réglementation locale, le conditionnement ou l'étiquetage

sont effectués, sous la supervision d'un pharmacien d'études cliniques ou d'un autre professionnel de santé, sur le site d'investigation, il n'est pas nécessaire que la personne qualifiée qui a initialement libéré le lot, certifie l'activité en question. Néanmoins après consultation de la personne qualifiée, le promoteur doit veiller à ce que les opérations soient convenablement documentées et réalisées conformément aux bonnes pratiques en vigueur.

Expédition

43. Les médicaments expérimentaux doivent rester sous le contrôle du promoteur tant que la procédure de libération n'a pas été effectuée. Cette procédure de libération comprend les deux étapes suivantes :

- certification par la personne qualifiée
- libération par le promoteur pour utilisation dans l'essai clinique, dans le respect des exigences énoncées dans la demande d'autorisation de l'étude clinique visée à l'article 9 de la Directive 2001/20/CE. Ces deux étapes doivent être enregistrées³ et la documentation correspondante doit être conservée dans les documents essentiels relatifs à l'étude clinique par le promoteur ou par une personne agissant pour son compte.

Le promoteur doit s'assurer que les informations décrites dans la demande d'autorisation de l'essai clinique et prises en compte par la personne qualifiée sont conformes à ce qui a été réellement accepté par les autorités compétentes. Afin de respecter de façon optimale cette exigence, des dispositions appropriées doivent être établies en élaborant une procédure de gestion des modifications du dossier de spécification du médicament et en mettant en place un contrat entre le promoteur et la personne qualifiée.

44. Les médicaments expérimentaux doivent être expédiés conformément aux instructions données dans la demande d'expédition par le promoteur ou par une personne agissant en son nom.
45. Avant l'envoi des médicaments expérimentaux vers le site d'investigation, les dispositions relatives à la levée de l'insu doivent être disponibles auprès du personnel responsable désigné par le promoteur.
46. Le fabricant ou l'importateur doit établir un inventaire détaillé des expéditions qu'il a effectuées, identifiant notamment les destinataires de ces expéditions.
47. Les transferts des médicaments expérimentaux d'un site d'investigation à un autre doivent rester exceptionnels. De tels transferts doivent faire l'objet de procédures opératoires standards. Il convient d'évaluer l'aptitude du médicament à être transféré en examinant d'une part, l'historique du produit depuis que le fabricant n'en a plus le contrôle à l'aide, par exemple, des comptes rendus de monitoring des études cliniques et des dossiers relatifs aux conditions de stockage sur le lieu initial de l'étude clinique et d'autre part, l'avis de la personne qualifiée doit être demandé. Le médicament doit être, si nécessaire, retourné au fabricant ou à un autre fabricant autorisé pour un ré-étiquetage et, le cas échéant, pour être certifié par la personne qualifiée. Les données de ces opérations doivent être enregistrées et conservées pour que soit garantie la traçabilité.

Réclamations

48. Les conclusions de toute enquête menée à la suite d'une réclamation pouvant être liée à la qualité du produit doivent faire l'objet d'une discussion entre le fabricant ou

³ Un modèle harmonisé de certificat de lot est fourni en annexe 3 pour faciliter les échanges entre les Etats Membres.

l'importateur et le promoteur (s'ils sont distincts). Celle-ci doit impliquer la personne qualifiée ainsi que les personnes responsables de l'étude clinique concernée afin d'évaluer tout impact potentiel sur l'étude, le développement du médicament et sur les personnes qui se prêtent à l'étude clinique.

Rappels et retours

Rappels

49. Des procédures visant à rappeler les médicaments expérimentaux et à documenter ces opérations doivent être fixées par le promoteur en collaboration avec le fabricant ou l'importateur s'ils sont distincts. L'investigateur et le moniteur ont connaissance de leurs obligations dans le cadre de cette procédure de rappel.
50. Le promoteur doit s'assurer que le fournisseur du médicament utilisé comme comparateur ou de tout autre médicament devant être utilisé dans l'étude clinique, dispose d'un système lui permettant de rappeler tout produit fourni.

Retours

51. Les médicaments expérimentaux non utilisés doivent être retournés dans des conditions définies par le promoteur et spécifiées dans des procédures écrites.
52. Les médicaments expérimentaux retournés doivent être clairement identifiés et stockés dans une zone réservée à cet effet et placée sous un contrôle adéquat. Des inventaires de ces médicaments sont établis et conservés.

Destruction

53. Le promoteur est responsable de la destruction des médicaments expérimentaux non utilisés et/ou retournés. La destruction des médicaments expérimentaux ne doit pas être réalisée sans l'accord écrit préalable du promoteur.
54. Les quantités expédiées de médicaments et les quantités utilisées et retournées de médicaments doivent être enregistrées, réconciliées et vérifiées pour chaque site d'investigation et pour chaque période de l'étude par le promoteur ou par une personne agissant pour son compte. La destruction des médicaments expérimentaux non utilisés doit être effectuée par site d'investigation ou par période de l'étude après que les écarts constatés entre les quantités mentionnées ci-dessus ont été étudiés et motivés de façon satisfaisante, et qu'une réconciliation a été acceptée. Les opérations de destruction doivent être enregistrées afin de pouvoir être comptabilisées. Le promoteur doit conserver les dossiers afférents à ces opérations.
55. Lors de la destruction des médicaments expérimentaux, il doit être remis au promoteur un certificat daté ou une attestation confirmant la réalisation de cette opération. Ces documents doivent identifier clairement ou doivent permettre d'assurer la traçabilité des lots et/ou du nombre de personnes incluses dans l'étude clinique concernés, ainsi que les quantités effectivement détruites.

TABLEAU 1. RÉSUMÉ DES MENTIONS D'ÉTIQUETAGE (§ 26 à 30)

- (a) nom, adresse et numéro de téléphone du promoteur, de l'organisme prestataire de service ou de l'investigateur (c'est-à-dire le contact principal pour les informations sur le produit, l'étude clinique et la levée de l'insu en cas d'urgence) ;
- (b) forme pharmaceutique, voie d'administration, nombre d'unités de prise, ainsi que le nom ou l'identification du produit et son dosage dans le cas d'une étude clinique ouverte ;
- (c) numéro de lot et/ou de code permettant d'identifier le contenu et l'opération de conditionnement ;
- (d) code de référence de l'étude, permettant d'identifier l'étude clinique, le lieu d'investigation, l'investigateur et le promoteur si ces informations ne sont pas fournies par ailleurs ;
- (e) numéro d'identification de la personne qui se prête à l'étude ou le numéro de traitement et, le cas échéant, le numéro de visite de cette personne auprès de l'investigateur ;
- (f) nom de l'investigateur (s'il n'est pas déjà mentionné en application des a) et d) ci-dessus mentionné) ;
- (g) mode d'emploi (il est possible de faire référence à une notice ou à un autre document explicatif destiné à la personne qui se prête à l'étude ou à la personne administrant le produit) ;
- (h) mention « Pour étude clinique uniquement » ou une mention similaire ;
- (i) conditions de stockage ;
- (j) période d'utilisation (date limite d'utilisation, date de péremption ou date de re-contrôle suivant le cas) exprimée en mois/année et d'une façon permettant d'éviter toute ambiguïté ;
- (k) mention « Ne pas laisser à la portée des enfants » sauf dans le cas où le produit est utilisé dans des études au cours desquelles le produit n'est pas emporté au domicile des personnes qui se prêtent à l'étude.

Pour le conditionnement extérieur et pour le conditionnement primaire (§26)

Renseignements

a⁴ à k

CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Lorsque le conditionnement primaire et le conditionnement extérieur restent associés (§29)⁵

a⁶b⁷c d e

CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Blisters ou conditionnement de petite taille (§30)⁵

a⁶ b^{7,8} c d e

CAS GENERAL

⁴ Il n'est pas nécessaire de faire apparaître sur l'étiquetage, l'adresse et le numéro de téléphone du contact principal pour les informations relatives au produit, à l'étude clinique et à la levée de l'insu à utiliser en cas d'urgence, dans le cas où la personne qui se prête à la recherche s'est vue remettre un document fournissant ces informations et a reçu comme consigne de garder en permanence ce document en sa possession (§ 27).

⁵ Lorsque le conditionnement extérieur mentionne les renseignements énumérés dans l'Article 26.

⁶ Dans ce cas, il n'est pas nécessaire d'inclure, l'adresse et le numéro de téléphone du contact principal pour des informations relatives au produit, à l'étude clinique et à la levée de l'insu à utiliser en cas d'urgence.

⁷ Dans le cas des formes pharmaceutiques solides par voie orale, il n'est pas nécessaire de préciser la voie d'administration.

⁸ Il n'est pas nécessaire de préciser la forme pharmaceutique et le nombre d'unités de prise.

TABLEAU 2 : LIBÉRATION DES LOTS DES PRODUITS

ELEMENTS A PRENDRE EN COMPTE (3)	PRODUIT DISPONIBLE DANS L'UE		PRODUIT IMPORTE DE PAYS TIERS		
	Produit fabriqué dans l'UE sans AMM	Produit avec AMM et disponible sur le marché de l'UE	Produit sans aucune AMM européenne	Produit avec une AMM européenne	Médicament utilisé comme référence lorsque la documentation certifiant que chaque lot a été fabriqué dans des conditions au moins équivalentes à celles prévues par la Directive 2003/94/CE ne peut être obtenue.
AVANT LES OPERATIONS SPECIFIQUES A L'ETUDE CLINIQUE					
a) conditions d'expédition et de stockage	Oui				
b) tous les facteurs pertinents (1) montrant que chaque lot a été fabriqué et libéré conformément à : la Directive 2003/94/CE, ou	Oui				
des normes de BPF au moins équivalentes à celles prévues par la Directive 2003/94/CE	-		Oui (2)		
c) documentation attestant que chaque lot a été libéré au sein de l'UE conformément aux exigences stipulées dans les BPF de l'UE (article 51 de la directive 2001/83/CE), ou documentation attestant que le produit est disponible sur le marché européen et a été fourni conformément à l'article 80 (b) de la Directive 2001/83/CE.		Oui			
d) documentation attestant que le produit est disponible sur le marché local et documentation permettant d'établir le respect des exigences réglementaires locales pour l'autorisation de mise sur le marché et la commercialisation sur le marché local.					Oui
e) résultats de toutes les analyses, contrôles et vérifications effectués en vue d'évaluer la qualité du lot importé conformément : aux exigences de l'AMM (article 51b de la directive 2001/83/CE), ou				Oui	-
au dossier de spécification du médicament, à la commande, et aux éléments mentionnés dans la demande d'autorisation de l'étude clinique visée à l'article 9.2			Oui	-	Oui
Lorsque ces analyses, contrôles et vérifications ne sont pas effectués dans l'UE, une justification doit être fournie et la personne qualifiée doit certifier que les analyses ont été menées en conformité avec des normes de BPF au moins équivalentes à celles prévues dans la Directive 2003/94/CE.			Oui	Oui	Oui

APRES LES OPERATIONS SPECIFIQUES A L'ETUDE CLINIQUE

f) en plus de l'évaluation avant les opérations spécifiques à l'étude clinique, tous les autres facteurs pertinents (1) montrant que chaque lot a été traité en vue de la mise en insu, du conditionnement spécifique à l'étude clinique, de l'étiquetage et des contrôles conformément :

à la directive 2003/94/CE, ou Oui

des normes de BPF au moins équivalentes à celles prévues par la Directive 2003/94/CE -

Oui (2)

ANNEXE 3 :

[EN-TETE DU FABRICANT]

Contenu du certificat de lot

Prévu à l'article 13.3 de la directive 2001/20/CE

- (1) Nom(s) ou identification du ou des produit(s) tel(s) que prévu(s) dans la demande d'autorisation de l'essai clinique, si applicable.
- (2) Numéro EudraCT et numéro de code du protocole attribué par le promoteur.
- (3) Dosage

Nom ou identification et composition unitaire pour toutes les substances actives de chaque médicament expérimental (y compris le placebo). La façon dont cette information est fournie ne doit pas permettre de lever l'insu dans le cadre de l'essai clinique.
- (4) Forme pharmaceutique
- (5) Composition de l'unité de conditionnement : présentation(s) (par exemple : flacons, bouteilles, blisters...) et quantité(s)
- (6) Numéro de lot
- (7) Date de péremption/date de re-contrôle/date limite d'utilisation
- (8) Nom et adresse du fabricant où se trouve la personne qualifiée délivrant le certificat
- (9) Numéro d'autorisation du fabricant cité au point 8
- (10) Commentaires / Remarques
- (11) Toute information complémentaire pertinente selon la personne qualifiée dans un Etat membre la Communauté européenne ou dans un Etat partie à l'accord sur l'EEE
- (12) Déclaration de conformité
- (13) « Je certifie par le présent certificat que ce lot est conforme aux exigences de l'article 13.3 de la directive 2001/20/CE »
- (14) Nom de la personne qualifiée qui signe le certificat de lot
- (15) Signature
- (16) Date de la signature

Note explicative :

Les médicaments expérimentaux ne peuvent pas être utilisés dans une étude clinique conduite dans un Etat membre de l'Espace Economique Européen avant la fin de la procédure en deux étapes prévue au point 43 de la présente annexe. La première étape est la certification de chaque lot par la personne qualifiée du fabricant ou de l'importateur indiquant que les dispositions de l'article 13.3 (a), (b) ou (c) de la directive 2001/20/CE ont été respectées et documentées conformément à l'article 13.4 de la même directive.

Selon la directive 2001/20/CE, un lot de médicament expérimental ne doit pas faire l'objet des contrôles supplémentaires prévus aux articles 13.3 (a), (b) ou (c) de la même directive quand il circule entre les Etats membres de la Communauté européenne accompagné du certificat de lot signé par la personne qualifiée. Afin de faciliter la libre circulation des médicaments expérimentaux entre les Etats membres de la Communauté européenne, le contenu de ces certificats doit être conforme au format harmonisé présenté ci-dessus. Ce format peut aussi être utilisé pour certifier les lots destinés à être utilisés au sein de l'Etat membre du fabricant ou de l'importateur.