

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS

UNIVERSITÉ DE TOURS

FACULTE DE PHARMACIE

« Philippe-Maupas »

Année 2023-2024

Thèse N° : 27

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

SACHA BRUNEAU

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 12 juin 2024

**Maitrise de la certification d'un médicament injectable
produit chez un sous-traitant**

JURY

Président : Professeure à l'université de Tours Marie-Claude VIAUD-MASSUARD

Membres :

Jackie Vergote Maître de conférences et Enseignant chercheur à l'université de Tours

Isabelle MAUGAIN Pharmacienne pour Les Laboratoires Servier Industrie à Gidy

Alexandra LEBOURG Pharmacienne pour les Laboratoires Boiron à Tours

ANNEE : 2023 - 2024

Directeur : Pr Denys BRAND

Directeur Adjoint : M. Matthieu JUSTE

Assesseurs : M. Gildas PRIE, Mme Mélanie BOUVIN PLEY, Mme Emilie ALLARD-VANNIER, M. Bruno GIRAUDAU, Mme Claire POUPLARD, Mme Audrey OUDIN

ENSEIGNANTS

14 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUDESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-INFECTIEUSE
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

6 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAUDAU	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIOLOGIE
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE

2 PROFESSEURS ÉMERITE

BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE
THIBAUT	Gilles	IMMUNOLOGIE

35 MAITRES DE CONFÉRENCES

AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE & TOXICOLOGIE
BOUVIN-PLEY	Mélanie	MICROBIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-INFECTIEUSE
DELAYE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE

Mise à jour du 18/09/2023

JUSTE	Matthieu	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-INFECTIEUSE
LAJOIE	Laurie	IMMUNOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
ODIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
POUPET	Cyril	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SAHLI	Ramla	PHARMACOGNOSIE
SIEROCKI	Pierre	CHIMIE ORGANIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VERCOUILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VERGER	Alexis	PHARMACIE GALENIQUE
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIologie
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

1 MAST

CAMUS GABRIEL

Mathilde

Filière Officine

4 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE
VEYRAT DUREBEX	Charlotte	BIOCHIMIE CLINIQUE

4 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

BOULARD	Pierre	IMMUNOLOGIE
DOUEZ	Emmanuel	PHARMACIE GALENIQUE
POUPIN	Pierre	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIologie
TULOUP	Vianney	PHARMACIE CLINIQUE

1 ATER (Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche)

KICHOU	Hichem	CHIMIE ANALYTIQUE
--------	--------	-------------------

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

1 contrat d'enseignement

GERBIER (contrat	Soledad	ANGLAIS
------------------	---------	---------

3 CHARGÉS DE RECHERCHE

EPARDAUD	Mathieu	INRAE
MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE

SERMENT DE GALIEN

En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;

De coopérer avec les autres professionnels de santé ;

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

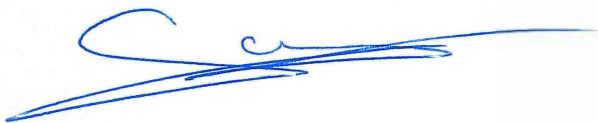
Date : 02/07/2024

L'étudiant

BRUNEAU Sacha

Le Doyen de la Faculté

Professeur Denys BRAND



REMERCIEMENTS

Cette thèse marque la fin de la partie universitaire de ma formation de Pharmacien. Je remercie Madame Marie-Claude Viaud-Massuard d'avoir accepté de présider mon jury. Je tiens également à exprimer ma gratitude à Madame Isabelle Maugain, Madame Jackie Vergote et Madame Alexandra Lebourg pour avoir accepté d'être membre de mon jury et de participer à cette étape importante de ma vie.

Depuis le début de ma carrière professionnelle, j'ai toujours été très bien entouré. C'est le cas actuellement, et ce fut le cas avec Alexandra Lebourg qui m'a offert un superbe cadre pour ma première expérience industrielle. Je tiens également à remercier ma directrice de thèse, Isabelle Maugain. Ce travail m'a offert l'opportunité d'approfondir mes connaissances dans le domaine des médicaments injectables et de la certification. Les conseils, la formation et l'expertise transmise par Isabelle vont me permettre de m'épanouir pleinement dans ma carrière professionnelle.

Je remercie Madame Jackie Vergote pour son accompagnement bienveillant et sa disponibilité.

Je souhaite également à remercier mes camarades de la promotion RMQIS 2021-2022 et particulièrement mes colocataires pour ces discussions et ces débats qui ont enrichi notre année universitaire et professionnelle.

Enfin je remercie ma famille et mes amis, qui sont d'un grand soutien au quotidien.

Merci à tous pour votre contribution à cette étape importante qui clôture ma période académique.

Table des matières

Liste des abréviations.....	7
Liste des figures	9
Liste des tableaux	9
Introduction	10
1. La certification d'un lot de médicament.....	12
1.1. La fabrication des médicaments.....	12
1.2. Site fabricant.....	13
1.3. Les Bonnes pratiques de fabrication	13
1.4. Le Pharmacien Responsable	15
1.5. La Personne Qualifiée.....	16
1.6. Annexe 16 des BPF « Certification par une Personne Qualifiée et libération des lots »	16
1.7. Processus de certification par une Personne Qualifiée et libération des lots	18
1.8. Responsabilités opérationnelles et délégation de tâches.	19
1.9. La confirmation d'opération de fabrication par une Personne Qualifiée	27
2. La certification d'un lot de médicament produit chez un sous-traitant	28
2.1. Production externalisée.....	28
2.2. Mise en place de la sous traitance	28
2.2.1. Établissement d'un partenariat avec un sous-traitant de fabrication	28
2.2.2. Contrat pharmaceutique	30
2.3. Démarrage de la production.....	32
2.3.1. Prérequis au démarrage de la production.....	32
2.3.2. Certification d'un lot sur le territoire européen et importation depuis un pays tiers	33
2.3.3. Accords de reconnaissance mutuelle	34
2.4. Certification par une Personne Qualifiée d'un lot produit chez un sous-traitant	35
2.4.1. Enjeux spécifiques avant la certification	35
2.4.2. Documentation nécessaire pour la Personne Qualifiée lors de la certification du lot	37
2.4.3. Partage de responsabilité et certificat de confirmation.....	38
2.4.4. Suivi et performance de la sous traitance.....	38
3. La certification d'un lot de médicament injectable produit chez un sous-traitant	40
3.1. Médicament injectable	40

3.2.	Annexe 1 des GMP européennes « Manufacture of sterile medicinal products » ..	41
3.2.1.	Dernière publication de l'annexe 1 des GMP	41
3.2.2.	Organisation de l'Annexe 1 des GMP	42
3.3.	L'assurance de la stérilité	44
3.3.1.	Stérilité et contaminants	44
3.3.2.	Niveau d'assurance de stérilité	47
3.3.3.	Opération de stérilisation d'un médicament injectable	48
3.3.4.	Choix de la méthode de stérilisation	49
3.3.5.	Essai de stérilité	52
3.4.	Outil de maîtrise et stratégie de contrôle de la contamination	52
3.4.1.	Maîtrise du risque	52
3.4.2.	Milieu	54
3.4.3.	Matériel	58
3.4.4.	Matière	60
3.4.5.	Méthode	62
3.4.6.	Main d'œuvre	65
3.4.7.	Aseptic Process Simulation	67
3.5.	Certification par une Personne Qualifiée d'un lot injectable produit chez un sous-traitant	68
3.5.1.	Données de production et traçabilité	68
3.5.2.	Éléments à contrôler lors l'évaluation de la production d'un lot de produit fini ..	69
3.5.3.	Certification du produit fini	74
	Conclusion	76
	Bibliographie	77
	ANNEXE 1 : Certification par une Personne Qualifiée d'un lot de médicament fabriqué dans un État membre de l'UE	81
	ANNEXE 2 : Certification par une Personne Qualifiée d'un lot de médicament fabriqué dans un pays tiers	82
	ANNEXE 3 : Certification par une Personne Qualifiée d'un lot de médicament fabriqué dans un État ayant un accord de reconnaissance mutuelle avec l'UE	83
	ANNEXE 4 : SIPOC sur la certification du lot de produits injectables	84

Liste des abréviations

5M : Milieu, main d'œuvre, matériel, matière, méthode

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament

API : Active pharmaceutical ingredient

APS : Aseptic process simulation

AQ : Assurance qualité

ARM : Accord de reconnaissance mutuelle

BPD : Bonnes pratiques documentaires

BPF : Bonnes pratiques de fabrication

CCS : Control contamination strategy

CQ : Contrôle qualité

EEB : L'essai des endotoxines bactériennes

EMA: Agence européenne des médicaments

GMP: Good manufacturing practices

HEPA : High-Efficiency Particulate Air

ICH : Conseil international d'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain

IPC : In Process control

LAL : Lysat d'am bocytes de limule

LD : Ligne directrice

LEEM : Les entreprises du médicament

MSA : Master supply agreement

MFT : Media fill test

NAS : Niveau d'assurance stérilité

OOS : Out of specification

OOT : out of trend

PR : Pharmacien responsable

QP : Qualified Person ou Personne Qualifiée

RABS : Restricted Access Barrier Systems

RQP : Revue qualité produit

TAMC : Total aerobic microbial count

TSE/BSE : Encéphalopathie spongiforme transmissible/ Encéphalopathie
spongiforme bovine

UE : Union européenne

VHP : Vaporisation de peroxyde d'hydrogène

Liste des figures

Figure 1 La fabrication des médicaments	12
Figure 2 Les voies parentérales (22)	40
Figure 3 La fabrication des médicaments injectables avec stérilisation terminale	50
Figure 4 La fabrication des médicaments injectables avec utilisation de la filtration stérilisante	51
Figure 5 Représentation schématique des différentes technologies barrières disponibles (isolateur et RABS).....	58
Figure 6 Enregistrement et évaluation des données de production en vue de la certification du produit fini.....	69

Liste des tableaux

Tableau I Responsabilités personnelles de la Personne Qualifiée avant la certification d'un lot de médicament.....	19
Tableau II Tâches pouvant être déléguées par la Personne Qualifiée	21
Tableau III Comparaison des chapitres de l'annexe 1 des GMP et de l'annexe 1 des BPF ..	41
Tableau IV Les chapitres de l'annexe 1 des GMP européennes.....	42
Tableau V Les contaminants lors de la production d'un médicament injectable.....	45
Tableau VI Niveaux de log et réduction du nombre de micro-organismes	47
Tableau VII Les opérations de stérilisation d'un produit injectable	48
Tableau VIII Analyse 5M des éléments de la stratégie de contrôle de la contamination des GMP européennes	53
Tableau IX Classification des zones de production et opération de stérilisation.....	55
Tableau X Eléments à vérifier lors de l'évaluation d'un dossier de lot d'un produit injectable	70

Introduction

Chaque année depuis 2011, l'organisation professionnelle des entreprises du médicament opérant en France (LEEM) organise un observatoire sociétal mené par une entreprise de sondage (1). Il permet de prendre le pouls et de connaître la perception des Français vis-à-vis des entreprises du médicament. Dans un rapport de décembre 2022, on trouve cette conclusion, *« la confiance des Français dans les entreprises du médicament est plus élevée qu'avant la crise du Covid, le secteur est désormais perçu comme « vital ». Face aux difficultés d'approvisionnement et d'accès aux médicaments, les Français, les élus et les professionnels de santé demandent à l'État d'investir plus dans cette industrie stratégique pour rendre la France moins dépendante »* (1). Après un moment de fragilité quant à la confiance des Français envers les laboratoires, elle est désormais en progression chaque année, plus 10 points depuis 3 ans (1). Aujourd'hui, plus de 10 millions de personnes suivent un traitement quotidien en France. La qualité des médicaments sur le marché est donc un enjeu majeur et essentiel pour les patients, car elle représente leur quotidien.

« Chaque lot de produit fini doit être certifié par une Personne Qualifiée au sein de l'Union européenne avant d'être libéré pour la vente ou la distribution dans l'UE ou pour l'exportation. » Extrait de l'annexe 16 des BPF (2)

La certification garantit la qualité des médicaments pour le patient. *« La Personne Qualifiée a la responsabilité de s'assurer que chaque lot individuel a été fabriqué et contrôlé conformément à la législation en vigueur au sein de l'État membre dans lequel la certification a lieu »* (2). Cela garantit que la fabrication a été réalisée dans le respect des exigences du dossier d'enregistrement et des Bonnes pratiques de fabrication (BPF).

En même temps, le développement de la fabrication chez un façonnier a fait apparaître de nouveaux enjeux. Pour continuer à garantir cette qualité, la Personne Qualifiée va

avoir des besoins particuliers. L'annexe 16 des BPF « *Certification par une Personne Qualifiée et libération des lots* » (2) permet de cadrer ces prérequis à la certification et de définir les relations entre sites fabricants.

De plus, la production d'un médicament injectable a ses exigences et ses particularités. Les enjeux sont donc doubles pour la Personne Qualifiée qui doit s'assurer de la gestion experte du processus de stérilité, dans le contexte d'une production externalisée.

L'objectif de cette thèse est donc d'analyser les moyens dont dispose la Personne Qualifiée afin d'assurer la qualité d'un lot de médicaments injectables produit chez un sous-traitant. Nous étudierons d'abord le processus de certification d'un lot de médicaments et les individus autorisés à l'effectuer conformément à la réglementation en vigueur. Nous en détaillerons les modalités de réalisation en accord avec les Bonnes pratiques de fabrication et l'annexe 16 « *Certification par une Personne Qualifiée et libération des lots* » (2) de ce même texte. Par la suite, nous examinerons les exigences et les besoins spécifiques de la Personne Qualifiée pour la certification dans le cadre d'une production externalisée chez un ou plusieurs sous-traitants. Enfin, après une introduction sur la stérilité et l'annexe 1 des GMP « *Manufacture of sterile medicinal products* » (3) s'appliquant à la production de médicaments injectables, nous terminerons par une analyse des éléments clefs permettant à la Personne Qualifiée de s'assurer de la maîtrise de la production d'un produit injectable, notamment au travers de l'évaluation d'un dossier de lot d'un produit injectable.

1. La certification d'un lot de médicament

1.1. La fabrication des médicaments

L'article R5124-2 du code de la santé publique définit la fabrication des médicaments comme « *les opérations concernant l'achat des matières premières et des articles de conditionnement, les opérations de production, de contrôle de la qualité, de libération des lots, ainsi que les opérations de stockage correspondantes* » (4). La certification est l'opération à la fin du processus de fabrication, juste avant que le lot de médicament ne soit libéré pour la vente ou la distribution sur son marché de destination. Elle doit être effectuée par une Personne Qualifiée travaillant sur un site fabricant qui va donc porter la responsabilité pharmaceutique.

La figure 1, ci-dessous, illustre les étapes de la fabrication d'un médicament.

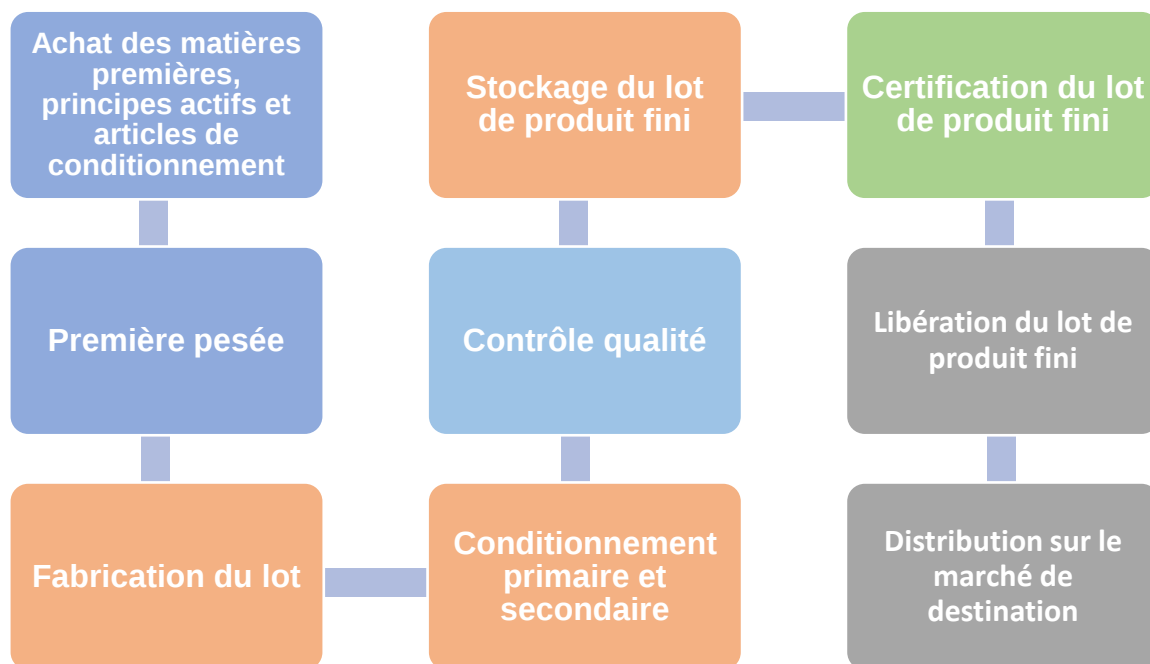


Figure 1 La fabrication des médicaments

1.2. Site fabricant

L'ouverture d'un établissement fabricant en France nécessite systématiquement une autorisation préalable de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) (5). L'objectif est d'évaluer la conformité du projet aux BPF, de vérifier que les moyens nécessaires sont disponibles et qu'ils seront bien mis en œuvre.

Dans un deuxième temps, le certificat « *Good Manufacturing Practices* » (6) atteste qu'une installation de production a été inspectée et respecte les normes et les critères de qualité requis pour la fabrication de produits pharmaceutiques européenne. Ce certificat est une reconnaissance officielle par une autorité compétente. Il garantit que les processus de fabrication, de contrôle et de documentation sont conformes aux normes établies pour assurer les opérations listées.

La directive 2001/83/EC article 48, exige d'avoir au moins une Personne Qualifiée par établissement titulaire d'une autorisation de fabrication (7).

La certification est réalisée par une Personne Qualifiée sur le site de fabrication, autorisée par un certificat GMP à effectuer cette activité.

1.3. Les Bonnes pratiques de fabrication

Un site fabricant français doit donc se conformer aux Bonnes pratiques de fabrication. Elles sont la déclinaison en droit français des « *Good manufacturing practice* » européennes (8) qui s'appliquent à tous les sites fabricants de médicament à usage humain de l'union européennes. Les BPF sont organisées en 4 parties, auxquelles s'ajoutent les annexes/lignes directrices (9).

- Partie 1, bonnes pratiques de fabrication des médicaments à usage humain ;
- Partie 2, bonnes pratiques de fabrication pour les substances actives utilisées comme matière première dans les médicaments ;
- Partie 3, Documents relatifs aux Bonnes pratiques de fabrication ;
- Partie 4, Guide des Bonnes pratiques de fabrication spécifique aux médicaments de thérapie innovante ;

- 21 Annexes/Lignes Directrices qui complètent les parties précédentes sur des thèmes spécifiques dont LD. 1. « *Fabrication des médicaments stériles* » et l'annexe 16 « Certification par une Personne Qualifiée et libération des lots » qui vont particulièrement nous intéresser dans cette thèse (2).

Le référentiel BPF (9) va couvrir des principes importants tels que :

- Définir des procédures et des instructions ; les émettre et s'assurer de leur application ;
- Enregistrer et renseigner en temps réel les actions effectuées afin d'assurer la traçabilité de toute opération ;
- Protéger le produit contre toute contamination grâce à des mesures reproductibles et robustes ;
- Contrôler le produit fini, mais également s'assurer de la qualité des matières premières ;
- Positionner les audits de façon claire et s'assurer de la conformité aux BPF du système qualité audit .

Ces principes sont souvent résumés autour des « 5 M » qui sont présents tout au long du processus de production d'un médicament.

- Matériel : identifié et tracé, entretenue, nettoyable et nettoyé, qualifié, etc. ;
- Méthodes : disponibles, détaillées, claires et précises, vérifiées, validées, reproductibles, auditées, etc. ;
- Main-d'œuvre : adapté formé, qualifié et habilitée au poste de travail, etc. ;
- Matières : identifiées, contrôlées, m tris es sur toute la chaine d'approvisionnement, de stockage et d'utilisation, etc. ;
- Milieu : infrastructures de production qualifiées, adaptées à la production etc.

La certification d'un lot de produit fini a une place importante dans ce référentiel qui va définir les conditions de mise en œuvre et les personnes qualifiées pour cet acte.

1.4. Le Pharmacien Responsable

La plupart des responsabilités de la Personne Qualifiée sont fixées dans les directives européennes pharmaceutiques qui doivent être transposées dans les législations et réglementations nationales des  tats membres. Bien que le rôle et les responsabilités de la Personne Qualifiée doivent être similaires dans tous les  tats membres de l'UE, il existe une différence d'application.

En France, la certification doit être effectuée par un pharmacien tel que défini par le Code de la santé publique. Selon l'article R5124-19, *«tout acte pharmaceutique est effectué sous le contrôle effectif d'un pharmacien qui remplit les conditions d'exercice de la pharmacie en France »* (10).

« Le terme Personne Qualifiée est utilisé de manière répétée et doit être considéré comme interchangeable selon les cas avec les termes Pharmacien Responsable ou « Pharmacien Délégué ou Pharmacien Adjoint par délégation du Pharmacien Responsable, formé et habilité à la certification des lots. » BPF Partie 1 Préambule (11)

En France, le Pharmacien Responsable, mentionné à l'article L.5124-2 du code de la santé publique, est un dirigeant de l'entreprise (4). Il assume les missions multiples décrites à l'article R. 5124-36 (12). Et il doit se faire assister par d'autres pharmaciens afin d'assurer pleinement toutes ses responsabilités. Il peut ainsi déléguer sa responsabilité pharmaceutique à des pharmaciens délégués au travers d'une lettre de délégation signée par les deux personnes. Un lot de médicaments est certifié par un pharmacien délégué qui a ainsi les mêmes responsabilités que la Personne Qualifiée dans d'autres pays de l'UE (11).

1.5. La Personne Qualifiée

Toute Personne Qualifiée impliquée dans la certification doit posséder une connaissance approfondie des étapes pour lesquelles elle engage sa responsabilité. Elle doit être en mesure de prouver sa formation continue concernant le type de produit, les procédés de production, les progrès techniques et les évolutions des BPF (2). L'article 49 de la directive 2001/83/CE définit les diplômes universitaires et les certificats nécessaires à la pratique de la certification (7).

La Personne Qualifiée est définie dans les BPF ayant la responsabilité de :

- Garantir, au travers de la certification, la qualité de la production tout au long du processus de fabrication ;
- S'assurer que le lot a été produit dans les conditions d'enregistrement prévues par l'autorisation de mise sur le marché ;
- S'assurer du respect des réglementations lors de la fabrication ;
- Pérenniser le système de management de la qualité (9).

1.6. Annexe 16 des BPF « Certification par une Personne Qualifiée et libération des lots »

« Chaque lot de produit fini doit être certifié par une Personne Qualifiée au sein de l'UE avant d'être libéré pour la vente ou la distribution dans l'UE ou pour l'exportation. La certification peut uniquement être effectuée par une Personne Qualifiée du fabricant et/ou de l'importateur tels que décrits dans l'AMM. » Extrait de l'annexe 16 des BPF (2)

L'annexe 16 des BPF a pour objectif de :

- Définir la responsabilité pharmaceutique, notamment lorsque plusieurs sites interviennent dans la fabrication ;
- Garantir un niveau de qualité harmonisé à travers l'Europe ;
- Définir le suivi des lots et leurs analyses.

Elle donne des indications et des directives concernant la certification par une Personne Qualifiée et la libération de lots au sein de l'UE de médicaments à usage humain ayant une autorisation de mise sur le marché ou destinés à l'exportation.

L'Agence européenne des médicaments (EMA) publie en 2011 des recommandations afin d'entamer un travail de réfection de ce texte datant de 2002 (13). Le 6 janvier 2017, l'annexe 16 a été publiée avec une mise en application immédiate. Et certains points ont fortement évolué :

- Le processus de certification et de libération des lots est clairement décrit (point 1.4) (2) ;
- Des modèles de certificat de confirmation ou de certification sont disponibles (appendix 1 et 2) (2) ;
- Une liste d'exigences d l gables par la Personne Qualifiée (point 1.7 (2)) permet également de s'appuyer sur son système de management de la qualité au travers de l'ICHQ10 «Système de management de la qualité» (14) ;
- Les conditions de prélèvement des échantillons sont désormais à justifier via une analyse de risque pour démontrer de la représentativité des prélèvements par rapport au lot. Ce point est un exemple de la place qu'a désormais l'ICH Q9 «Gestion du risque qualité» dans cette annexe (15) ;
- L'intégrité et les conditions de transport du lot et des échantillons doivent être prises en compte avant la certification (point 1.5 (2)) ;
- Les cas de délégations qui nécessitent une formalisation sont mieux décrits (point 1 (2)) ;
- L'ajout d'un point sur les importations parallèles au point 1.9 (2) ;
- Une meilleure prise en compte des audits fait par un tiers (point 2) (2). Ils permettent d'approuver et de contrôler de manière appropriée toute activité externalisée. La Personne Qualifiée va s'appuyer sur une évaluation fait par un tiers via l'étude du système de management de la qualité en place évalué lors d'un audit (2) ;
- La gestion des déviations, des investigations et de l'impact sur la qualité du lot de produit fini au point 3 (2).

1.7. Processus de certification par une Personne Qualifiée et libération des lots

Le processus de certification et de libération d'un lot est décrit dans l'annexe 16 des BPF et comprend les étapes suivantes (2) :

- La vérification que le dossier de fabrication et du contrôle du lot est complet et conforme ;
- L'évaluation des investigations d' v nement(s) inattendu(s). Ces investigations doivent avoir été men    des niveaux suffisant pour permettre de déterminer la cause et l'impact sur la qualité du lot de produit fini ;
- La certification du lot de produit fini effectuée par une Personne Qualifiée attestant que le lot est conforme aux BPF et aux exigences de son AMM ;
- Le transfert dans un stock destin   la vente et/ou à l'exportation du lot de produit fini, qui doit prendre en compte la certification effectuée par la Personne Qualifiée. Si le transfert est r alis   un site diff rent de celui dans lequel la certification a lieu, cette disposition doit alors être documentée dans un accord écrit établi entre les sites concernés.

L'objectif de ce processus est de s'assurer que :

- Le lot a été fabriqu   contrôlé conformément aux exigences de son AMM ;
- Le lot a été fabriqu   contrôlé conformément aux principes et lignes directrices des BPF ;
- Toute autre exigence légale pertinente a été prise en compte ;
- Les investigations des déviations non planifiées ont été menées à des niveaux suffisants (2).

Les éléments nécessaires pour la certification d'un lot de produit fini par une Personne Qualifiée sont les suivants :

- Les enregistrements du dossier de fabrication et d'analyses sont complétés et disponibles ;
- La traçabilité des données est assurée ;
- Le dossier de fabrication a été évalué et est conforme ;
- Les données du contrôle qualité sont disponibles, conformes aux spécifications enregistrées avec l'utilisation de méthodes validées ;
- Les échantillons de référence et modèles ont été correctement prélevés ;
- Rapports de déviations clôturés avec des investigations menées à des niveaux suffisants (2).

1.8. Responsabilités opérationnelles et délégation de tâches.

Dans le cadre de l'exercice de ses responsabilités, la Personne Qualifiée va devoir s'assurer personnellement de certains points que l'on retrouve en 1.6 de l'annexe 16

« La Personne Qualifiée doit s'assurer **personnellement** que les responsabilités opérationnelles suivantes sont accomplies avant la certification d'un lot pour libération sur le marché ou pour l'exportation. » Extrait de l'annexe 16 des BPF (2)

Le tableau I ci-dessous présente et commente ces points.

Tableau I Responsabilités personnelles de la Personne Qualifiée avant la certification d'un lot de médicament

Extrait de l'annexe 16 des BPF (2)	Commentaires
« 1.6.i La certification est autorisée conformément aux dispositions de l'autorisation d'ouverture d'établissement pharmaceutique. »	L'autorisation d'ouverture d'un établissement pharmaceutique est délivrée par l'ANSM. Une inspection permet ensuite d'obtenir un certificat GMP pour les opérations enregistrées.

« 1.6.ii Toutes les obligations et exigences additionnelles de la législation nationale sont respectées. »	La Personne Qualifiée est le garant du respect de la législation en vigueur.
« 1.6.iii La certification est enregistrée dans un registre ou dans un document équivalent. »	Elle est formalisée par un certificat formalisé à la fin de cette annexe 16 Ce point est repris en 1.10.1 (2) : « Le document doit être tenu à jour au fur et à mesure des opérations effectuées et mis à la disposition des agents de l'autorité compétente pendant la période spécifiée dans les dispositions des États membres concernés, et en tout état de cause, au minimum durant cinq ans. »

La personne qualifiée peut déléguer certaines tâches à du personnel compétent, formé et habilité tout en gardant la responsabilité de la bonne réalisation de ces tâches.

*« Ces tâches peuvent être **déléguées** à du personnel ou à des Tiers ayant reçu une formation appropriée. Il est établi que la Personne Qualifiée devra s'appuyer sur le système qualité pharmaceutique et devra avoir l'assurance en continu du bien-fondé de cette prise en compte. »* Extrait de l'annexe 16 des BPF (2)

Le tableau II de la page suivante explique les points 1.7 de l'annexe 16 présentant les tâches déléguables.

Tableau II Tâches pouvant être déléguées par la Personne Qualifiée

Extrait BPF-Annexe 16 (2)	Commentaires
« 1.7.1 Toutes les activités en lien avec la fabrication et le contrôle du médicament ont été réalisées conformément aux principes et aux lignes directrices des BPF. »	La Personne Qualifiée ne peut pas tout contrôler par elle-même. Il doit s'appuyer sur un système de management de la qualité en place et robuste dont il est lui-même le garant ou, dans le cas d'une sous-traitance, qu'il aura fait contrôler comme par exemple au travers d'un audit.
« 1.7.2 L'ensemble de la chaîne d'approvisionnement de la substance active et du médicament jusqu'à l'étape de certification est documenté et tenu à la disposition de la Personne Qualifiée. Cette documentation doit inclure les sites de fabrication des matières premières et des articles de conditionnement pour le médicament ainsi que tout autre composant considéré comme critique à la suite d'une évaluation des risques du procédé de fabrication. Il est recommandé de présenter le document sous forme d'un diagramme complet intégrant chaque partie impliquée, y compris les sous-traitants d'étapes critiques telles que la stérilisation des composants et de	Une « supply chain map » doit être à la disposition de la Personne Qualifiée. Une analyse des composants critiques du processus permet d'y faire figurer tous les éléments. Le flux de fabrication doit être clairement établi. Tous ces éléments permettent à la personne qualifiée de s'assurer de la maîtrise de la qualité tout au long du processus de fabrication : des matières premières, à l'obtention d'un produit fini, en passant par le transport, le stockage et le contrôle qualité.

<i>l'équipement pour un procédé aseptique. »</i>	
<i>« 1.7.3 Tous les audits des sites impliqués dans la fabrication et le contrôle des médicaments ainsi que dans la fabrication de la substance active ont été effectués et les rapports d'audit sont tenus à la disposition de la Personne Qualifiée en charge de la certification. »</i>	Dans le cadre de sous-traitants de fabrication, les audits des sites fabricants vont permettre de réaliser un état des lieux du système de management de la qualité en place et de vérifier que les opérations confiées seront réalisées selon le cahier des charges en place et les réglementations en vigueur.
<i>« 1.7.4 Tous les sites de fabrication, d'analyse et de certification sont en conformité avec l'AMM pour le territoire de destination. »</i>	Le lot a été produit sur des sites de fabrication et de contrôles enregistrés au dossier d'AMM. Les procédés et techniques utilisés sont ceux décrits et enregistrés dans le dossier d'AMM.
<i>« 1.7.5 Toutes les activités de fabrication et de contrôle sont conformes à celles décrites dans l'AMM. »</i>	
<i>« 1.7.6 L'origine et les spécifications des matières premières et des articles de conditionnement utilisés dans le lot sont en conformité avec l'AMM. Les systèmes de gestion de la qualité du fournisseur sont mis en place et permettent de garantir que seuls des matières premières et articles de</i>	Les matières et les articles utilisés doivent être qualifiés avec des fournisseurs agréés, tout cela en respect de ce qui a été déposé lors de l'AMM.

<i>conditionnement ayant la qualité requise ont été approvisionnés. »</i>	
<i>« 1.7.7 Pour les médicaments qui relèvent du champ d'application de la directive 2001/83/CE (7), telle que modifiée, ou de la directive 2001/82/CE (16), les substances actives ont été fabriquées conformément aux BPF et, le cas échéant, distribuées dans le respect des bonnes pratiques de distribution (BPD) relatives aux substances actives. »</i>	La distribution des substances actives doit se faire dans le respect du référentiel BPD auquel un site fabricant doit se soumettre.
<i>« 1.7.8 L'importation de substances actives utilisées pour la fabrication de médicaments à usage humain doit satisfaire aux exigences de l'article 46(b) de la directive 2001/83/CE, telle que modifiée. »</i>	La directive 2001/83/CE, article 46(b) « Le titulaire de l'autorisation de fabrication est tenu de ne céder les médicaments autorisés qu'en conformité avec la législation des États membres concernés (7). »
<i>« 1.7.9 Pour les médicaments qui relèvent du champ d'application de la directive 2001/83/CE, telle que modifiée, les excipients ont été fabriqués conformément aux BPF en vigueur visées à l'article 46(f) de cette directive. »</i>	La directive 2001/83/CE, article 46(f) «Le titulaire de l'autorisation de fabrication est tenu de respecter les principes et lignes directrices de Bonnes pratiques de fabrication des médicaments prévus par le droit communautaire (7).»

« 1.7.10 S'il y a lieu, le statut de l'encéphalopathie spongiforme animale (EST) transmissible de toutes les matières utilisées dans la fabrication du lot, doit être conforme à l'AMM. »	Un certificat avec le statut de l'EST est demandé pour les matières et les articles utilisés pour la fabrication du médicament.
« 1.7.11 Tous les enregistrements sont complets et approuvés par du personnel approprié. L'ensemble des contrôles en cours de fabrication et des vérifications requis a été effectué. »	Le procédé de fabrication doit être qualifié et validé. Des opérations de contrôle sont en place et doivent également être validées. L'ensemble de ces opérations est documenté dans le système qualité du producteur.
« 1.7.12 Tous les procédés de fabrication et de contrôle demeurent dans un état validé. Le personnel est formé et qualifié de manière appropriée. »	Ces opérations doivent se faire par des personnes habilitées ayant suivi une formation appropriée.
« 1.7.13 Les résultats du contrôle qualité du produit fini doivent être conformes aux spécifications du produit fini décrites dans l'AMM ou, dans les cas autorisés, le programme de contrôle d'essais de libération en temps réel. »	Il est formalisé par un certificat d'analyse : les résultats sont obtenus par l'utilisation de méthodes enregistrées et validées. En cas d'écart aux spécifications, un processus de gestion de résultat hors spécification doit être initié et conduit à son terme.
« 1.7.14 L'ensemble des engagements réglementaires post-commercialisation en lien avec la	Des études de stabilité doivent être réalisées et mises à la disposition de la Personne Qualifiée.

<i>fabrication ou le contrôle du produit a été pris en compte. Les données du programme de suivi de la stabilité permettent d'appuyer la certification. »</i>	Ils peuvent soutenir une décision en cas d'évènements inattendus en lien avec la stabilité du produit.
<i>« 1.7.15 L'impact de toute modification sur la fabrication ou le contrôle du produit a fait l'objet d'une évaluation et toutes les vérifications et tous les contrôles additionnels ont été terminés. »</i>	Toute déviation au processus de fabrication doit être tracée, évaluée et clôturée. L'investigation doit avoir clairement établi la cause racine et l'impact sur le produit et donc garantir la sécurité vis-à-vis du patient. Ces éléments permettent de soutenir ou non une décision de certification d'un lot en toute connaissance de cause.
<i>« 1.7.16 Toutes les investigations qui portent sur le lot à certifier (notamment les investigations des résultats hors spécifications ou hors tendance) ont été menées jusqu'à un niveau suffisant pour appuyer la certification. »</i>	L'investigation doit être menée avec des moyens suffisants pour permettre d'identifier toutes les causes racines et d'évaluer l'impact sur la qualité du lot produit. Cela permet de s'assurer de l'absence de risque vis-à-vis du patient.
<i>« 1.7.17 Les réclamations, investigations ou rappels en cours ne vont pas à l'encontre des conditions requises pour la certification du lot concerné. »</i>	La certification d'un lot doit prendre en compte tous les éléments en cours sur le produit tels qu'une réclamation, un rappel ou une investigation en cours sur un autre lot.

« 1.7.18 Les accords techniques requis sont établis. »	Un cahier des charges fixe les obligations de fabrication d'un lot. Il doit être accepté par les deux parties, signé et tenu à jour.
« 1.7.19 Le programme d'auto-inspection est actif et tenu à jour. »	Ces rapports doivent être à la disposition de la Personne Qualifiée
« 1.7.20 Les modalités appropriées sont mises en œuvre pour la distribution et l'expédition. »	Un site de fabrication doit respecter les Bonnes pratiques de distribution notamment lors du stockage, de l'expédition et de la distribution du lot. Les conditions de stockage et de transport sont spécifiées dans le dossier d'enregistrement du produit afin de respecter la conservation du produit.
« 1.7.21 « Dans le cas de médicaments à usage humain destinés à être mis sur le marché au sein de l'UE, les dispositifs de sécurité visés à l'article 54(o) de la directive 2001/83/CE, telle que modifiée, ont été apposés sur le conditionnement, s'il y a lieu. »	Directive 2001/83/CE Article 54 « L'emballage extérieur ou le conditionnement primaire de tout médicament doit porter des mentions obligatoires suivantes (7). » L'article 54 (O) parle lui de mention permettant d'identifier les emballages individuels afin de vérifier l'authenticité du médicament chez les distributeurs en gros (Datamatrix etc.) (7).

Tout cela dans le but d'exercer pleinement sa responsabilité, mais également de pouvoir assurer toutes les fonctions attribuées.

1.9. La confirmation d'opération de fabrication par une Personne Qualifiée

Le processus de production d'un médicament peut être complexe et implique parfois la réalisation d'opérations de fabrication sur différents sites de production. Une Personne Qualifiée, du site de fabrication ayant réalisé l'opération, va émettre un certificat de confirmation. Ce certificat va attester que l'opération a été réalisée selon les BPF, l'AMM du produit et les accords préalablement établis. La Personne Qualifiée engage sa responsabilité mais uniquement sur les opérations effectuées sur son site de fabrication. La Personne Qualifiée de chaque site doit s'engager pour les opérations qui sont sous sa responsabilité.

« La confirmation est une déclaration signée par une Personne Qualifiée attestant qu'un procédé ou un contrôle a été réalisé conformément aux BPF et à l'autorisation de mise sur le marché ou d'essai clinique applicable, au dossier de spécifications du produit et/ou à l'accord technique, selon le cas, dans le respect de l'accord écrit préalable avec la Personne Qualifiée responsable de la certification du lot de produit fini avant sa libération. La Personne Qualifiée qui fournit une confirmation engage sa responsabilité sur les activités qu'elle confirme (2). »

Ainsi, lors de la certification du lot de produit fini, la Personne Qualifiée va prendre en compte toutes les confirmations effectuées sur le lot. Cependant, pour partager les responsabilités avec les autres personnes qualifiées ayant effectué des confirmations, il faudra que ce soit écrit dans un accord préalablement établi.

2. La certification d'un lot de médicament produit chez un sous-traitant

2.1. Production externalisée

Dans le contexte de la mondialisation, l'externalisation de la production est devenue une pratique courante dans de nombreuses industries. Cette approche stratégique permet aux entreprises de tirer parti des avantages économiques et de l'expertise spécialisée offerts par un ou plusieurs partenaires externes. Cependant, cette pratique soulève de nouveaux enjeux et préoccupations, notamment en ce qui concerne la qualité et la sécurité des médicaments produits, nécessitant donc une structuration rigoureuse de ces activités.

Il est demandé d'avoir un système de gestion des activités externalisées. Après avoir choisi le ou les sous-traitants, il est essentiel de rédiger un contrat pharmaceutique précis définissant les attentes et les responsabilités de chaque partie du point de vue pharmaceutique. Ce contrat est distinct, mais rattaché à un « *Master supply agreement (MSA)* ». L'objectif principal est de garantir la qualité et l'efficacité des médicaments résultant de ces partenariats et d'éviter le risque pour le patient (17) .

Au sein de cette démarche d'assurance qualité : la certification, par une Personne Qualifiée d'un médicament produit chez un ou plusieurs sous-traitants, se positionne en tant que dernière étape cruciale de la fabrication. Cette certification représente un défi significatif, surtout lorsque plusieurs sous-traitants interviennent. La Personne Qualifiée s'engage ainsi sur la qualité du produit et va ainsi permettre de protéger le patient de tout risque lié à la qualité d'une production externalisée. Cette exploration du processus de certification d'un médicament produit en sous-traitance offre un aperçu des défis spécifiques auxquels font face les personnes qualifiées et des garanties nécessaires pour assurer la sécurité du patient.

2.2. Mise en place de la sous traitance

2.2.1.  tablissement d'un partenariat avec un sous-traitant de fabrication

Lorsqu'un besoin de sous-traitance pour une activité de fabrication émerge, la première étape consiste à identifier des sous-traitants potentiels en se basant sur des

critères tels que l'expertise technique, les installations adaptées, les références, l'historique, la réputation, les certifications, etc. Des négociations sont ensuite engagées entre le donneur d'ordre (DO) et les sous-traitants potentiels, où chacune des parties possède des responsabilités (17).

Responsabilités du donneur d'ordre (17) :

-  valuer les compétences et les aptitudes du sous-traitant à réaliser les actions envisagées ;
- S'assurer que le sous-traitant est pleinement conforme aux réglementations pharmaceutiques en vigueur. Le donneur d'ordre doit s'assurer que le sous-traitant a été inspecté par une autorité compétente et qu'il est autorisé à effectuer les actions qui vont lui être confiées. En Europe, le fabricant doit fournir une autorisation d'ouverture d'établissement et un certificat GMP ;
- S'assurer de la conformité aux BPF et à toutes autres législations en vigueur ;
- R diger le contrat pharmaceutique ;
- S'assurer de la conformité du sous-traitant aux termes du contrat pharmaceutique, notamment par le biais d'un audit ;
- Fournir toutes les informations, documents et formations nécessaires au bon déroulement de la tâche confiée dans le respect du dossier d'enregistrement ;
- Suivre et évaluer les performances du sous-traitant (maîtrise et revue des activités externalisées doivent faire partie du système qualité du donneur d'ordre)

Responsabilités du sous-traitant (17) :

- Respecter les BPF ;
- Suivre scrupuleusement les instructions des contrats signés ;
- Posséder la structure suffisante pour accueillir la tâche confiée ;
- Posséder le personnel qualifié nécessaire ;
- Mettre en place des procédures et des modes opératoires pour chaque étape du processus de fabrication ;
- Ne pas sous-traiter lui-même sans l'accord préalable du donneur d'ordre ;

- Informer le donneur d'ordre de toute information et de tout changement susceptible de remettre en cause la qualité du produit ou d'un lot ;
-  valuer et confirmer les étapes effectuées sur un lot produit ;
- N'expédier les produits qu'après vérification de leur conformité et acceptation des lots par la personne qualifiée du/des sous-traitants ;
- Fournir une revue qualité produit annuelle, portant sur les opérations effectuées, au donneur d'ordre.

Les aspects qualité du partenariat sont discutés et vont être formalisés dans un document qui doit être compris, accepté et signé par toutes les parties.

2.2.2. Contrat pharmaceutique

Lors de l'établissement du partenariat, un contrat-cadre est rédigé abordant les différents aspects du partenariat : termes commerciaux, financiers, prévisions de vente, commandes, confidentialité, arbitrage des conflits, etc. Nous ne les aborderons pas dans cette étude et nous allons nous concentrer sur les aspects d'assurance qualité pharmaceutique du partenariat.

Un contrat distinct, axé sur les aspects de qualité de la collaboration, est établi entre le donneur d'ordre et le sous-traitant. Ce document spécifique, souvent appelé contrat pharmaceutique ou contrat qualité, a pour but d'accomplir plusieurs objectifs :

- Détailler les responsabilités et les r les de chacun en matière de qualité et de responsabilité pharmaceutique ;
- Etablir les moyens de communication entre le donneur d'ordre et le sous-traitant, facilitant ainsi la coopération et la communication ;
- Préciser les exigences réglementaires et les performances attendues du produit ;
- De manière générale, le contrat qualité doit couvrir tous les aspects liés à l'identité, à la qualité, à la sûreté, à l'efficacité, et à tout ce qui peut affecter la conformité r glementaire.

Le point 7.14 du chapitre 7 des BPF indique que la rédaction et la signature de ce contrat qualité peut être déléguée à une personne compétente (17).

Afin de garantir la conformité r glementaire, la qualité de la production et la solidité du partenariat, le contrat pharmaceutique doit comprendre les dispositions détaillées sur divers aspects tels que :

- Le système de management de la qualité en place chez le sous-traitant et le donneur d'ordre, et satisfait aux exigences des BPF et notamment du chapitre 1 de ce même référentiel ;
- La gestion des locaux, avec les qualifications des équipements et la validation des procédés par le sous-traitant ;
- L'approvisionnement en principes actifs, matières premières, articles de conditionnement, ainsi que les procédures relatives à la réception et au contrôle de ces composants ;
- La gestion des fournisseurs, des activités sous-traitées et de la chaine d'approvisionnement
- Les aspects concernant les instructions de fabrication, d'analyse et la constitution du dossier de lot et de sa revue ;
- Les conditions de stockage et de transport des lots fabriqués ;
- La maitrise du prélèvement et du lieu de prélèvement des échantillons de référence et des échantillons modèles en accord avec la ligne directrice 19 des BPF. Si nécessaire, les modalités d'accès doivent être définies dans le contrat (18).
- La réalisation d'un programme de stabilité et le contrôle qualité ;
- La gestion proactive des déviations, des investigations, du change control. Des investigations en lien avec une réclamation, et le maintien de l'intégrité des données sont des éléments clés (19) ;
- Les étapes de fabrication, la certification des lots, les procédures en cas de refus de lot, les rappels de lots, les aspects liés à la pharmacovigilance, la rédaction des RQP ;

- Les modalités d'audit du sous-traitant. (Fréquence d'audit, modalités d'accès au site, etc.)
- Les modes de communication entre le donneur d'ordre et le sous-traitant.

La protection du patient doit être placée au cœur de la stratégie qualité, avec des directives claires sur la manière dont les risques pour la santé du patient seront évalués, gérés et communiqués. L'inclusion de ces éléments assure une gestion complète et transparente de la qualité tout au long du partenariat.

Ainsi, la mise en place rigoureuse du contrat qualité établit le cadre initial, mais d'autres prérequis sont nécessaires pour le démarrage de la production pharmaceutique.

2.3. Démarrage de la production

2.3.1. Prérequis au démarrage de la production

Avant d'initier la production, une étape cruciale consiste en la vérification minutieuse de plusieurs éléments. Leur maîtrise va permettre ultérieurement à la Personne Qualifiée de certifier les lots produits et d'assurer la sécurité du patient.

- **Contrat et accord Qualité** : s'assurer que le contrat entre les parties est compris et signé par toutes les parties ;
- **Transfert de technologie** : organiser un transfert de technologie efficace, assurant la transmission correcte des connaissances et des compétences nécessaires pour produire le médicament conformément aux spécifications requises ;
- **Validation des procédés de fabrication et de contrôle qualité** : effectuer une validation complète des procédés de fabrication en rapport avec le produit confié, y compris la qualification des équipements, la validation des procédés de fabrication, et la validation des méthodes analytiques ;
- ** tablissement des procédures opératoires standard** : mettre en place des procédures opératoires standard claires et détaillées pour chaque étape du processus de fabrication, du contrôle qualité, de stockage et de distribution
- **Documentation** : veiller à ce que toute la documentation nécessaire soit prête, y compris les dossiers de lot ;

- **Formation du personnel** : assurer la formation du personnel du sous-traitant sur les procédures spécifiques, les normes de qualité, et sur tout autre aspect crucial de la production ;
- **Approvisionnement en matières premières et articles de conditionnement** : vérifier que les procédures d'achat des matières premières, y compris les principes actifs (API), les excipients et les articles de conditionnement, respectent les normes de qualité et de traçabilité ;
- **Stockage et transport** : assurer que les installations de stockage du sous-traitant respectent les normes appropriées et que les procédures de transport garantissent l'intégrité et les conditions de conservation du produit pendant le transport.

Ainsi, réaliser un audit du site de production du sous-traitant pour évaluer ses installations, ses processus, son personnel et son système de gestion de la qualité va permettre de valider la capacité du sous-traitant à effectuer les opérations confiées.

Ces conditions préalables sont indispensables au commencement de la production et serviront également à assurer la conformité tout au long du processus, jusqu'à la certification finale par une Personne Qualifiée. Lorsqu'on aborde la certification d'un lot de médicament produit chez un sous-traitant, les enjeux, les exigences et les besoins seront spécifiques.

2.3.2. Certification d'un lot sur le territoire européen et importation depuis un pays tiers

« L'importation désigne l'action consistant à introduire physiquement un médicament au sein du territoire de l'UE. La certification par la Personne Qualifiée d'un lot de médicament n'a lieu qu'après l'importation physique [...] il doit être certifié par une Personne Qualifiée d'un membre de l'UE. » Principes de l'annexe 21 des BPF (19)

Les réglementations relatives à la responsabilité pharmaceutique lors de la certification de médicaments sur le territoire européen établissent une distinction claire (2) :

- **Médicaments fabriqués dans un État membre de l'UE** : dans ce cas, la certification est effectuée par une Personne Qualifiée d'un État membre de l'UE conformément aux lois en vigueur dans l'État membre où a eu lieu la fabrication et aux exigences de l'autorisation de mise sur le marché (2). Ce cas est illustré dans l'annexe 1 ;
- **Médicaments fabriqués dans un pays tiers** : les lots vont être certifiés par une Personne Qualifiée d'un État membre de l'UE. Cependant, avant la certification, la Personne Qualifiée doit s'assurer que chaque lot importé a fait l'objet dans un État membre de l'UE, d'une analyse qualitative complète et d'une analyse quantitative d'au moins tous les principes actifs (2). Ce cas est illustré en annexe 2.

Cependant, devant l'accélération de la mondialisation et le besoin d'harmonisation internationale, des accords de reconnaissance mutuelle existent entre les pays et permettent de faciliter les processus.

2.3.3. Accords de reconnaissance mutuelle

« À la suite de la mise en place du marché intérieur, l'exemption des contrôles spécifiques visant à garantir la qualité des médicaments importés des pays tiers ne pourra être accordée que si des arrangements appropriés sont intervenus avec la Communauté, garantissant que les contrôles nécessaires ont été effectués dans le pays exportateur. » Extrait de la directive 2001/83/CE (7)

Au fil du temps, une harmonisation s'est opérée entre les pays à l'échelle internationale, marquée par l'émergence des accords de reconnaissance mutuelle (ARM) (20). Ils représentent une reconnaissance réciproque des évaluations et des inspections menées par les autorités réglementaires de différents pays. L'objectif fondamental des ARM est de simplifier le processus de certification des produits pharmaceutiques, facilitant ainsi la circulation de ces produits sur les marchés

internationaux. Ainsi, ces accords facilitent l'importation en Europe de médicaments fabriqués dans des pays considérés comme conformes aux Bonnes pratiques de fabrication de l'Union européenne (GMP UE) et ayant des garanties sanitaires fiables, évitant ainsi la nécessité d'un nouveau contrôle du produit importé. Ce cas est illustré dans l'annexe 3.

Liste de pays ayant un ARM avec l'UE en janvier 2024 : USA, Canada, Japon, Israël, Suisse, Australie, et Nouvelle Zélande (21)

Tous ces éléments sont très importants et doivent être pris en compte lors de la certification du lot de produit fini.

2.4. Certification par une Personne Qualifiée d'un lot produit chez un sous-traitant

2.4.1. Enjeux spécifiques avant la certification

Lors de la certification d'un lot de médicaments, la Personne Qualifiée joue un rôle essentiel en garantissant la qualité et en assumant une responsabilité pour la sécurité du patient. Lorsque le lot provient d'un ou de plusieurs sous-traitants, cette responsabilité prend une importance particulière. Les principales préoccupations englobent :

- **Traçabilité du lot** : La traçabilité complète des opérations effectuées est assurée. Cela va comprendre l'approvisionnement en matières premières, en articles de conditionnement et en consommables jusqu'au transport du produit fini. La certification doit attester que chaque étape du processus de production a été documentée et est vérifiable. Elle est notamment assurée par un dossier de lot complet qui est fourni au donneur d'ordre par le/les sous-traitants ;
- **Conformité aux Bonnes pratiques de fabrication (BPF)** : La Personne Qualifiée doit garantir la stricte conformité aux BPF, pour assurer la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments. Il doit s'assurer que toutes les opérations ont été effectuées conformément aux BPF. Pour cela, il peut s'appuyer sur les confirmations émises par les Personnes Qualifiées des différents sous-traitants ;

- **Conformité au dossier d'enregistrement** : « *Le titulaire d'une autorisation de fabrication doit fabriquer des médicaments prêts à l'emploi répondant aux exigences du dossier d'AMM (9)* » Pour cela, il peut s'appuyer sur les confirmations émises par les Personnes Qualifiées des différents sous-traitants ayant effectué une partie du processus de fabrication. Tout écart doit être documenté, investigué, évalué et justifié dans un rapport qui doit être transmis au donneur d'ordre. Les modalités concernant la criticité ou l'alerte du donneur d'ordre doivent avoir été définies dans le contrat pharmaceutique ;
- **Un programme de mise en stabilité** du produit doit être en place avec des responsabilités clairement établies. Cela va permettre de s'assurer de la stabilité du produit tout au long de son cycle de vie ;
- **Contrôle qualité** : la conformité du produit final est au cœur de la certification. Cela comprend la vérification de la conformité aux spécifications enregistrées du produit selon l'utilisation de méthodes validées au laboratoire ;
- **Gestion du risque qualité** : la certification doit aborder la gestion des risques, en évaluant et en atténuant les risques tout au long du processus de fabrication, de la conception à la distribution. Cela va se faire notamment au travers de l'évaluation des déviations qui ont eu lieu au cours des opérations de fabrication.

Dans le cadre de la certification de chaque lot, le sous-traitant doit donc fournir plusieurs documents à la Personne Qualifiée. Lesquels seront examinés par la Personne Qualifiée ou la personne à qui cette tâche est déléguée en accord avec l'annexe 16 des BPF (2).

2.4.2. Documentation nécessaire pour la Personne Qualifiée lors de la certification du lot

Le sous-traitant doit préalablement avoir évalué la qualité de la fabrication partielle confiée en accord avec l'AMM, les contrats préalablement établis et les BPF. Les personnes qualifiées du sous-traitant vont signer des certificats de confirmation pour les étapes de fabrication partielle effectuées. Ainsi, la Personne Qualifiée du site effectuant la certification du produit fini doit s'assurer que :

- **Un dossier de lot complet** est disponible. Il comprend les enregistrements du dossier de fabrication et d'analyses. Ainsi, la traçabilité des opérations effectuées et des données est assurée ;
- **Les certificats de confirmation** signés par les Personnes Qualifiées des différents sites de fabrication ;
- **Le dossier de fabrication** a été évalué et est conforme au BPF, à l'AMM et aux accords préalablement établis ;
- **Les données du contrôle qualité** sont disponibles, conformes aux spécifications enregistrées avec l'utilisation de méthodes validées ;
- **Les rapports des déviations** sont clôturés, avec des investigations menées à des niveaux suffisants pour identifier les causes racines et évaluer l'impact sur la qualité du lot produit. Des mesures correctives et préventives doivent être mises en place pour le lot. Le rapport doit mentionner l'impact sur la qualité du produit, permettant ainsi à la Personne Qualifiée de prendre une décision éclairée ;
- **Les « change control »** liés au lot doivent être implémentés et clôturés ;
- **La documentation de transport** du produit fini démontre que les conditions de conservation du produit et que l'intégrité des contenants ont été respectées ;
- **Les échantillons de référence et les échantillons modèle** ont été prélevés. Ils sont représentatifs du lot de produit fini et sont stockés dans des conditions conformes à l'AMM.

Une fois que tous les critères de qualité, de conformité et de sécurité sont satisfaisants, la Personne Qualifiée émet une certification formalisée par un certificat dont le modèle est retrouvé en appendice 2 de l'annexe 16 des BPF (2). Elle atteste que le lot est prêt à être mis sur le marché. La certification d'un lot fabriqué en sous-traitance est une étape essentielle pour garantir la qualité des médicaments produits par des partenaires externes. Elle permet d'assurer la sécurité des patients et la conformité aux normes pharmaceutiques.

2.4.3. Partage de responsabilité et certificat de confirmation

Dans le contexte spécifique de la sous traitance, la Personne Qualifiée va donc garantir que le lot a été produit dans le respect des BPF, de son AMM et de toute législation en vigueur.

Par l'acte de certification, la Personne Qualifiée engage sa responsabilité pharmaceutique. Et comme mentionné dans la partie 1, elle peut partager les responsabilités avec d'autres personnes qualifiées ayant fourni une confirmation des opérations de fabrication effectuées selon des accords préalablement établis.

Le certificat de confirmation des étapes intermédiaires est un document essentiel à mettre à la disposition de la Personne Qualifiée lors de la certification du produit fini.

2.4.4. Suivi et performance de la sous traitance

La réalisation d'audits réguliers chez le sous-traitant (selon une périodicité définie dans une procédure) permet de vérifier que ses installations, procédures et systèmes de gestion sont conformes à la réglementation et que les termes du contrat qualité sont bien respectés (17).

Des indicateurs sont mis en place afin d'évaluer la performance du sous-traitant et le respect des consignes et des termes des contrats. Ils permettent de détecter des écarts et de prendre des mesures préventives ou correctives. Ces indicateurs, variés dans leur nature, peuvent être appliqués à différents aspects du processus tels que les délais d'approvisionnement, l'efficacité de la chaîne de production, le nombre de

déviations, la classification de ces déviations, la conformité des dossiers de lots (bon du premier coup « BPC »), les délais de mise en œuvre d'un change control, etc.

L'analyse des tendances à travers un rapport annuel sur la qualité du produit et du sous-traitant est importante pour permettre au certificateur d'avoir une vision sur l'état de santé du processus de production. Le certificateur doit ainsi avoir une vision experte et des connaissances solides sur le procédé de fabrication pour lequel il engage sa responsabilité afin de pouvoir évaluer les risques pour le patient d'une déviation ou de toute dérive dans le procédé de fabrication et d'analyse.

3. La certification d'un lot de médicament injectable produit chez un sous-traitant

3.1. Médicament injectable

Un médicament injectable utilise la voie parentérale. Il est introduit dans le corps par une injection, ou via une perfusion. Les différentes voies d'injection sont les suivantes : l'intraveineuse, l'intramusculaire, l'intradermique et la voie sous-cutanée. Elles sont illustrées dans la figure 2 ci-dessous (22).

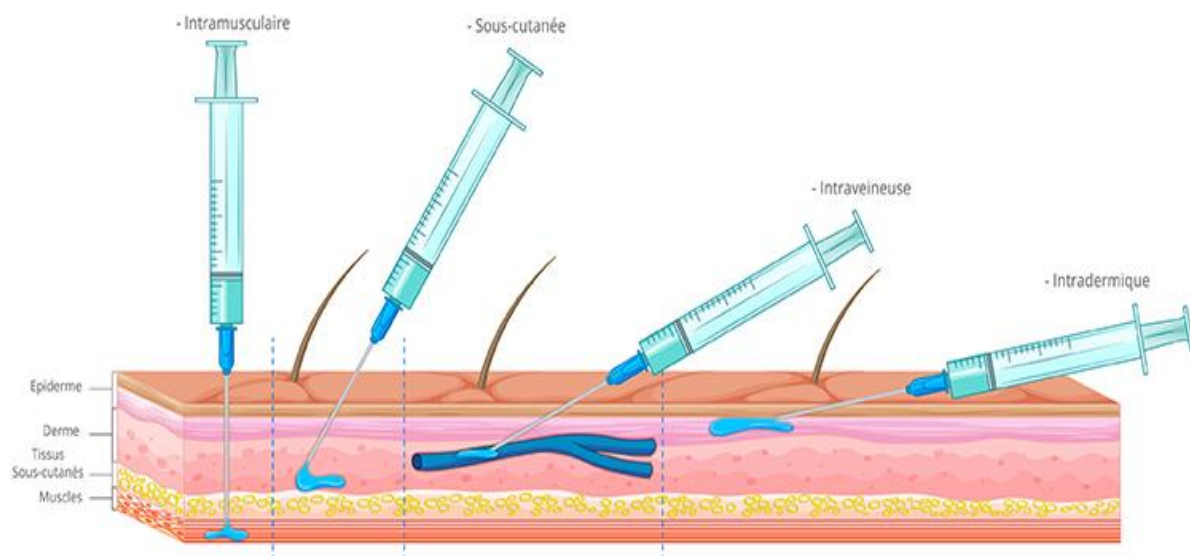


Figure 2 Les voies parentérales (22)

Ces produits doivent répondre à des exigences spécifiques. Un médicament injectable doit être stérile et apyrogène. Pour respecter ces standards, des **moyens de maîtrise de la contamination** sont mis en place tout au long du processus de fabrication. Afin de suivre l'efficacité de ces moyens de maîtrise, **des moyens de contrôle** sont déployés avec, entre autres, des prélèvements à analyser et le suivi de paramètres critiques. Les directives et les exigences liées à cette fabrication sont regroupées dans l'annexe 1 des GMP « *Manufacture of sterile medicinal products* (3) ». Elle vient s'ajouter à toutes les directives de la « *Part I - Basic requirements for medicinal products* (23) » de ce même référentiel et peut être complétée par des normes qui seront citées tout au long de cette partie.

La personne qualifiée doit s'assurer de la maîtrise et du contrôle de la contamination lors de la certification d'un lot de produit fini. Ces exigences essentielles jouent un rôle central dans le maintien de la qualité, l'efficacité et la sécurité vis-à-vis du patient.

3.2. Annexe 1 des GMP européennes « Manufacture of sterile medicinal products »

3.2.1. Dernière publication de l'annexe 1 des GMP

La dernière version de l'annexe 1 des GMP a été publiée le 22 août 2022 (3). Tout établissement qui souhaite fabriquer et certifier des produits injectables à destination d'un pays de l'Union européenne doit s'y conformer. L'ancienne mise à jour remontait à 2008 ce qui représente une longue période compte tenu de la rapidité des progrès technologiques et des évolutions réglementaires dans le domaine pharmaceutique.

Cette révision était une demande formulée par de nombreuses autorités dans le but d'introduire de nouveaux chapitres et d'apporter des précisions supplémentaires. Elle passe ainsi de 17 pages à plus de 55 pages avec l'ajout de nouveaux chapitres, comme on peut le voir sur le tableau III ci-dessous (3).

Tableau III Comparaison des chapitres de l'annexe 1 des GMP et de la ligne directrice 1 des BPF

Chapitres de l'annexe 1 des GMP Mise à jour de 2008	Chapitres de l'annexe 1 des GMP Mise à jour de 2023
Principe	Scope
General	Principe
Personnel	Pharmaceutical Quality System (PQS)
Premises	Premises
Equipment	Equipment
Sanitisation	Utilities
Processing	Personnel
Sterilisation	Production and Specific technologies
Finishing of sterile product	Environmental and process monitoring
Quality Control	Quality control
	Glossary

Deux éléments essentiels sont déclinés tout au long de cette annexe :

- Le Risk Quality Management pour évaluer et maîtriser le risque notamment en lien avec l'assurance de la stérilité ;
- La notion de Control contamination strategy (CCS) avec l'obligation de fournir un document présentant la stratégie de contrôle de la contamination (3).

Le texte insiste également sur les points suivants :

- La formation initiale et en continue du personnel, son expérience et son comportement qui sont un moyen de maîtrise de la contamination important ;
- La maîtrise des locaux et l'utilisation de technologie barrière comme l'isolateur ou le « *Restricted Access Barrier Systems (RABS)* » ;
- La surveillance particulière développée dans la nouvelle partie « Surveillance des procédés et monitoring environnemental » (3) ;
- Les utilités ont désormais un chapitre propre soulignant l'importance de la maîtrise de l'eau, la vapeur, le gaz, des systèmes de vide et de refroidissement. Elles ont une place prépondérante dans la maîtrise des risques de contamination ;
- La maîtrise des matières, des matériaux et des fournisseurs.

3.2.2. Organisation de l'Annexe 1 des GMP

La nouvelle annexe 1 des GMP est organisée en 11 parties qui traitent chacune de thématiques différentes que nous allons retrouver dans le tableau IV ci-dessous (3).

Tableau IV Les chapitres de l'annexe 1 des GMP européennes

1. Scope	Cette partie donne des indications et des directives sur la fabrication de médicaments stériles, mais elle est également applicable à d'autres produits pour lesquels le contrôle de la contamination microbienne, particulière et des pyrogènes est jugé important.
-----------------	--

2. Principe	Principes généraux appliqués à la fabrication de médicaments stériles en insistant sur les exigences d'une stratégie de maîtrise de la contamination pour minimiser les risques de contamination microbienne, particulière et par les substances pyrogènes ; On y retrouve les éléments à faire figurer dans le document présentant le CCS en place.
3. Pharmaceutical Quality System (PQS)	Souligne l'importance de la mise en place d'une démarche de gestion des risques selon les principes de l'ICH Q9 (15) ; Renforce l'importance d'une d'enquête en temps réel lors d'une déviation, les investigations doivent s'appuyer sur une argumentation scientifique afin d'évaluer l'impact sur la qualité des médicaments produits.
4. Premises	Orientations sur la conception et la qualification des locaux ; Référence à l'ISO 14644 (24) avec la modification du suivi particulière pour la classification des zones ; Clarification des exigences sur les technologies barrières et l'introduction de la notion de RABS ; Renforcement du besoin d'analyse des tendances de paramètres critiques, et d'investigation en cas de résultats hors tendance.
5. Equipment	Exigences sur la conception, le fonctionnement et le nettoyage des équipements.
6. Utilities	Exigences particulières sur les systèmes de production d'eau, de traitement de l'air, le vide, la vapeur propre, les gaz et les systèmes de refroidissement.
7. Personnel	Orientation sur les exigences en matière de formation, de connaissances et de compétences spécifiques ; Établissement des règles d'habillement dans les zones classées.

	Donne également des indications sur la qualification / disqualification / requalification du personnel / introduit la notion de disqualification du personnel.
8. Production and specific technology	Introduit les exigences sur les différents procédés de stérilisation, de remplissage et de conditionnement ; Il donne de nombreuses indications sur les moyens de maîtrise et de contrôle nécessaires. C'est la partie qui a le plus évolué avec une place importante sur les technologies barrières et de leurs maîtrises.
9.Environmental and process monitoring	Introduit les exigences sur le suivi des contaminants viables et non viables dans le cadre de la surveillance des zones classées, la définition des limites/niveaux d'alerte/actions et l'examen des données sur les tendances ; Approfondissement des exigences en matière de « <i>simulation de procédé aseptique</i> » (APS) qui remplace les « <i>media fill test</i> » (MFT) de la précédente version.
10. Quality control	Rappelle et renforce les exigences spécifiques du contrôle qualité relatives aux médicaments stériles.
11. Glossary	Définitions de certains termes clés utilisés dans le texte.

L'application de cette annexe participe à la maîtrise des aspects de la production d'un produit injectable et à l'assurance de la stérilité du produit fini.

3.3. L'assurance de la stérilité

3.3.1. Stérilité et contaminants

La stérilité se caractérise par l'absence totale d'organismes vivants. Dans le secteur pharmaceutique, elle est définie par l'absence d'entités viables, c'est-à-dire capables de survivre ou de se multiplier. Les médicaments injectables sont fabriqués dans des conditions visant à réduire au maximum le risque de contamination. Les contaminants sont généralement classés en trois grandes catégories, comme illustré dans le tableau V ci-après.

Tableau V Les contaminants lors de la production d'un médicament injectable

Contamination chimique	Elle va correspondre à des traces d'une substance qui n'est pas issue du produit actuellement fabriqué ; Il peut s'agir de traces, résidus de détergent, de nettoyage ou liées au processus de fabrication de composants du produit.
Contamination particulaire Particule inerte (verre, poussières, fibre)	Provenant d'un apport extérieur : environnement, vêtements, Humain, équipement, matériaux ; Particule de l'ordre du micromètre dont la contamination est contrôlée notamment par l'utilisation d'un système de filtration de l'air avec des filtres haute performance. L'ISO 14644 permet d'avoir plus de précisions sur la qualité des filtres à usage pharmaceutique (24) ; Les normes relatives à la maîtrise de la contamination particulaire sont définies dans la Pharmacopée Européenne (25). La présence de particules peut compromettre la qualité, la sécurité et l'efficacité du produit pharmaceutique, et donc des mesures strictes sont mises en place pour contrôler et limiter leur présence.
Contamination microbienne Levures, moisissures, bactéries, virus	Provenant de l'environnement ou de l'intervention humaine et nécessitant des conditions de croissance : humidité, nutriment, oxygène, pH ; La contamination peut provenir de l'environnement ou de l'humain ; Quelques centièmes de microns à des milliers. Ils se multiplient rapidement en conditions favorables ; Elle se traduit par une contamination par des micro-organismes ou par des fragments de ces derniers. (Endotoxines par exemple)

Les endotoxines sont des lipopolysaccharides situés dans la paroi des bactéries Gram négatif. Ces fragments peuvent être libérés lors de la destruction de ces micro-organismes et sont capables d'induire de la fièvre (26).

Le poids moléculaire des endotoxines peut varier considérablement (de 10 000 à 1 000 000 Da). Le taux d'endotoxines est donc mesuré en "unités d'endotoxines" (UE). Une UE est approximativement équivalente à 100 pg de lipopolysaccharide de *Escherichia coli*, quantité présente dans environ 105 bactéries.

L'humain peut développer des symptômes lorsqu'il est exposé à une masse corporelle d'à peine 5 EU/kg. Fièvre, hypotension artérielle, fréquence cardiaque accrue et faible débit urinaire font partie de ces symptômes (27).

L'essai des endotoxines bactériennes (EEB) est destiné à la détection ou la quantification des endotoxines. La méthode la plus communément utilisée est le test au lysat d'améboocytes de limule (LAL) (28).

La détection et le contrôle de ces pyrogènes est essentiel lors de la production d'injectables. Les endotoxines issues des bactéries à Gram négatif sont connues et reconnues comme celles ayant l'activité pyrogène la plus élevée. Les éléments suivants permettent de maîtriser ce risque pyrogène (26).

- L'une des sources importantes d'apport d'endotoxines provient des matières, une attention particulière est apportée à la maîtrise de la biocharge et des pyrogènes des matières introduites ;
- La décontamination des milieux et des surfaces est un procédé de réduction de la contamination qui permet donc de diminuer le risque de contamination par des pyrogènes ;
- Un procédé validé et un contrôle régulier de la biocharge ;
- Des procédés d'éliminations supplémentaires sont parfois nécessaires comme l'ultrafiltration ou certaines innovations comme les cartouches à fibres creuses (29) ;
- La filtration stérilisante ne permet pas d'éliminer les endotoxines.

Connaitre les risques et les contaminants liés au produit et sa fabrication vont être nécessaires afin d'établir une stratégie garantissant la maîtrise de la contamination.

3.3.2. Niveau d'assurance de stérilité

Le niveau d'assurance de stérilité (NAS) est une mesure de la probabilité résiduelle de contamination microbienne du produit après avoir subi une opération de stérilisation. Le NAS est normalement exprimé en 10^{-n} (30).

Dans le milieu de la production de médicament injectable, la probabilité de retrouver des germes survivants doit être inférieure à 10^{-6} : c'est le Niveau d'Assurance de Stérilité (NAS).

Pour obtenir des résultats comparables et reproductibles, la réduction de la charge bactérienne doit être mesurée et validée. La réduction des micro-organismes est généralement indiquée par niveaux de log. Chaque niveau de log correspond à une réduction d'une puissance de dix. Ainsi, 1 Log10 représente une réduction des germes de 90%. Plus la contamination du produit avant la stérilisation est faible, plus le niveau de confiance dans la stérilité du produit fini est élevé (31).

Ce tableau VI illustre la réduction en Log et montre la réduction du nombre de micro-organismes associés (31).

Tableau VI Niveaux de log et réduction du nombre de micro-organismes

Réduction Log	Réduction en %	Réduction de 10 000 000 microorganismes à
1	90	1 000 000
2	99	100 000
3	99,9	10 000
4	99,99	1000
5	99,999	100
6	99,9999	10
7	99,99999	1

Exemple de la filtration stérilisante : La filtration stérilisante permet une réduction d'au moins 7 niveaux de log de la bactérie test *Brevundimonas diminuta* (*Brev. diminuta*) par centimètre carré de surface filtrante, correspondant à une réduction des germes de 99,99999% (31).

La bactérie *Brev. diminuta* est la plus petite bactérie hydrique, d'où son utilisation comme bactérie test préconisée par les autorités, car on peut supposer que si les filtres sont capables de retenir ce germe, ils retiendront efficacement des agents pathogènes plus grands.

3.3.3. Opération de stérilisation d'un médicament injectable

La fabrication d'un médicament injectable intègre donc dans son processus des opérations de stérilisation afin de s'assurer de la stérilité du produit fini. Un micro-organisme peut être détruit ou éliminé de plusieurs manières. Le tableau VII ci-dessous illustre les principales opérations de stérilisation utilisées dans la production de médicaments injectables (32) (31).

Tableau VII Les opérations de stérilisation d'un produit injectable

La stérilisation terminale	Elle va s'effectuer après l'opération de remplissage. Le produit est dans son conditionnement primaire bouché et serti. Il va être exposé à un agent stérilisant ; Les méthodes communément utilisées sont : - Stérilisation par la chaleur humide (autoclave) ; - Stérilisation par la chaleur sèche ; - Stérilisation par irradiation ionisante ; - Stérilisation par les gaz. (Peroxyde d'hydrogène, Oxyde d'éthylène) Ces méthodes détruisent les micro-organismes du produit.
--	--

La filtration stérilisante	Elle va s'effectuer juste avant l'opération de remplissage. On applique une pression et le produit est filtré à travers la membrane antibactérienne On utilise des filtres avec des pores de diamètre inférieur ou égal à 0,22µm (diamètre maximal obligatoire pour être qualifié de stérilisant) (3). Avec cette méthode, on élimine les micro-organismes du produit mais pas les endotoxines.
---------------------------------------	---

3.3.4. Choix de la méthode de stérilisation

L'EMA a mis en place un « decision trees for the sélection of sterilization methods » qui permet de choisir le mode de stérilisation le plus adapté au produit à stériliser (33). Une démarche de maîtrise du risque est développée avec des principes communs et des particularités propres à chaque procédé de fabrication.

La stérilisation par la chaleur humide est la méthode à privilégier. La vapeur saturée, fluente et sous pression dans un autoclave est le moyen de stérilisation le plus fiable et le plus facile à contrôler (3). La norme de la Pharmacopée européenne impose une exposition uniforme à 121°C pendant 15 min au minimum sur toute la charge (33) (34).

Une maîtrise de la contamination en amont de la stérilisation est en place mais avec une plus grande souplesse en matière d'environnement de travail. En effet, la stérilisation intervient en fin de processus lorsque le produit est dans son contenant final bouché et serti. Il n'est donc pas exposé à l'environnement et donc à la contamination après la stérilisation ;

- Le procédé de stérilisation est capable d'atteindre un niveau prédéterminé d'assurance de la stérilité pour la charge concernée, et ce de manière validé et répétée ;

- Un contrôle de routine sur chaque cycle démontre la capacité de chaque cycle de stérilisation à fournir un NAS minimum de 10^{-6} et constitue une preuve supplémentaire de la bonne efficacité du procédé qui a été validé ;
- Des tests de routine sont à effectuer pour la requalification annuelle de l'autoclave. (Test d'étanchéité ou de fuite d'air ; cartographie de l'autoclave en température à vide et en charge, vérification de la corrélation pression/température etc.)

La figure 3 ci-dessous représente les étapes de la production d'un médicament injectable avec un procédé de stérilisation terminale.

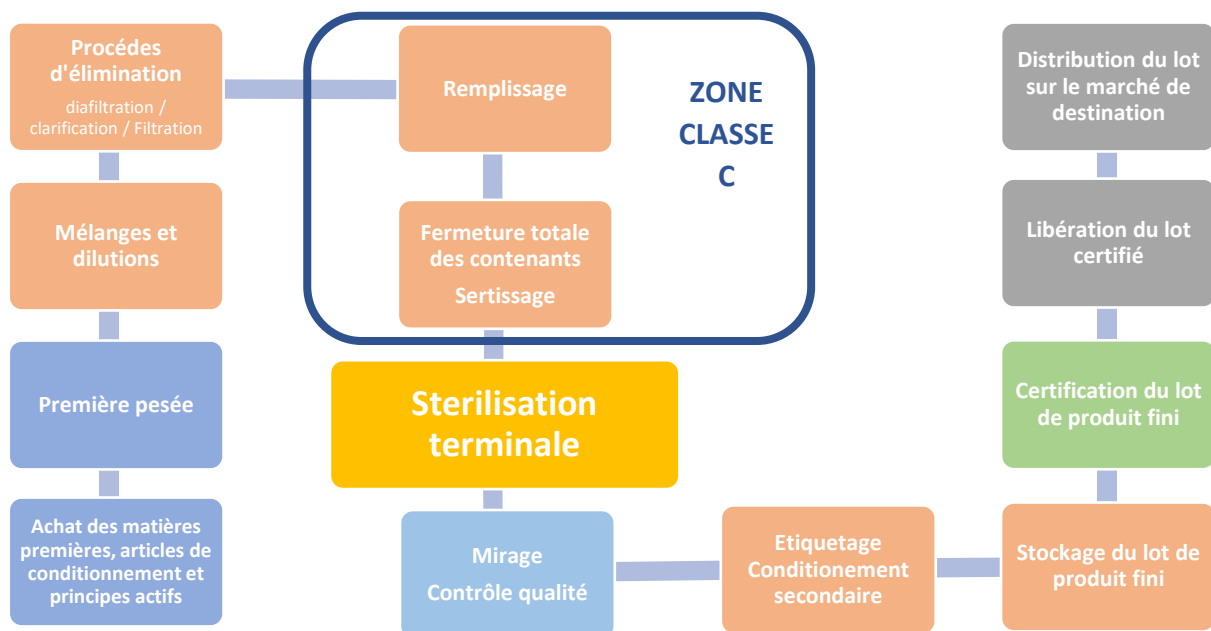


Figure 3 La fabrication des médicaments injectables avec stérilisation terminale

Parfois, il n'est pas possible d'utiliser la stérilisation terminale comme par exemple lorsque le produit est thermosensible. La filtration stérilisante est une autre option très utilisée. Cependant, la mise en place de moyens de maîtrise spécifiques, ainsi que la validation et le contrôle rigoureux des systèmes de filtration, sont nécessaires :

- Toute modification de paramètres ou de condition de filtration doit faire l'objet d'une revalidation ;

- Multiplier les moyens de maîtrise et outils de contrôle en amont de la filtration pour avoir un niveau de contamination le plus faible possible avant le passage à travers le filtre stérilisant et le remplissage du produit stérilisé ;
- L'efficacité de la filtration stérilisante est évaluée en fonction de la taille des pores du filtre, de la pression de filtration et de la conservation de l'intégrité du filtre tout au long de la filtration ;
- Toutes les opérations en aval de cette filtration devront être effectuées en condition aseptique dans un environnement de classe A et avec des connections aseptiques jusqu'au bouchage et sertissage des contenants (3).

Les opérations post filtration impliquent : le transfert du produit stérilisé vers l'équipement de remplissage, le remplissage aseptique, la fermeture et le sertissage des flacons. Toutes ces opérations sont effectuées dans un environnement de classe A. La figure 4 ci-dessous représente les étapes de la production d'un médicament injectable avec un procédé de filtration stérilisante.

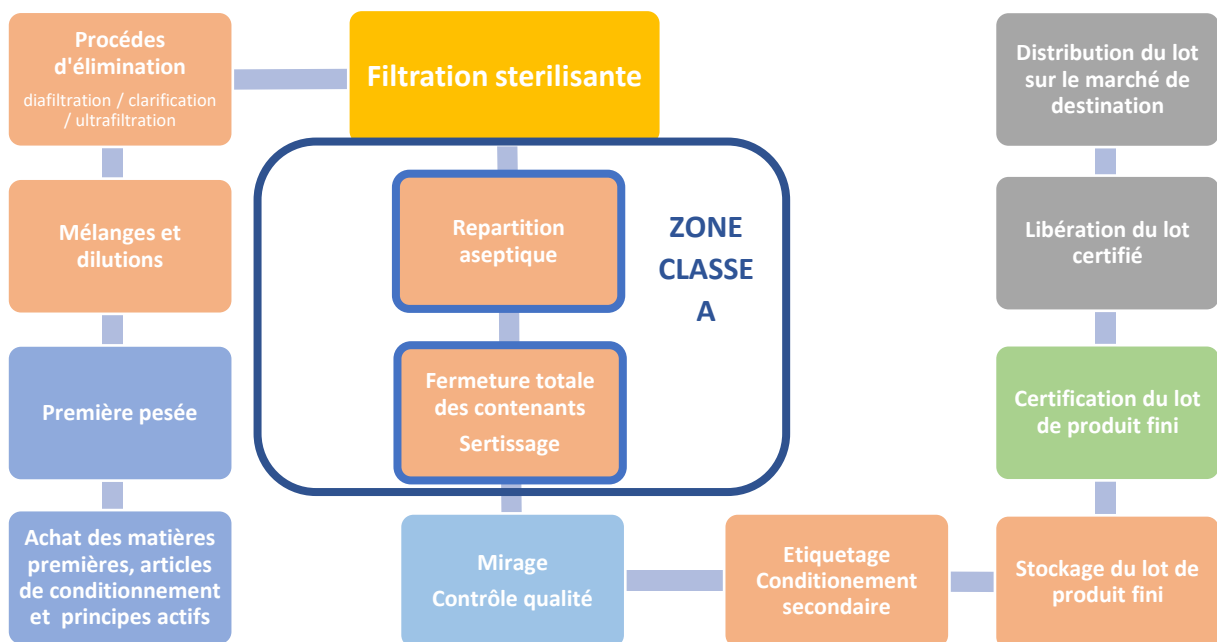


Figure 4 La fabrication des médicaments injectables avec utilisation de la filtration stérilisante

3.3.5. Essai de stérilité

Un essai de stérilité est réalisé sur une quantité d'échantillons prélevée en fin de fabrication. Cet essai est destructif, on ne pourra donc pas tester tous les flacons produits. L'essai est réalisé sur 20 échantillons représentatifs prélevés selon la méthode de stérilisation utilisée :

- Pour les produits qui ont été **répartis de manière aseptique**, les échantillons doivent inclure des contenants remplis au début et à la fin du lot. Des échantillons supplémentaires doivent être considérés en fonction du risque ;
- Pour les produits qui ont été **stérilisés à la chaleur** dans leur récipient final, chaque cycle de stérilisation doit être testé. Les échantillons prélevés doivent être prélevés dans les zones les plus à risque. (Par exemple la partie la plus lente à chauffer de la charge etc.)

Un résultat favorable signifie seulement qu'aucun microorganisme contaminant n'a pu être décelé dans l'échantillon examiné, dans les conditions de l'essai. La personne qualifiée devra s'appuyer sur tous les autres moyens de maîtrise et de contrôle de la contamination afin de s'assurer de la stérilité de l'entièreté du lot de produit fini (32).

3.4. Outil de maîtrise et stratégie de contrôle de la contamination

3.4.1. Maîtrise du risque

Une démarche rigoureuse de maîtrise des risques est présente à chaque stade de fabrication, de stockage et de distribution du produit.

Il implique une identification exhaustive des risques liés au processus de fabrication et de stérilisation en place. Des mesures d'atténuation sont ensuite mises en place pour réduire la probabilité d'occurrence de ces risques, accompagnées de moyens de contrôle appropriés pour identifier tout événement inattendu.

Un document doit présenter la démarche à suivre en cas de contamination (actions correctives et préventives) et doit démontrer de la maîtrise de tous les éléments (3).

Ce document est à revoir et à mettre à jour périodiquement. Il doit conduire à l'amélioration continue des moyens de maîtrise et des moyens de contrôle.

Les éléments à considérer sont énumérés dans l'annexe 1 des GMP et peuvent être présentés sous la forme d'une analyse des 5 M que nous retrouvons dans le tableau VIII.

Tableau VIII Analyse 5M des éléments de la stratégie de contrôle de la contamination des GMP européennes

Milieu	Classification des zones de production / Suivi environnemental des locaux / désinfection du milieu et des surfaces
Matériel	Stérilisation du matériel et des consommables / Utilisation de technologie barrière/ Equipements qualifiés
Matière	Utilité et suivi des paramètres liés aux utilités / Maîtrise des matières premières, articles de conditionnement et des fournisseurs qui sont utilisés dans notre procédé de fabrication / Contrôle des matières et contrôles en cours de fabrication.
Méthode	Procédés / Procédures / Technique de fabrication et de conditionnement/ La Qualification et la validation des procédés de stérilisation/ Gestion des risques des procédés, analyse des tendances et investigations détaillées / Maintenance et prévention / Les APS
Main d'œuvre	Technicien, Opérateur : Hygiène, habillage (techniques d'habillage, tenues), comportements en zones, respect des règles/ Techniques aseptiques / Interventions extérieures (maintenance, etc.) / Connaissances et expérience / Prélèvement et suivi microbiologique des opérateurs / Formation, qualification et habilitation du personnel/ Disqualification et requalification

Tous ces éléments constituent la stratégie de contrôle de la contamination (CCS) qui est donc établie pour :

- Identifier toutes les sources et mettre en place des actions pour atténuer le risque de contamination : ce sont **les moyens de maîtrise mis en place lors de la fabrication** ;
- Evaluer l'efficacité des moyens de maîtrise et du suivi de leur mise en place : ce sont **les moyens de contrôle**.

3.4.2. Milieu

La fabrication de médicaments injectables doit être effectuée dans des zones à atmosphère contrôlée. Elles sont classées de A à D comme décrit dans l'annexe 1 des GMP (3).

Des SAS doivent être utilisés pour accéder à ces zones, et lors du passage entre les zones de classe différentes. Ils permettent d'assurer une séparation physique et de réduire au minimum la contamination microbienne et particulaire (3).

Les salles propres sont alimentées en air traité et filtré à l'aide d'un système de traitement d'air et de filtres appropriés (3).

La maîtrise, le suivi et le contrôle de ces paramètres sont essentiels :

- Température ;
- Humidité relative ;
- Flux d'air : taux de renouvellement, régime de soufflage (volume et débit) ;
- Pression et différence de pression avec la zone adjacente (afin de mettre une zone en surpression et d'assurer sa protection) ;
- Contamination particulaire ;
- Contamination microbienne.

Les contrôles et les systèmes de surveillance sont adaptés en fonction de la classification de la zone.

Un produit qui va subir un procédé de stérilisation terminale est stérilisé dans son contenant final bouché et serti. Le niveau de risque des opérations en amont de la

stérilisation doit être évalué pour adapter l'environnement de travail. Le remplissage peut avoir lieu en classe C minimum (3).

Cependant, lorsque la CCS identifie un risque inhabituel de contamination du produit par l'environnement, par exemple, si le remplissage est lent, les récipients ont des cols larges ou sont exposés plus de quelques secondes avant d'être fermés, alors le produit doit être rempli en classe supérieure (3).

Un produit qui est stérilisé par filtration est exposé à l'environnement après avoir été stérilisé jusqu'au bouchage et sertissage du récipient final. On doit contrôler strictement l'environnement et la contamination après la filtration stérilisante. On retrouve sur la figure 3, le marquage des opérations nécessitant d'être réalisées en classe A.

Le tableau IX ci-dessous illustre les environnements requis pour effectuer des opérations, en fonction du mode de stérilisation du produit selon l'annexe 1 des GMP (3).

Tableau IX Classification des zones de production et opération de stérilisation.

	Stérilisation terminale Exemples d'opérations	Filtration stérilisante Exemples d'opérations
Classe A Zone critique pour les opérations à haut risque. Généralement les conditions nécessaires sont assurées par un flux d'air unidirectionnel localisé au sein d'un RABS ou d'un isolateur. Dans cette zone l'intervention humaine doit être réduite au maximum.	Répartition du produit si l'opération ou le produit présente des risques inhabituels de contamination.	Assemblage aseptique de l'équipement de remplissage ; Raccordements effectués dans des conditions aseptiques en aval du filtre final stérilisant. Ces raccordements doivent être stérilisés en place à la vapeur dans la mesure du possible ; Préparation et mélange aseptique ;

		Réapprovisionnement en produit vrac stérile, récipients et système de fermeture ; Retraits et refroidissement d'articles critiques non protégés (par un emballage) ; Transport et mise en place des composants stériles de conditionnement primaire ne présentant pas d'emballage dans la ligne de répartition aseptique ; Répartition du produit ; Fermeture et scellage des flacons.
Classe B Zone servant d'environnement à la classe A (sauf pour les isolateurs). Les deltas de pression d'air doivent être surveillés en continu.	N/A	Transport ou mise en place d'éléments auxiliaires destinés à être introduits en classe A
Classes C Zone pour des étapes moins critiques. Elles peuvent aussi être utilisées comme salle d'environnement pour les isolateurs.	Préparation de solution si l'opération présente des risques particuliers de contamination ; Répartition du produit.	Préparer des solutions destinées à être filtrées y compris l'échantillonnage et la pesée.

Classe D Zone pour les étapes moins critiques	Préparation de solutions et d'accessoires aux fins de répartition.	Nettoyage d'équipement ; Manipulation de composants, d'équipements et accessoires après nettoyage ; Montage sous flux d'air filtré sur un filtre à haute efficacité HEPA des composants, équipements et accessoires nettoyés avant la stérilisation ; Montage des systèmes à usage unique fermés et stérilisés à l'aide de dispositifs de connexions stériles intrinsèques.
--	---	---

Technologies barrières : Dans les zones critiques, Les isolateurs ou les Restricted Access Barrier Systems (RABS) permettent d'assurer les conditions requises et réduire les risques de contamination particulière et microbienne liées aux interventions humaines (35). Le produit est isolé, protégé par les flux d'air unidirectionnels et chaque intervention humaine se fait au travers des gants des RABS ou isolateurs comme on peut le voir sur la figure 5 de la page suivante.

- **Isolateur :** Un isolateur est un espace clos et garantissant les conditions de la classe A. Conçu et utilisé de façon à éviter que le produit ou le matériel soient exposés à l'environnement de la salle et à l'humain. Le transfert du matériel est réalisé via des connexions aseptiques en système clos. La bio-décontamination peut se faire à l'aide de vapeur de peroxyde d'hydrogène. (VHP) (3) L'environnement de la zone où se situe l'isolateur doit généralement correspondre à la classe C à minima.

- **Restricted Access Barrier Systems (RABS):** Le RABS est un système combiné de barrière physique et de protection aérodynamique autour de la zone critique. L'environnement de la zone où se situe l'isolateur doit généralement correspondre à la classe B à minima. Selon le niveau de protection nécessaire, différents types de RABS sont disponibles et sont illustrés ci-dessous.

Le maintien de l'intégrité de ces équipements et des gants est suivi et testé à intervalles réguliers prédéfinis (généralement au début et à la fin de chaque lot) (3). Toute anomalie doit être signalée par une alarme. Les illustrations ci-dessous représentent les différentes options disponibles en matière de technologie barrière. (35) Il est à noter que la nouvelle annexe 1 des GMP introduit la notion d'isolateur ouvert qui n'est pas représentée ci-dessous (3).

VHP = Vaporisation de peroxyde d'hydrogène

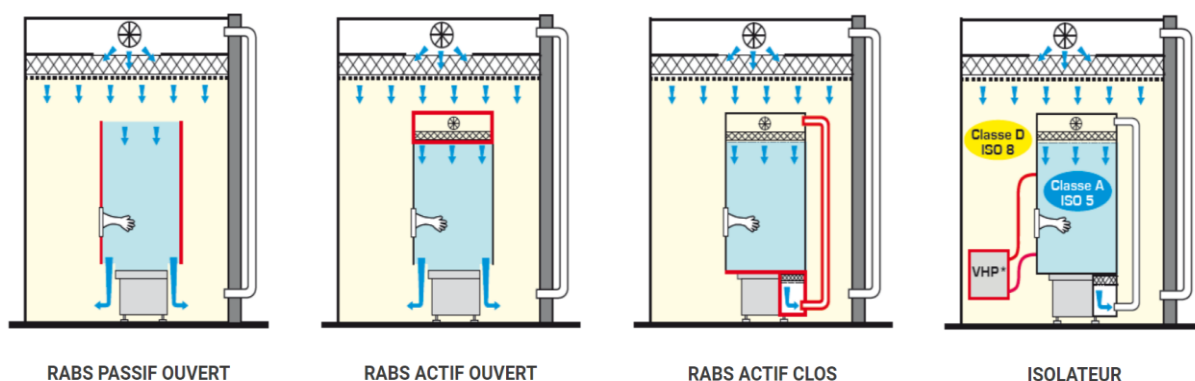


Figure 5 Représentation schématique des différentes technologies barrières disponibles (isolateur et RABS)

3.4.3. Matériel

L'ensemble du matériel et des équipements utilisés doivent faire l'objet d'une qualification pour le processus de fabrication de notre produit. Ils doivent être surveillés, entretenus, nettoyés et désinfectés selon un niveau de risque d'apport de contamination préalablement évalué (3).

La liste du matériel, des équipements et des consommables utilisés est tracée dans le dossier de lot. Les dates de péremption, et le nombre d'utilisation sont des éléments à vérifier lors de la revue de dossier de lot.

Les systèmes à usage unique sont de plus en plus répandus dans la production en milieu aseptique. Ces composants jetables (filtres, flacons, connecteurs, tuyaux etc.) vont permettre de limiter le risque de contamination croisée, de s'affranchir du nettoyage, de réduire l'exposition de l'opérateur, d'offrir une flexibilité avec des formats, des tailles et matériaux variés.

Une attention très particulière doit être accordée à la stérilisation de ces matériaux qui est souvent effectuée chez le fournisseur. Il faudra contrôler l'étanchéité et l'intégrité de l'emballage lors de la réception et auditer le processus de stérilisation chez le fournisseur.

Un produit qui va subir un procédé de filtration stérilisante

- Les pièces en contact direct ou indirect avec le produit sont stérilisées avant utilisation ;
- La pression de filtration appliquée et la conservation de l'intégrité du filtre tout au long de la filtration sont suivies ;
- Des équipements vont permettre de maintenir le produit en environnement de classe A après la filtration. Ils doivent avoir été qualifié, le contrôle d'étanchéité effectué à chaque lot, et le flux d'air unidirectionnel maintenu durant la production.

Un produit qui va subir un procédé de stérilisation terminale,

- Le procédé de stérilisation est capable d'atteindre un niveau prédéterminé d'assurance de la stérilité pour la charge concernée, et ce de manière répétée. Un test démontre la capacité du cycle de stérilisation à fournir un NAS minimum de 10^{-6} et constitue une preuve supplémentaire de la bonne efficacité du procédé (37) ;

- Des tests de routine sont à effectuer pour la requalification annuelle (test d tanch it  ou de fuite d air ; cartographie de l autoclave en température à vide et en charge, vérification de la corrélation pression/température etc.)
- Lorsqu il existe un risque inhabituel de contamination par l environnement, identifié au travers de la CCS, la fabrication de la solution vrac doit comporter une étape de filtration afin de réduire le niveau de contamination microbiologique avant la répartition du produit ;
- Une limite entre la préparation et la répartition doit être fixée et respectée ;
- La répartition du produit, si l op ration présente un risque inhabituel, peut avoir lieu en classe A afin de maîtriser davantage la contamination de l environnement.

3.4.4. Matière

Les matières et articles utilisés sont qualifiés pour le processus de fabrication.

- Les matières possèdent une péremption et doivent être utilisées avant cette date ;
- Lors de la réception, des prélèvements permettent de vérifier l identit  et de contrôler le niveau de contamination des matières. Des certificats d analyse de la matière et de la stérilisation si le procédé le demande sont disponibles et consignés dans le dossier de lot ;
- La maîtrise des fournisseurs permet d assurer une continuité et une reproductibilité dans la qualité des matières et des articles fournis ;
- Les quantités introduites sont tracées via les tickets de pesées dans le dossier de lot.

Les utilités fournissent également des matières qui vont être utilisées dans le processus de fabrication et qui doivent faire l objet d un contrôle proportionnel au risque pour la qualité du produit. (Contact avec le produit, eau de rinçage etc.)

- **Une installation de traitement et de distribution d eau** est de qualifiée et validée. Elle permet de maîtriser la qualité de l eau à usage pharmaceutique (Eau pour

préparation injectable ou eau de lavage) de son lieu de production jusqu'à son point d'utilisation. Des contrôles en station et des prélèvements sont réalisés au niveau des points d'utilisation. L'eau produite doit être conforme à la monographie correspondante de la pharmacopée européenne en vigueur (34) ;

- Les gaz et les vapeurs utilisés doivent avoir été produits dans les conditions validées.

Les résultats des paramètres et les attributs qualités critiques des utilités à haut risque doivent faire l'objet d'une analyse de tendance afin de s'assurer de la capacité du système à fournir

"Raw materials and packaging materials should be adequately controlled and tested to ensure that level of bioburden and endotoxin/pyrogen are suitable for use (3)."

Le niveau de la biocharge et d'endotoxines/pyrogènes des matières et du produit est un point capital dans la maîtrise de la contamination du produit que ce soit avant la filtration stérilisante ou avant la stérilisation terminale.

- On va contrôler le niveau de la biocharge sur chaque lot de matière mais également sur le produit en cours de fabrication
- Des limites microbiennes, particulières et du niveau d'endotoxines doivent avoir été établies au préalable et validées dans le procédé de fabrication.

Les matières et articles utilisés peuvent présenter un risque de contamination du produit s'ils ne sont pas maîtrisés et doivent être pris en compte lors de l'évaluation finale du dossier.

3.4.5. Méthode

Toutes les opérations et interventions sont réalisées selon un processus de fabrication, avec des modes opératoires, des instructions, et des contrôles associés. Ils sont adaptés en fonction de la criticité des opérations à réaliser.

La maîtrise de la biocharge tout au long du processus de fabrication constitue un impératif majeur pour garantir la sécurité et la qualité des médicaments. Cette maîtrise repose sur plusieurs stratégies :

- **Opération de stérilisation** : Les deux modes qui ont été spécialement étudiés dans cette partie 3 sont : la filtration stérilisante et la stérilisation terminale par la chaleur. Elles vont permettre de réduire le niveau de contamination et d'obtenir un Niveau d'assurance stérilité, garantissant la stérilité du produit fini ;
- **La désinfection des milieux et des surfaces** suit des méthodes validées avec du personnel formé. Les opérations de décontamination du milieu et des surfaces constituent un outil de maîtrise de la contamination important qu'il faut documenter afin d'assurer de son exécution (36) ;
- **Réduction de la biocharge par des opérations spécifiques** : Des étapes de réduction de la biocharge, telles que des filtrations supplémentaires, sont intégrées au processus de fabrication pour minimiser les risques de contamination ;
- **L'identification des germes** : Tout organisme détecté doit être identifié et son impact sur le processus de stérilisation évalué. Une identification des germes va permettre de mieux maîtriser la contamination par une connaissance de la flore microbienne liée à notre processus/ environnement de production. Il permet également de définir le risque lié aux endotoxines présentes dans la paroi des bactéries Gram négatif.
- **Contrôle du comportement du personnel et limitation des interventions humaines** : Les interventions humaines sont strictement contrôlées et réduites au minimum pour limiter les risques de contamination. Tout personnel intervenant doit suivre des procédures précises et être formé à cet effet.

- **Respect des délais du processus** : Des délais maximums sont définis pour chaque étape du processus, y compris le stockage et le transport, afin de minimiser les risques de contamination/ pousse bactérienne dans notre produit et de maintenir l'intégrité du produit. (temps de répartition du produit, temps entre la stérilisation et la répartition, etc.)
- **Simulations de procédé aseptique** : Des simulations sont effectuées pour évaluer le niveau de contamination associé au procédé aseptique et pour évaluer l'environnement ainsi que le comportement du personnel. (par exemple la filtration stérilisante)

Outre les outils de maîtrise de la biocharge, divers outils de contrôle sont mis en place pour suivre l'efficacité des moyens de maîtrise :

- **Vérification de la biocharge avant stérilisation** : Avant toute stérilisation, il est essentiel de contrôler la biocharge. La révision de 2017 de la guidance (EMA/CHMP/QWP/245074/2015) indique que les limites doivent être adaptées en fonction du produit et du processus de production (38).
- **Vérification de la biocharge pendant la production** : La surveillance de la biocharge pendant la production est cruciale pour détecter et prévenir toute contamination éventuelle. Cela implique des contrôles réguliers aux points critiques identifiés du processus de fabrication.
- **Maîtrise de la biocharge des matières premières** : Les matières premières doivent être soumises à une évaluation de leur biocharge pour prévenir toute contamination durant le processus de fabrication.
- **Suivi des paramètres critiques et analyse des tendances** : Les paramètres critiques sont surveillés en continu, et toute tendance anormale est analysée. Des niveaux d'alerte, d'action et de non-conformité sont définis pour répondre rapidement aux écarts.
- **Alarmes en cas d'anomalie** : Des alarmes sont déclenchées en cas de dépassement de limites établies, signalant ainsi tout incident potentiel pouvant compromettre la qualité du produit. Chaque alarme fait l'objet d'une traçabilité, d'une justification et d'une analyse d'impact si besoin dans le dossier de lot.

- **Contrôles environnementaux** : Des prélèvements d'air passif et actif, des contrôles de surface et des prélèvements sur les opérateurs sont effectués selon un plan établi. Ces analyses font partie d'une stratégie globale de surveillance de la contamination.
- **Traçabilité des interventions humaines** : L'intervention humaine est strictement encadrée et doit suivre des procédures précises. Pour toute intervention réalisée, la personne est identifiée et l'action est enregistrée dans le dossier de lot.
- **L'inspection visuelle** peut être réalisée de manière automatique, semi-automatique ou manuelle. Elle est réalisée par des opérateurs entrainés et habilités selon des méthodes écrites, précises et validées. Les résultats sont enregistrés et disponibles dans le dossier de lot. La tendance sur le nombre et les types de défauts doit être analys e et mener à des actions en cas d'anomalie.
- **Investigations et évaluation des risques** : Toute déviation par rapport aux spécifications entraîne une investigation approfondie et une évaluation des risques et impacts, avec un rapport consigné dans le dossier de lot.

En combinant une maîtrise rigoureuse de la biocharge avec des outils de contrôle efficaces, on est aujourd'hui capable d'assurer un risque réduit au minimum pour le patient.

3.4.6. Main d'œuvre

L'intervention humaine est identifiée comme l'une des principales sources de contamination et par conséquent doit être maitrisée. Il est impératif de réguler et de surveiller attentivement les actions et le comportement du personnel.

« Le personnel doit être formé, qualifié et expérimenté (3).»

- La formation est effectuée pour tout le personnel intervenant dans le processus de fabrication (fabrication, nettoyage, maintenance, etc.) (3) ;
- La qualification du personnel est adaptée en fonction de la criticité de la zone et de la fonction occupée (3) ;
- Pour intervenir dans une zone où des opérations critiques sont effectuées, le personnel doit être formé et habilité (3) ;
- Le personnel non qualifié ne doit pas entrer dans les zones classées en activité (3) ;
- Le fabricant doit assurer une formation en continue de son personnel et effectuer une réévaluation, généralement de manière annuelle, pour garantir le maintien des connaissances et des compétences (3) ;
- Tout écart ou incident peut entraîner une disqualification du personnel, nécessitant ainsi une nouvelle formation et une requalification avant de lui permettre à nouveau de travailler dans des conditions aseptiques (3).

Ce processus garantit un niveau élevé de compétence et de contrôle de la contamination dans les environnements de fabrication de médicaments injectables.

Le comportement du personnel intervenant dans les zones de production a une importance capitale.

- Ils doivent adhérer strictement aux règles établies, avoir une hygiène de haut niveau et adapter leur comportement en fonction de la zone où ils se trouvent et des opérations qu'ils réalisent (3) ;
- L'habillement, effectué dans des vestiaires de niveau de classe appropriés pour maintenir un niveau de propreté de la tenue, doit être soigneusement adapté

en fonction de la classification de la zone et fait l'objet d'une qualification particulièrement pour les zones classées A et B (3) ;

- Le « comportement en zone aseptique » est adapté, les mouvements sont lents, mesurés et méthodiques pour éviter tout risque de contamination du produit et de l'environnement (3) ;
- Régulièrement, des prélèvements microbiologiques sont réalisés sur les surfaces, les tenues et le personnel afin de vérifier l'absence de contamination. Ces prélèvements suivent un plan préétabli qui prend en compte la criticité de l'opération ainsi que la classification de la zone (3) ;
- Le nombre de personnes présentes dans la zone est maintenu au strict minimum, et chaque intervention est soigneusement tracée dans le dossier de lot (3) ;
- Le nombre maximum de personnes présentes dans les salles propres doit être documenté et pris en considération lors de la réalisation d'opérations critiques.

Comme expliqué tout au long de cette partie, l'un des plus grands risques d'apport de contaminants est l'intervention humaine. Toute intervention est tracée. Tout  v nement inattendu est enregistré, investigué, évalué et fait l'objet d'une analyse d'impact sur la qualité du produit.

Le dossier de lot et les systèmes informatisés sont les deux éléments qui permettent de retrouver la traçabilité de toutes les opérations réalisées (anomalie, étapes, quantité pesée, formulaire de vide de ligne, résultats de prélèvements, rapport d'alarme, etc.). Tous ces éléments sont transmis et évalués lors de la certification du produit fini par une Personne qualifiée.

3.4.7. Aseptic Process Simulation

Les procédés aseptiques doivent faire l'objet d'une simulation de la totalité du procédé dans le but de vérifier la capacité de ce procédé à fournir un produit stérile. L'APS simule l'ensemble des activités aseptiques après les cycles de stérilisation et de décontamination des matériels jusqu'au sertissage du contenant final du produit fini. Cette simulation est réalisée en utilisant un milieu de culture en lieu et place du produit. La détermination du nombre, du type et de la fréquence d'APS   réaliser est basée sur une analyse de risques des procédés.

Cette simulation permet également d'habiliter et maintenir l'état habilité du personnel à effectuer les différentes tâches encadrant le procédé aseptique. Chaque personne intervenant dans le procédé aseptique peut être un vecteur de contamination. Ce risque varie selon la fonction du personnel, il est donc essentiel de maîtriser le niveau de formation, d'habilitation et les accès de l'ensemble du personnel impliqué et de challenger ce processus lors des APS

Les simulations font partie intégrante de la stratégie de contrôle de la contamination et du maintien de l'état validé du procédé. Les objectifs sont les suivants :

- Evaluer la capacité de la filtration stérilisante et le maintien des conditions aseptiques ;
- Démontrer qu'un changement sur le procédé est acceptable ;
- Démontrer la conformité aux Bonnes Pratiques de Fabrication (9) ;
- Evaluer les compétences du personnel intervenant dans le procédé aseptique
- Challenger les risques potentiels de contamination pendant le procédé aseptique ;

La réalisation de ces APS fait partie intégrante de la stratégie de maitrise de la contamination. Chaque croissance microbienne, contrôle environnemental non conforme ou autre anomalie doit être investiguée. La conclusion de l'investigation avec la détermination de la cause racine doit permettre de réaliser de nouvelles simulations afin de reprendre la production de lots de médicament.

3.5. Certification par une Personne Qualifiée d'un lot injectable produit chez un sous-traitant

3.5.1. Données de production et traçabilité

Les enregistrements des données de production sont assurés par le personnel et les systèmes informatiss s. La traçabilité se fait autant que possible en temps réel dans un dossier de lot qui va regrouper toutes les informations relatives à la production d'un lot spécifique désigné par un numéro de lot de produit fini.

Le contrôle qualité délivre des résultats analytiques issus de prélèvements réalisés lors de la fabrication d'un lot de médicaments injectables. Les analyses sont réalisées selon des méthodes enregistrées et comparées à des spécifications enregistrées.

Tous les éléments relatifs à la production de ce lot sont regroupés, évalués et transmis à la personne qualifiée. Une évaluation est effectuée reposant sur une solide expérience dans le domaine de la production d'injectable, de connaissances du procédé de fabrication spécifique et de l'étude des [moyens de maitrise et de contrôle](#) de la contamination tout au long du processus de fabrication.

Lorsque l'évaluation du dossier est jugée satisfaisante, que tous les éléments, les déviations ou autres anomalies ont été pris en compte et que la qualité du produit fini est évaluée certaine. La personne qualifiée procède à la certification du lot de produit fini et ensuite la libération sur le marché de destination peut avoir lieu. Ce processus est représenté via cette figure 6 que l'on retrouve à la page suivante.

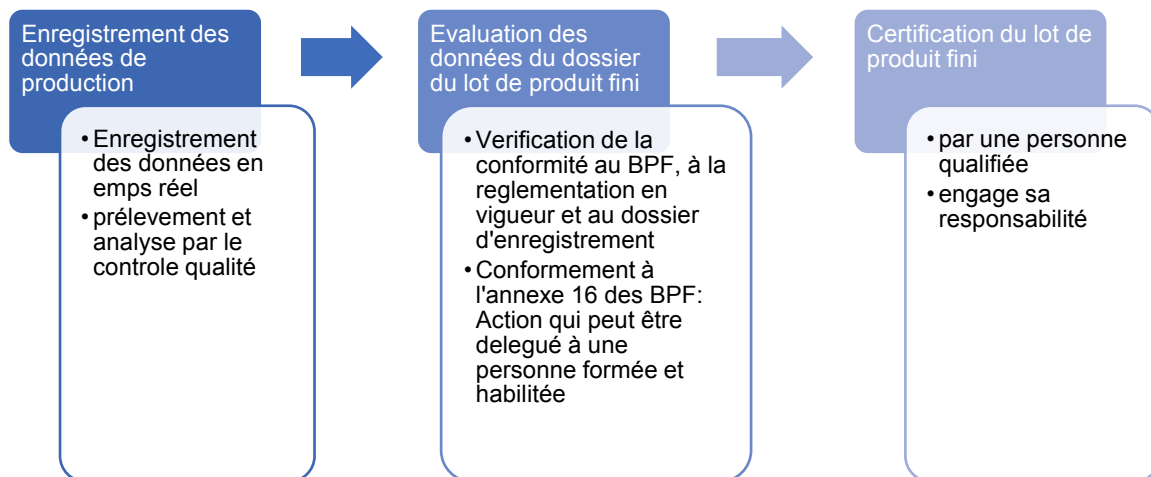


Figure 6 Enregistrement et évaluation des données de production en vue de la certification du produit fini

3.5.2. Éléments à contrôler lors de l'évaluation de la production d'un lot de produit fini

Les outils de maîtrise ont été mis en place tout au long du processus de fabrication du médicament injectable. Lors de l'évaluation du dossier de lot et des éléments annexes, il faut s'assurer de la maîtrise de la contamination par la vérification des contrôles mis en place et des résultats associés. Les éléments à vérifier sont listés dans le tableau X présenté à la page suivante.

Tableau X Eléments à vérifier lors de l'évaluation d'un dossier de lot d'un produit injectable

FABRICATION DU VRAC	
Nom du sous-traitant	
Date de fabrication	
Numéro de lot	
Taille de lot	
Documentation	
Le dossier de lot est complet (avec annexes)	
Tous les éléments répondent aux Bonnes pratiques documentaires (BPD)	
La référence du dossier de lot utilisée est celle en vigueur	
Matières premières et composants	
Les matières premières (incluant le Principe Actif), et les composants sont contrôlées et libérées	
Fabrication	
Nettoyage des locaux et équipements, vides de ligne réalisés et enregistrés	
La préparation des équipements et du matériel est conforme (stérilisation des équipements, préparation de la diafiltration, etc.)	
Les temps de stockage sont revus et conformes	
Les rendements sont dans la gamme attendue	
Les « In process control » (IPC) sont dans les specifications	
Les tests d'intégrité après utilisation répondent aux spécifications	

Les données process sont conformes (quantité de matériel, paramètres process, etc)
Les échantillonnages ont été réalisés, le cas échéant
Les contrôles d'environnement sont conformes
La gestion de l'étiquetage est conforme
Analyses
Le rapport d'analyses est complet et approuvé par une Personne Qualifiée
Rapports et anomalies
La liste complète des déviations est fournie. Les rapports sont disponibles. Tous les évènements sont évalués, l'impact sur la qualité du lot est notifié et la déviation est clôturée
La liste complète des OOS / OOT est fournie. Tous les évènements sont évalués, l'impact sur la qualité du lot est notifié et la déviation est clôturée
La liste complète des Change Controls est fournie. Tous les évènements sont évalués, l'impact sur la qualité du lot est notifié et la déviation est clôturée
Le dossier de lot a été revu et accepté par une personne habilitée
Le Certificat de Confirmation (ou équivalent) est complet et accepté par une personne qualifiée

OPERATIONS DE REMPLISSAGE ET MIRAGE FILL & FINISH OPERATIONS

Nom du sous-traitant

Date de fabrication

Code produit

Numéro de lot
Taille de lot
Documentation
Le dossier de lot est complet (avec annexes)
Tous les éléments répondent aux BPD
La référence du dossier de lot utilisée est celle en vigueur
Matières premières et composants
Les matières premières et les composants sont contrôlés et libérés
Fabrication
Nettoyage des locaux et équipements, vides de ligne réalisés et enregistrés
La préparation des équipements et du matériel est conforme (stérilisation des équipements et matériels, dépyrogénéation, décontamination Le peroxyde d'hydrogène vaporisé (H2O2) si applicable, etc.)
Les temps de stockage sont revus et conformes
Les rendements sont dans la gamme attendue
Les IPC sont dans la gamme attendue
Les tests d'intégrité avant (si applicable) et après utilisation répondent aux spécifications
Les données process sont conformes (quantité de matériel, paramètres process, etc)
Le cycle de stérilisation est conforme si applicable
Les contrôles de l'environnement sont complets et conformes (Pressions, Particules and Monitoring microbiologique) Chaque alarme, si applicable, est investiguée et justifiée

Le suivi du personnel est réalisé complètement et les résultats sont conformes
Les interventions sont autorisées et enregistrées
L'intégrité des gants est conforme
L'intégrité des flacons est conforme
Les échantillonnages ont été réalisés,
L'inspection visuelle à 100% est complète et conforme
Analyses
Le contrôle qualité est réalisé et conforme
Le rapport d'analyses est complet et approuvé par le contrôle qualité
Rapport et anomalies
La liste complète des déviations est fournie. Les rapports sont disponibles. Les investigations sont tracées et ont été menée à un niveau suffisant pour déterminer tous les impacts sur la qualité du lot. La déviation doit être clôturée au moment de la certification
Lors de l'évaluation du dossier de lot et des anomalies du lot, le certificateur va juger de l'acceptabilité de la déviation en fonction du risque et des mesures d'atténuation du risque mis en place. L'investigation de la déviation est importante pour la prise de décision. Elle peut consister en : l'interview des opérateurs relatant les faits, l'examen des valeurs des IPC, l'examen des données du dossier de lot. Elle doit permettre l'identification de la root cause et la mise en place d'un plan d'action adapté avec des mesures préventives et correctives.
La liste complète des OOS / OOT fournie est fournie. Tous les événements sont évalués, l'impact sur la qualité du lot est notifié et la déviation est clôturée.
La liste complète des Change Controls est fournie. Tous les événements sont évalués, l'impact sur la qualité du lot est notifié et la déviation est clôturée.
Le dossier de lot a été revu et accepté par une personne habilitée.

Le Certificat de Confirmation (ou équivalent) est signé par une personne qualifiée du site ayant réalisé l'opération de fabrication partielle.

OPERATIONS LOGISTIQUES SUPPLY OPERATIONS

Toutes les données de transport doivent être disponible avec le suivi associé

Toutes les données de température sont revues et dans les limites acceptables de conservation du produit.

Les différents temps de stockage ont été respectés.

Les conditions de stockage ont été respectées.

Les conditions de conservation du produit ont été respectées durant toute la durée du transport pour le produit vrac et le produit fini.

3.5.3.Certification du produit fini

Les personnes responsables de la certification des produits stériles ont un accès approprié à l'information sur la fabrication et la qualité. Ils possèdent les connaissances et les expertises adéquates dans la fabrication de produits stériles et les attributs qualités critiques qui y sont associés. Il s'agit pour la personne de déterminer si les produits stériles ont été fabriqués conformément aux BPF, aux spécifications enregistrées, au procédé approuvé et s'ils sont de la qualité requise.

Toutes les non-conformités, les excursions ou écarts par rapport aux procédures établies doivent faire l'objet d'une investigation appropriée. L'enquête doit déterminer l'impact potentiel sur la qualité des procédés et du produit. Elle doit également déterminer l'impact potentiel sur la qualité d'autres lots.

Lorsque tous les éléments fournis ont été évalués et que tous les critères d'acceptabilité sont réunis. La personne qualifiée peut procéder à la certification du produit fini qui est enregistrée dans un registre comme demandé par l'annexe 16. Le lot passe ainsi d'un état « quarantaine » à « libre ». Il peut ensuite être libéré et distribué dans son marché de destination (2).

Les éléments du processus de certification d'un lot de médicament injectable produit chez un sous-traitant ont été énoncés tout au long de cette thèse. Ils peuvent également être résumés selon une présentation sous forme de SIPPOC que l'on retrouve en annexe 4 de cette thèse.

Conclusion

La responsabilité pharmaceutique portée par la Personne Qualifiée est un enjeu majeur. Elle exige une rigueur scientifique et éthique pour garantir que chaque lot de médicament a été produit selon les exigences du dossier d'enregistrement, des Bonnes pratiques de fabrication et ne présente aucun risque pour la santé des patients.

La certification des lots de produits injectables, en particulier, peut-être une question délicate, nécessitant une approche réfléchie et prudente. Si tous les indicateurs sont au vert, y compris les contrôles en cours de production et sur le produit fini, la décision de libérer un lot est alors simple.

« Mais que dire alors d'un lot pour lequel tous les voyants seraient au vert à l'exception d'un "tout petit" contrôle d'environnement en classe A ? La facilité serait de rebuter à grande échelle en se disant "Tuez-les tous, Dieu reconnaîtra les siens". ». (39)

Cet extrait d'un article de la vague N 48, « Libération des lots de produits injectables : une affaire d'état ! » (39), datant certes de 2016, posait déjà la question de la certification en cas d'anomalie sur un lot et nous amène à comprendre que le rôle de la personne qualifiée est de prendre de la hauteur. Il est le seul à avoir une vision panoramique sur l'entièreté des informations relatives à la production du lot qu'il doit certifier.

Chaque aspect de la production est examiné pour détecter les risques, évaluer les impacts potentiels et maintenir des normes strictes de sécurité et de qualité lors de la certification du produit fini.

Il serait contraire à l'éthique de baser la libération des lots sur des considérations économiques de l'entreprise. La décision finale doit être prise par une personne qualifiée et expérimentée, en se basant sur tous les éléments tangibles du dossier. Cela inclut l'analyse de la maîtrise de l'environnement de production, des équipements et des matériels utilisés, ainsi que des méthodes appliquées par une main-d'œuvre qualifiée et habilitée.

Bibliographie

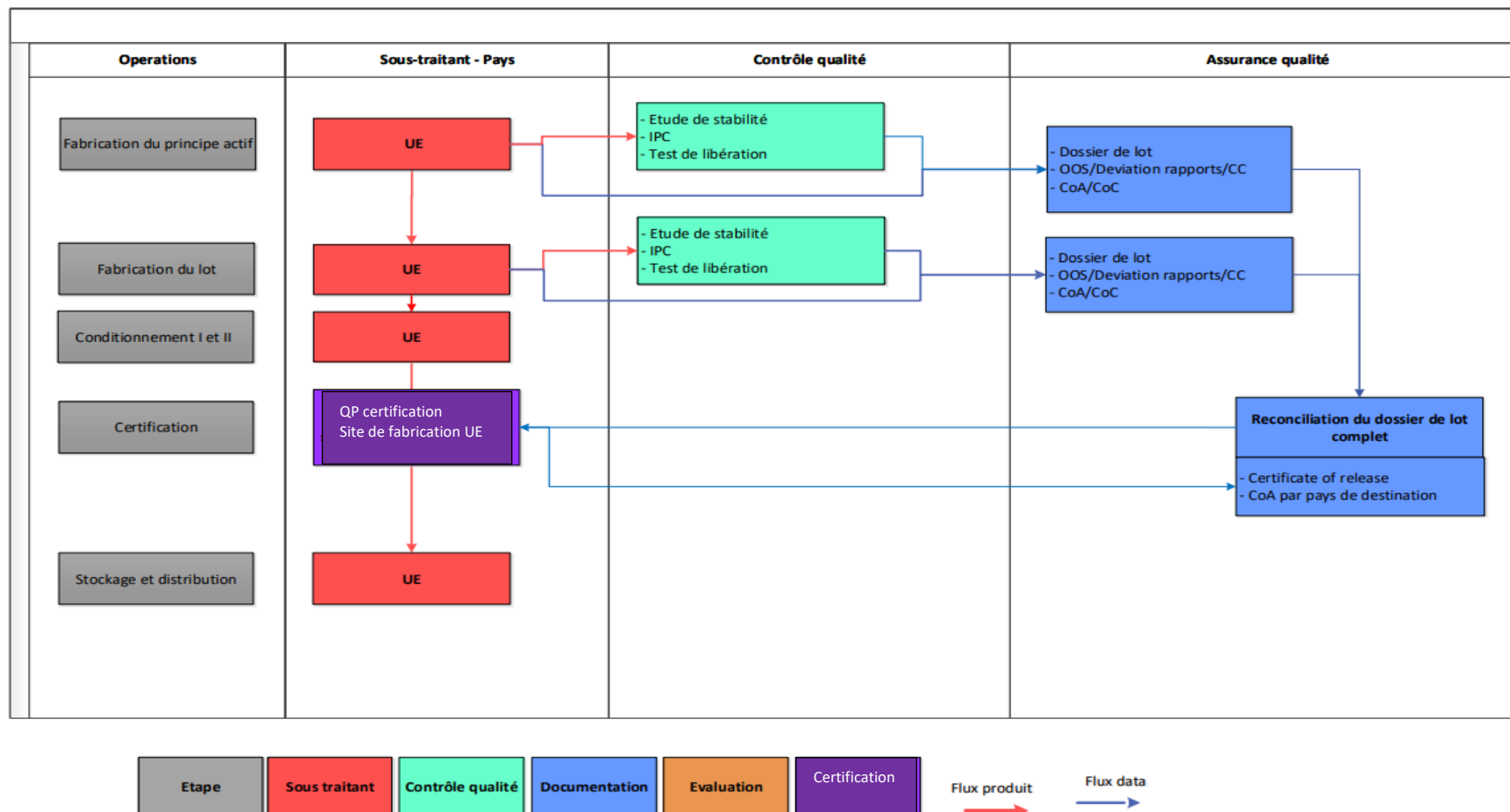
1. LEEM. Les entreprises du médicament. 2023 [cité 8 janv 2024]. Sondage de l'Observatoire sociétal du médicament réalisé par Odoxa en décembre 2022. Disponible sur: <https://www.leem.org/presse/pour-trois-quarts-des-francais-les-entreprises-du-medicament-sont-vitales-pour-l-economie-et>
2. ANSM. Annexe 16 Certification par une Personne Qualifié et libération des lots, Guide des bonnes pratiques de fabrication [Internet]. 2023 [cité 3 sept 2023]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/reference/bonnes-pratiques-de-fabrication-de-medicaments-a-usage-humain>
3. Commission européenne. Annex 1 Manufacture of sterile medicinal products, Good manufacturing Practice (GMP) guidelines [Internet]. 2022 [cité 3 sept 2023]. Disponible sur: https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-4_en#documents
4. Légifrance. Article R5124-2, Code de la Santé publique [Internet]. 2021 [cité 2 nov 2023]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000043761806
5. ANSM. Demander une autorisation d'ouverture d'établissement / modification substantielle [Internet]. 2021 [cité 2 nov 2023]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/vos-demarches/industriel/ouverture-detablissement-modification-substantielle>
6. ECA. What is GMP? [Internet]. [cité 2 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.gmp-compliance.org/what-is-gmp>
7. Commission européenne. DIRECTIVE 2001/83/EC OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL [Internet]. 2012 [cité 2 nov 2023]. Disponible sur: https://health.ec.europa.eu/document/download/6a59e03f-fb86-4cbc-9fca-f8e4a7e938b1_en?filename=dir_2001_83_cons_2012_en.pdf
8. Commission européenne. Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines [Internet]. 2022 [cité 3 sept 2023]. Disponible sur: https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-4_en#part-i---basic-requirements-for-medicinal-products
9. ANSM. Guide des bonnes pratiques de fabrication [Internet]. 2023 [cité 3 sept 2023]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/reference/bonnes-pratiques-de-fabrication-de-medicaments-a-usage-humain>
10. Légifrance. Article R5124-19, Code de la Santé publique [Internet]. 2023 [cité 3 sept 2023]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006915103
11. ANSM. Préambule, Partie I Bonnes pratiques de fabrication des médicaments à usage humain Guide des bonnes pratiques de fabrication [Internet]. 2023 [cité 3 sept 2023]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/reference/bonnes-pratiques-de-fabrication-de-medicaments-a-usage-humain>

12. Légifrance. Article R5124-36, Code de la Santé publique [Internet]. 2019 [cité 2 nov 2023]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000038446019
13. ECA. New Concept paper on Annex 16 of the EU-GMP Guide [Internet]. 2011 [cité 11 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.gmp-compliance.org/gmp-news/new-concept-paper-on-annex-16-of-the-eu-gmp-guide>
14. ANSM. Les entreprises du médicament. 2023 [cité 1 déc 2023]. ICH Q10 Système qualité pharmaceutique Guide des bonnes pratiques de fabrication. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/reference/bonnes-pratiques-de-fabrication-de-medicaments-a-usage-humain>
15. ANSM. ICH Q9 Gestion du risque qualité Guide des bonnes pratiques de fabrication [Internet]. 2023 [cité 3 sept 2023]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/reference/bonnes-pratiques-de-fabrication-de-medicaments-a-usage-humain>
16. Commission européenne. DIRECTIVE 2001/82/EC OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL [Internet]. 2009 [cité 2 nov 2023]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:2001L0082:20090807:FR:PDF>
17. ANSM. Chapitre 7 Activités externalisées, Partie I Bonnes pratiques de fabrication des médicaments à usage humain Guide des bonnes pratiques de fabrication [Internet]. 2023 [cité 3 sept 2023]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/reference/bonnes-pratiques-de-fabrication-de-medicaments-a-usage-humain>
18. ANSM. Ligne directrice 19 Echantillon de référence et échantillon modèle [Internet]. 2023 [cité 3 sept 2023]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/reference/bonnes-pratiques-de-fabrication-de-medicaments-a-usage-humain>
19. ANSM. Annexe 21 Importation de médicaments (humains et expérimentaux) [Internet]. 2023 [cité 3 sept 2023]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/reference/bonnes-pratiques-de-fabrication-de-medicaments-a-usage-humain>
20. ANSM. Exigences internationales harmonisées pour la certification des lots, Guide des bonnes pratiques de fabrication [Internet]. 2023 [cité 2 nov 2023]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/reference/bonnes-pratiques-de-fabrication-de-medicaments-a-usage-humain>
21. Commission européenne. Coopération internationale en matière de produits pharmaceutiques [Internet]. 2023 [cité 11 nov 2023]. Disponible sur: https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/international-cooperation-pharmaceuticals_fr#:~:text=L%27UE%20a%20conclu%20des,Suisse%20et%20les%20%C3%89tats%2DUnis.
22. Sylvie Ponlot. Technoflex. [cité 3 sept 2023]. 4 méthodes d'injection, 4 niveaux d'action. Disponible sur: <https://www.technoflex.net/actualites/flexmag/flexmag-n14/4-methodes-dinjection-4-niveaux-daction/>

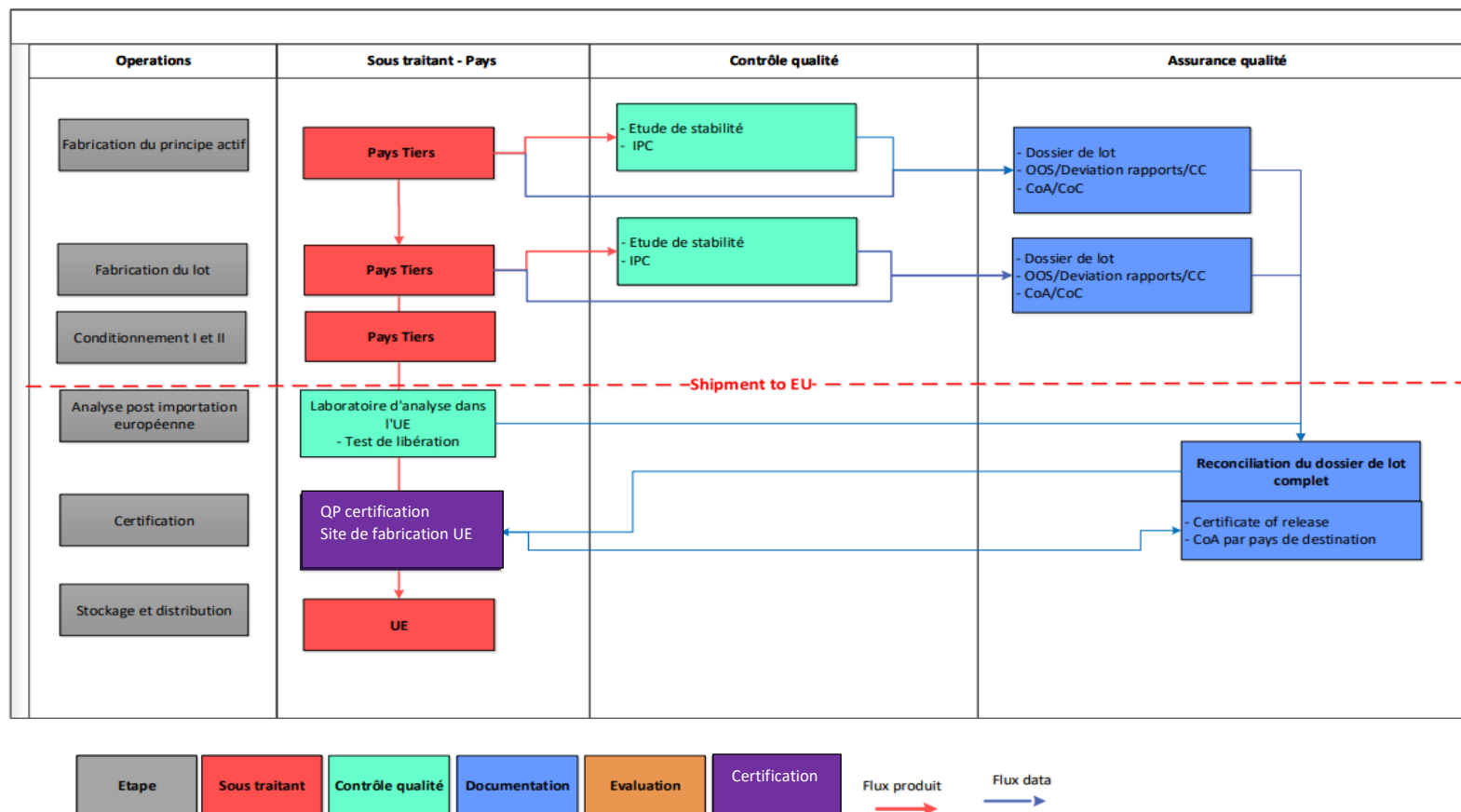
23. Commission européenne. Part I - Basic Requirements for Medicinal Products - Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines [Internet]. 2022 [cité 3 sept 2023]. Disponible sur: https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-4_en#part-i---basic-requirements-for-medicinal-products
24. ISO. ISO. 2023 [cité 2 nov 2023]. ISO 14644. Disponible sur: <https://www.gmp-compliance.org/what-is-gmp>
25. Direction européenne de la qualité du médicament & soins de santé. Pharmacopée Européenne [Internet]. Version en vigueur [cité 2 avr 2024]. Disponible sur: <https://pheur.edqm.eu/subhome/11-4>
26. BARA E, DUMONT M. La Vague N° 79 - Performance environnementale - Comment évaluer le risque pyrogène dans un process pharmaceutique injectable ? Outil d'aide à la décision. oct 2023 [cité 1 févr 2024]; Disponible sur: <https://www.a3p.org/mise-en-oeuvre-des-procedes-de-decontamination-en-industrie-pharmaceutique/>
27. BELL L. Contrôle de la qualité microbiologique (biocharge et pyrogénicité) des matières premières de qualité pharmaceutique [Internet]. 2017 [cité 1 mars 2024]. Disponible sur: https://www.chuv.ch/fileadmin/sites/pha/documents/travail_ecrit_version_finale__16._06._17__version_finale_a_imprimer_ok.pdf
28. MERCK. Essai des pyrogènes [Internet]. [cité 1 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.sigmaaldrich.com/FR/fr/applications/microbiological-testing/pyrogen-testing#pyrogen>
29. SOFISE. Comment éliminer les endotoxines des eaux à usage pharmaceutique. [Internet]. 2018 [cité 1 févr 2024]. Disponible sur: <https://blog.sofise-filtration.com/industries/pharma-biotech/comment-eliminer-les-endotoxines-des-eaux-a-usage-pharmaceutique>
30. Académie nationale de Pharmacie. Dictionnaire de l'académie de Pharmacie - NAS Niveau d'assurance stérilité [Internet]. 2016 [cité 1 mars 2024]. Disponible sur: <https://dictionnaire.acadpharm.org/w/Niveau>
31. AQUAFREE. AQUAFREE. 2019 [cité 1 mars 2024]. 7 niveaux de log et validation des filtres selon ASTM F838-15a. Disponible sur: <https://www.aqua-free.com/fr/journal/7-niveaux-de-log-et-validation-des-filtres-selon-astm-f838-15a#:~:text=Chaque%20niveau%20de%20log%20correspond,g%C3%A9n%C3%A9ralment%20obtenue%20avec%20des%20savons.>
32. STERIGENICS. STERIGENICS. 2019 [cité 1 mars 2024]. Comparaison entre la stérilisation terminale et le traitement aseptique des produits pharmaceutiques. Disponible sur: <https://fr.sterigenics.com/industry-insights/comparing-terminal-sterilization-and-aseptic-processing-of-pharmaceutical-products/>
33. EMA C. Committee for proprietary medicinal products. 2000. Decision trees for the selection of sterilisation method.

34. Direction européenne de la qualité du médicament & soins de santé. Conseil de l'Europe. [cité 2 avr 2024]. Pharmacopée Européenne - Version en vigueur. Disponible sur: <https://pheur.edqm.eu/subhome/11-4>
35. Sterig ne. Sterig ne. [cité 3 mars 2024]. Technologies barrières: pourquoi et comment les utiliser? Disponible sur: <https://sterigene.com/expertises-normes-et-referentiels-pharmaceutiques/technologies-barrieres/>
36. BLANC E, DUMONT M. La Vague N  79 - Performance environnementale - Mise en oeuvre des procédés de décontamination en industrie pharmaceutique. oct 2023 [cité 1 févr 2024]; Disponible sur: <https://www.a3p.org/mise-en-oeuvre-des-procedes-de-decontamination-en-industrie-pharmaceutique/>
37. Camille Dupuy. Approche globale de la validation de la stérilisation par autoclavage : optimisation et choix stratégiques [Internet]. 2018 [cité 28 mars 2024]. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01803679/document>
38. EMA. EMA - EMA/CHMP/QWP/245074/2015 - Manufacture of the finished dosage form (human) - Scientific guideline [Internet]. 2017 [cité 3 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/manufacture-finished-dosage-form-human-scientific-guideline>
39. Chancel O. La Vague N  48 - Libération des lots de produits injectables : une affaire d' tat [Internet]. 2016 [cité 1 févr 2024]. Disponible sur: https://www.a3p.org/wp-content/uploads/2017/07/laVague_48_BD.pdf

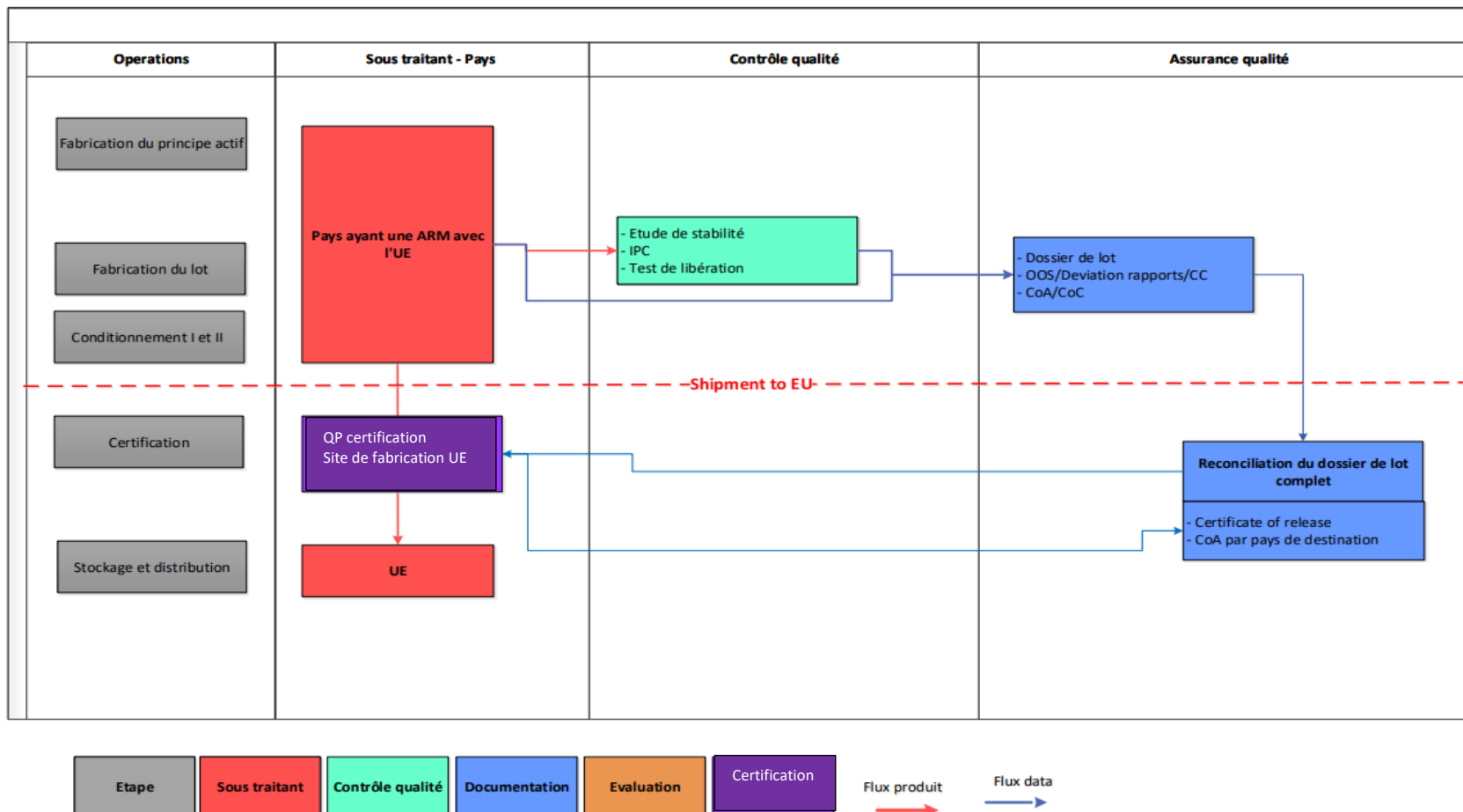
ANNEXE 1 : Certification par une Personne Qualifiée d'un lot de médicament fabriqué dans un État membre de l'UE



ANNEXE 2 : Certification par une Personne Qualifiée d'un lot de médicament fabriqué dans un pays tiers

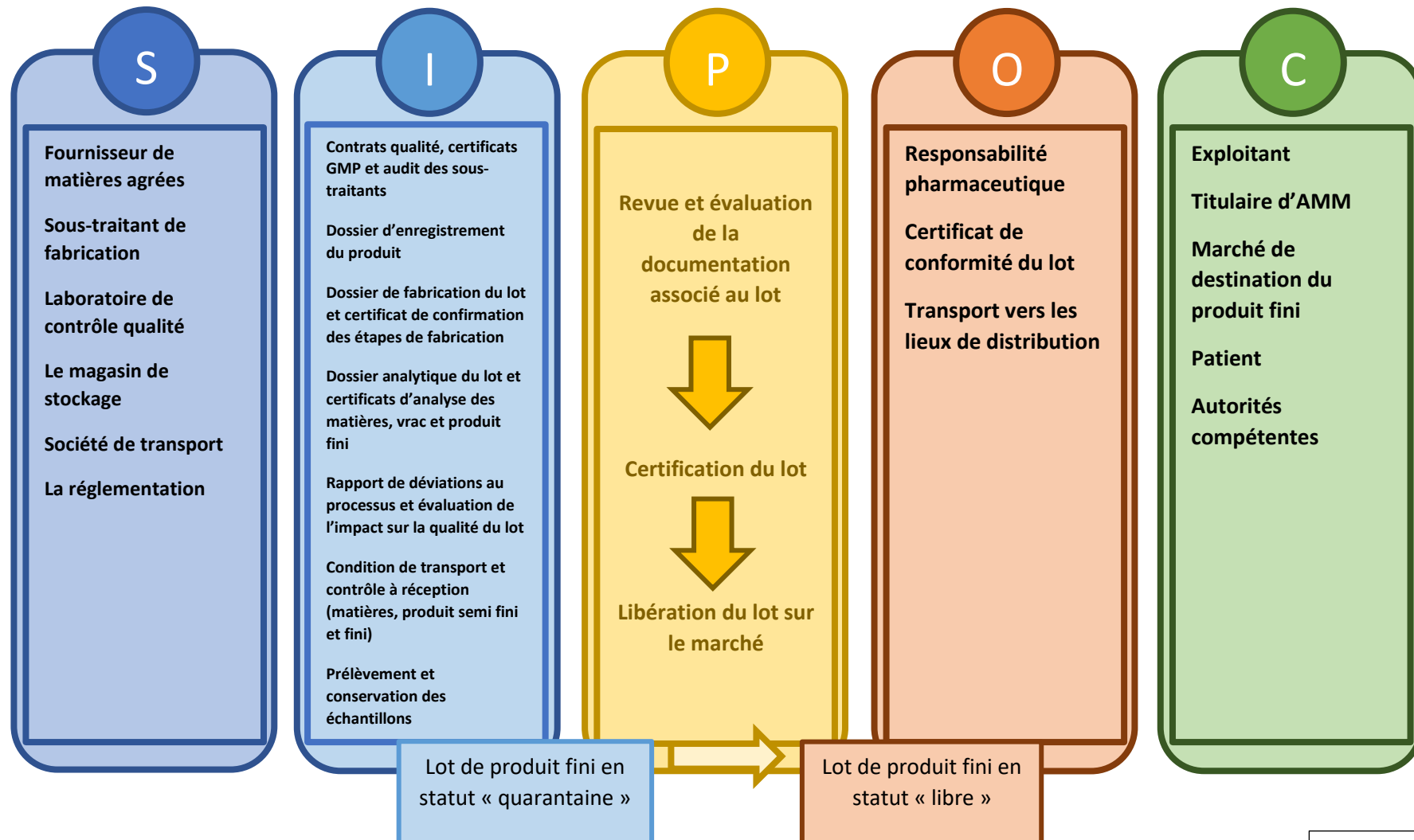


ANNEXE 3 : Certification par une Personne Qualifiée d'un lot de médicament fabriqué dans un État ayant un accord de reconnaissance mutuelle avec l'UE



ANNEXE 4 : SIPOC sur la certification du lot de produits injectables

SIPOC est un acronyme qui signifie Suppliers (fournisseurs), Inputs (entrées), Process (processus), Outputs (sorties), et Customers (clients). C'est une représentation visuelle qui aide à comprendre comment un processus fonctionne. Le processus de certification d'un lot de produit injectable par une Personne Qualifiée peut être représenté de la façon suivante :



ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e) SACHA BRUNEAU

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (Décret n°92-657 du 13 juillet 1992)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :

DocuSigned by:
Sacha BRUNEAU
 Nom du signataire : Sacha BRUNEAU
Motif de la signature : J'approuve ce document
Heure de signature : 02 juillet 2024 | 6:16:03 AM PDT
1C9151541C3F4CE1A09F4756F4EE466C

02 juillet 2024

SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Étudiant : 21301521

N° Thèse : 27

Nom et Prénom : BRUNEAU Sacha

Sujet : Maîtrise de la certification d'un médicament injectable produit chez un sous-traitant.

**Vu et
Transmis :
Le Doyen**

Le(s) Directeur(s) de Thèse :
Nom(s) et signature(s)

DocuSigned by:

Isabelle MAUGAIN



Nom du signataire : Isabelle MAUGAIN

Motif de la signature : J'approuve ce document

Heure de signature : 27 juin 2024 | 8:31:09 AM PDT

27 juin 2024

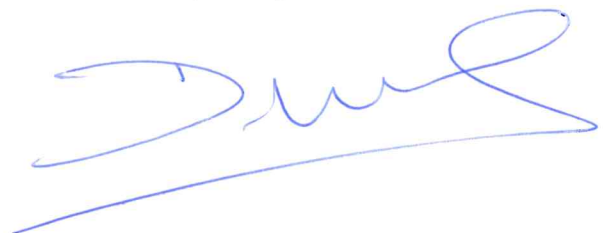
C687F027268B49D9AAF6C3155E7BF3E8

Isabelle MAUGAIN



Le directeur de la Faculté
des Sciences Pharmaceutiques

Pr Denys BRAND



NOM, PRÉNOM de l�tudiant : Sacha BRUNEAU	N� : 27
TITRE DE LA THÈSE : Maîtrise de la certification d'un médicament injectable produit chez un sous-traitant	
RÉSUMÉ DE LA THÈSE : Avec plus de 10 millions de Français sous traitement quotidien, la qualité des médicaments sur le marché revêt une importance cruciale pour les patients. La certification d'un lot de produit fini est effectuée soit par un pharmacien en France, soit par une Personne Qualifiée dans l'Union européenne. Elle permet de garantir la qualité du médicament produit et du respect des Bonnes pratiques de fabrication avant sa mise sur le marché. Cependant, avec l'externalisation croissante de la production, de nouveaux défis émergent pour la Personne qualifiée. L'annexe 16 des BPF clarifie ces exigences nécessaires et établit les relations entre les sites de fabrication. Enfin, la production de médicaments injectables, r�glement�e par l'annexe 1 des GMP, présente des défis supplémentaires, notamment en matière de stérilité. Les enjeux sont donc doubles pour la Personne Qualifiée qui doit s'assurer de la gestion experte du processus de stérilité, dans le contexte d'une production externalisée.	
MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTRIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY : Fabrication, certification, production externalisée médication injectable, Pharmacien, Personne qualifiée, Bonnes pratiques de fabrication, annexe 16, annexe 1, stérilité, stérilisation, contaminants, maîtrise de la contamination, outil de contrôle.	
JURY	
PRÉSIDENTE : Professeure à l'université de Tours Marie-Claude VIAUD-MASSUARD	
MEMBRES : Jackie VERGOTE Maître de conférences et Enseignant chercheur à l'université de Tours Isabelle MAUGAIN Pharmacienne pour Les Laboratoires Servier Industrie � Gidy Alexandra LEBOURG Pharmacienne pour les Laboratoires Boiron � Tours	
DATE ET LIEU DE SOUTENANCE : Le 12 juin à l'UFR Pharmacie (Tours)	