

2015-2016

**Thèse**

pour le

**Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie**

# **Maîtrise du risque de contamination croisée sur un site pharmaceutique multiproduits injectables**

Suite aux évolutions réglementaires des  
Bonnes Pratiques de Fabrication

**LADET Marine**

Née le 09 février 1991 à Croix (59)

Sous la direction de M. QUILES-PELLETIER Vincent

Membres du jury

LAGARCE Frédéric | Président  
QUILES-PELLETIER Vincent | Directeur  
SERAPHIN Denis | Co-Directeur  
LEBE Rachel | Membre

Soutenue publiquement le :  
25 novembre 2016



UFR SANTÉ

# ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné(e) Marine LADET .....  
déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une  
partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet,  
constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.  
En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées  
pour écrire ce rapport ou mémoire.

signé par l'étudiant(e) le 16 / 11 / 16



# LISTE DES ENSEIGNANTS DE L'UFR SANTÉ D'ANGERS

---

**Directeur de l'UFR** : Pr Isabelle Richard

**Directeur adjoint de l'UFR et directeur du département de pharmacie** : Pr  
Frédéric Lagarce

**Directeur du département de médecine** : Pr Nicolas Lerolle

## PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM Pierre	Physiologie	Médecine
ASFAR Pierre	Réanimation	Médecine
AUBE Christophe	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
AUDRAN Maurice	Rhumatologie	Médecine
AZZOUZI Abdel Rahmène	Urologie	Médecine
BARON-HAURY Céline	Médecine générale	Médecine
BARTHELAIX Annick	Biologie cellulaire	Médecine
BATAILLE François-Régis	Hématologie ; transfusion	Médecine
BAUFRETON Christophe	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	Médecine
BEAUCHET Olivier	Gériatrie et biologie du vieillissement	Médecine
BENOIT Jean-Pierre	Pharmacotechnie	Pharmacie
BEYDON Laurent	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
BIZOT Pascal	Chirurgie orthopédique et traumatologique	Médecine
BONNEAU Dominique	Génétique	Médecine
BOUCHARA Jean-Philippe	Parasitologie et mycologie	Médecine
BRIET Marie	Pharmacologie	Médecine
CAILLIEZ Eric	Médecine générale	Médecine
CALES Paul	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CAMPONE Mario	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CAROLI-BOSC François- xavier	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CHABASSE Dominique	Parasitologie et mycologie	Médecine
CHAPPARD Daniel	Cytologie et histologie	Médecine
CONNAN Laurent	Médecine générale	Médecine
COUTANT Régis	Pédiatrie	Médecine
COUTURIER Olivier	Biophysique et médecine nucléaire	Médecine
CUSTAUD Marc-Antoine	Physiologie	Médecine
DARSONVAL Vincent	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique	Médecine
DE BRUX Jean-Louis	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	Médecine
DESCAMPS Philippe	Gynécologie-obstétrique	Médecine
DIQUET Bertrand	Pharmacologie	Médecine
DUVAL Olivier	Chimie thérapeutique	Pharmacie
DUVERGER Philippe	Pédopsychiatrie	Médecine
ENON Bernard	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire	Médecine
EVEILLARD Mathieu	Bactériologie-virologie	Pharmacie

FANELLO Serge	Épidémiologie ; économie de la santé et prévention	Médecine
FAURE Sébastien	Pharmacologie physiologie	Pharmacie
FOURNIER Henri-Dominique	Anatomie	Médecine
FURBER Alain	Cardiologie	Médecine
GAGNADOUX Frédéric	Pneumologie	Médecine
GARNIER François	Médecine générale	Médecine
GARRE Jean-Bernard	Psychiatrie d'adultes	Médecine
GOHIER Bénédicte	Psychiatrie d'adultes	Médecine
GRANRY Jean-Claude	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
GUARDIOLA Philippe	Hématologie ; transfusion	Médecine
GUILLET David	Chimie analytique	Pharmacie
HAMY Antoine	Chirurgie générale	Médecine
HUEZ Jean-François	Médecine générale	Médecine
HUNAUULT-BERGER Mathilde	Hématologie ; transfusion	Médecine
IFRAH Norbert	Hématologie ; transfusion	Médecine
JARDEL Alain	Physiologie	Pharmacie
JEANNIN Pascale	Immunologie	Médecine
JOLY-GUILLOU Marie-Laure	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
LACCOURREYE Laurent	Oto-rhino-laryngologie	Médecine
LAGARCE Frédéric	Biopharmacie	Pharmacie
LARCHER Gérald	Biochimie et biologie moléculaires	Pharmacie
LASOCKI Sigismond	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
LAUMONIER Frédéric	Chirurgie infantile	Médecine
LEFTHERIOTIS Georges	Physiologie	Médecine
LEGRAND Erick	Rhumatologie	Médecine
LERMITE Emilie	Chirurgie générale	Médecine
LEROLLE Nicolas	Réanimation	Médecine
LUNEL-FABIANI Françoise	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
MARCHAIS Véronique	Bactériologie-virologie	Pharmacie
MARTIN Ludovic	Dermato-vénéréologie	Médecine
MENEI Philippe	Neurochirurgie	Médecine
MERCAT Alain	Réanimation	Médecine
MERCIER Philippe	Anatomie	Médecine
MILEA Dan	Ophtalmologie	Médecine
PAPON Nicolas	Parasitologie mycologie	Pharmacie
PASSIRANI Catherine	Chimie générale	Pharmacie
PELLIER Isabelle	Pédiatrie	Médecine
PICHARD Eric	Maladies infectieuses ; maladies tropicales	Médecine
PICQUET Jean	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire	Médecine
PODEVIN Guillaume	Chirurgie infantile	Médecine
PROCACCIO Vincent	Génétique	Médecine
PRUNIER Fabrice	Cardiologie	Médecine
REYNIER Pascal	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
RICHARD Isabelle	Médecine physique et de réadaptation	Médecine

RICHOMME Pascal	Pharmacognosie	Pharmacie
RODIEN Patrice	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques	Médecine
ROHMER Vincent	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques	Médecine
ROQUELAURE Yves	Médecine et santé au travail	Médecine
ROUGE-MAILLART Clotilde	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
ROUSSEAU Audrey	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROUSSEAU Pascal	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique	Médecine
ROUSSELET M.-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROY Pierre-Marie	Thérapeutique	Médecine
SAINT-ANDRE Jean-Paul	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
SAULNIER Patrick	Biophysique pharmaceutique et biostatistique	Pharmacie
SENTILHES Loïc	Gynécologie-obstétrique	Médecine
SERAPHIN Denis	Chimie organique	Pharmacie
SUBRA Jean-François	Néphrologie	Médecine
UGO Valérie	Hématologie ; transfusion	Médecine
URBAN Thierry	Pneumologie	Médecine
VENIER Marie-Claire	Pharmacotechnie	Pharmacie
VERNY Christophe	Neurologie	Médecine
WILLOTEAUX Serge	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
ZAHAR Jean-Ralph	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
ZANDECKI Marc	Hématologie ; transfusion	Médecine

#### MAÎTRES DE CONFÉRENCES

ANNAIX Véronique	Biochimie et biologie moléculaires	Pharmacie
ANNWEILER Cédric	Gériatrie et biologie du vieillissement	Médecine
AUGUSTO Jean-François	Néphrologie	Médecine
BAGLIN Isabelle	Pharmaco-chimie	Pharmacie
BASTIAT Guillaume	Biophysique et biostatistique	Pharmacie
BEAUVILLAIN Céline	Immunologie	Médecine
BELIZNA Cristina	Médecine interne	Médecine
BELLANGER William	Médecine générale	Médecine
BENOIT Jacqueline	Pharmacologie et pharmacocinétique	Pharmacie
BIGOT Pierre	Urologie	Médecine
BLANCHET Odile	Hématologie ; transfusion	Médecine
BOISARD Séverine	Chimie analytique	Pharmacie
BOURSIER Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CAPITAIN Olivier	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CASSEREAU Julien	Neurologie	Médecine
CHEVAILLER Alain	Immunologie	Médecine
CHEVALIER Sylvie	Biologie cellulaire	Médecine
CLERE Nicolas	Pharmacologie	Pharmacie

CRONIER Patrick	Chirurgie orthopédique et traumatologique	Médecine
DE CASABIANCA Catherine	Médecine générale	Médecine
DERBRE Séverine	Pharmacognosie	Pharmacie
DESHAYES Caroline	Bactériologie virologie	Pharmacie
DINOMAS Mickaël	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
DUCANCELLE Alexandra	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
FERRE Marc	Biologie moléculaire	Médecine
FLEURY Maxime	Immunologie	Pharmacie
FORTRAT Jacques-Olivier	Physiologie	Médecine
HELESBEUX Jean-Jacques	Chimie organique	Pharmacie
HINDRE François	Biophysique	Médecine
JEANGUILLAUME Christian	Biophysique et médecine nucléaire	Médecine
JOUSSET-THULLIER Nathalie	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
KEMPF Marie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
LACOEUILLE Franck	Biophysique et médecine nucléaire	Médecine
LANDREAU Anne	Botanique	Pharmacie
LE RAY-RICHOMME Anne-Marie	Valorisation des substances naturelles	Pharmacie
LEPELTIER Elise	Chimie générale Nanovectorisation	Pharmacie
LETOURNEL Franck	Biologie cellulaire	Médecine
LIBOUBAN Hélène	Histologie	Médecine
MALLET Sabine	Chimie Analytique et bromatologie	Pharmacie
MAROT Agnès	Parasitologie et mycologie médicale	Pharmacie
MAY-PANLOUP Pascale	Biologie et médecine du développement et de la reproduction	Médecine
MESLIER Nicole	Physiologie	Médecine
MOUILLIE Jean-Marc	Philosophie	Médecine
NAIL BILLAUD Sandrine	Immunologie	Pharmacie
PAPON Xavier	Anatomie	Médecine
PASCO-PAPON Anne	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
PECH Brigitte	Pharmacotechnie	Pharmacie
PENCHAUD Anne-Laurence	Sociologie	Médecine
PETIT Audrey	Médecine et santé au travail	Médecine
PIHET Marc	Parasitologie et mycologie	Médecine
PRUNIER Delphine	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
RIOU Jérémie	Biostatistique	Pharmacie
ROGER Emilie	Pharmacotechnie	Pharmacie
SCHINKOWITZ Andréas	Pharmacognosie	Pharmacie
SIMARD Gilles	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
TANGUY-SCHMIDT Aline	Hématologie ; transfusion	Médecine
TRICAUD Anne	Biologie cellulaire	Pharmacie
TURCANT Alain	Pharmacologie	Médecine

### AUTRES ENSEIGNANTS

AMIARD Stéphane	Informatique	Médecine
AUTRET Erwan	Anglais	Médecine
BRUNOIS-DEBU Isabelle	Anglais	Pharmacie
CAVAILLON Pascal	Pharmacie Industrielle	Pharmacie
CHIKH Yamina	Économie-Gestion	Médecine
FISBACH Martine	Anglais	Médecine
LAFFILHE Jean-Louis	Officine	Pharmacie
LETERTRE Elisabeth	Coordination ingénierie de formation	Médecine
O'SULLIVAN Kayleigh	Anglais	Médecine

### ATER

Pierre André Billat physiologie pharmacocinétique

Samuel Legeay Pharmacologie

Sylvain Recoquillon Physiologie

Enseignant contractuel

Guillaume Viault Chimie

### AHU

Céline Bris Biochimie et biologie moléculaires

Gaël Leroux Toxicologie



## **Serment de Galien**

***J**e jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :*

***D**'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;*

***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 l'honneur, de la probité et du désintéressement ;*

***D**e ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*

***E**n aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

***Q**ue les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.*

***Q**ue je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.*



Je tiens à remercier vivement,

**Vincent QUILES-PELLETIER**, mon Directeur de thèse, Pharmacien et Responsable Qualité chez Recipharm Monts,

De m'avoir permis de réaliser cette année en alternance chez Recipharm Monts sur une mission intéressante et d'actualité, qui a fait l'objet de ma thèse. Je te remercie pour ta grande implication dans ma formation et pour ta confiance. Cette année a été une expérience très enrichissante qui sera un véritable atout pour ma carrière qui débute.

**Denis SERAPHIN**, mon Co-directeur de thèse, Professeur de chimie organique et co-responsable de la filière industrie à la faculté de pharmacie d'Angers,

D'avoir accepté d'encadrer cette thèse. Merci également pour votre investissement dans la filière industrie, qui nous a apportée de nombreuses connaissances avant notre spécialisation.

**Frédéric LAGARCE**, Président du jury, Pharmacien et Directeur du département Pharmacie de l'UFR santé d'Angers,

De me faire l'honneur de présider ce jury. Merci également pour vos enseignements durant notre cursus universitaire.

**Rachel LEBE**, Membre du jury, Responsable Assurance Qualité projets chez Recipharm Monts,

D'avoir accepté de participer au jury de cette thèse. Je te remercie également pour l'intérêt que tu portes à ce travail, je sais que tu le feras vivre avec les nouveaux projets !

L'ensemble des collaborateurs de **Recipharm Monts**,

Avec qui j'ai pu travailler et plus particulièrement toute l'équipe Qualité dans laquelle j'ai été chaleureusement accueillie durant cette année !

L'équipe universitaire du **Master 2 Responsabilité et management de la Qualité dans les industries de santé** de Bordeaux,

De nous permettre d'effectuer notre dernière année de pharmacie en alternance et de nous apporter une formation de qualité.

**Mes parents**, qui ont toujours cru en moi et été là pour moi. Je ne vous remercierai jamais assez. **Delphine** et **Julien**, on se retrouve tous les trois à Paris très bientôt ! Et même si je ne vous le dis jamais : je vous aime !

**Valentin**, qui me soutient et m'encourage depuis le baccalauréat. Merci pour ton aide précieuse à la rédaction de ma thèse. Avec toi, j'ai hâte de conquérir la capitale et faire toujours plus de voyages... Et même si je te le dis beaucoup trop : je t'aime !

**Ma belle-famille**, pour son enthousiasme quant à la réalisation de cette thèse et sa relecture assidue par mon beau-père.

**Mes amis** des trois facultés de Pharmacie dans lesquelles j'ai étudié (Tours, Angers et Bordeaux) et tous les autres.

# Sommaire

<b>SOMMAIRE .....</b>	<b>9</b>
<b>LISTE DES ABREVIATIONS.....</b>	<b>11</b>
<b>TABLE DES ILLUSTRATIONS .....</b>	<b>12</b>
<b>LISTE DES ANNEXES .....</b>	<b>13</b>
<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>14</b>
<b>CONTAMINATION CROISEE : QUOI, COMMENT, POURQUOI ?.....</b>	<b>15</b>
<b>1. Les différents types de contaminations .....</b>	<b>15</b>
1.1. La contamination particulaire.....	15
1.2. La contamination microbiologique .....	16
1.3. La contamination chimique.....	16
1.4. La contamination croisée.....	16
<b>2. Les sources et les vecteurs de la contamination croisée .....</b>	<b>18</b>
2.1. Les sources .....	18
2.2. Les vecteurs .....	19
<b>3. Les moyens de prévention .....</b>	<b>21</b>
3.1. Main d'œuvre .....	21
3.2. Milieu .....	24
3.3. Matière .....	27
3.4. Matériel.....	27
3.5. Méthode.....	29
<b>4. Les enjeux de la gestion du risque de contamination croisée.....</b>	<b>34</b>
4.1. Santé Publique.....	34
4.2. Entreprise.....	35
4.3. Exemples de cas de contamination croisée.....	35
<b>LA CONTAMINATION CROISEE DANS LA REGLEMENTATION .....</b>	<b>44</b>
<b>1. Les premiers textes règlementaires.....</b>	<b>44</b>
<b>2. Evolution des BPF (Bonnes Pratiques de Fabrication) .....</b>	<b>45</b>
2.1. Chapitre 3 : Locaux et Equipements.....	45
2.2. Chapitre 5 : Production .....	46
2.3. Annexe 15 : Qualification et validation .....	51
<b>3. Ligne directrice de l'EMA (European Medicines Agency) .....</b>	<b>53</b>
3.1. Détermination des PDE (Permitted Daily Exposure).....	54
3.2. Utilisation des PDE dans la maîtrise du risque de la contamination croisée .....	64
<b>4. Les cGMP (current Good Manufacturing Practice) américaines .....</b>	<b>66</b>
<b>5. Synthèse des évolutions règlementaires .....</b>	<b>67</b>
<b>CAS PRATIQUE : ADAPTATION DU SYSTEME DE GESTION DU RISQUE EXISTANT AUX NOUVELLES EXIGENCES .....</b>	<b>68</b>
<b>1. Démarche générale .....</b>	<b>68</b>
1.1. Contexte .....	68
1.2. Stratégie .....	68
1.3. Champ d'application .....	69
<b>2. Cartographie des flux.....</b>	<b>71</b>

<b>3.</b>	<b>Analyse des risques de contamination croisée .....</b>	<b>73</b>
3.1.	Démarche.....	73
3.2.	Exemples .....	74
3.3.	Conclusion.....	77
<b>4.</b>	<b>Plan d'action .....</b>	<b>78</b>
4.1.	Mise en place de CAPA (corrective action/preventive action) .....	78
4.2.	Prise en compte des PDE.....	79
4.3.	Maîtrise et suivi du risque .....	82
<b>CONCLUSION .....</b>		<b>83</b>
<b>ANNEXES .....</b>		<b>84</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>		<b>104</b>
<b>TABLE DES MATIERES .....</b>		<b>107</b>

## Liste des abréviations

21 CFR	Code of Federal Regulations – Title 21 : Food and Drugs
A3P	Association Pour les Produits Propres et stériles
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de la Sécurité des Médicaments et des produits de santé
BPF	Bonnes Pratiques de Fabrication
CAPA	Corrective Action and Preventive Action
cGMP	current Good Manufacturing Practice
NEP	Nettoyage En Place
EMA	European Medicines Agency
ERP	Enterprise Resource Planning
FDA	Food and Drug Administration
GMP	Good Manufacturing Practice
ICH	The International Council on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
ISO	International Organization for Standardization
LD50	Lethal Dose 50
LOAEL	Lowest Observed Adverse Effect Level
MACO	Maximum Acceptable Carry Over
MES	Manufacturing Execution System
NOAEL	Non Observed Adverse Effect Level
PDE	Permitted Daily Exposure
SIPOC	Supplier Input Process Output Customer
TTC	Threshold of Toxicological Concern
VICH	International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products
ZAC	Zone à Atmosphère Contrôlée

# Table des illustrations

<u>Figure 1 : Triangle de la contamination</u> .....	18
<u>Figure 2 : Classification de la propreté particulière de l'air dans les ZAC (BPF – LD.1. Fabrication des médicaments stériles)</u> .....	25
<u>Figure 3 : Recommandations pour la surveillance microbiologique des ZAC (BPF - LD.1. Fabrication des médicaments stériles)</u> .....	32
<u>Figure 4 : Exemple n°1 de rappel de lot [10]</u> .....	39
<u>Figure 5 : Exemple n°2 de rappel de lot [11]</u> .....	40
<u>Figure 6 : Exemple n°3 de rappel de lot [12]</u> .....	41
<u>Figure 7 : BPF ancienne version, Partie I, Ch.3, Section 6</u> .....	45
<u>Figure 8 : BPF nouvelle version, Partie I, Ch.3, Section 6</u> .....	46
<u>Figure 9 : BPF ancienne version, Partie I, Ch.5, Section 17</u> .....	47
<u>Figure 10 : BPF nouvelle version, Partie I, Ch.5, Section 17</u> .....	47
<u>Figure 11 : BPF ancienne version, Partie I, Ch.5, Section 18</u> .....	48
<u>Figure 12 : BPF nouvelle version, Partie I, Ch.5, Section 18</u> .....	48
<u>Figure 13 : BPF nouvelle version, Partie I, Ch.5, Sections 19 et 20</u> .....	49
<u>Figure 14 : BPF nouvelle version, Partie I, Ch.5, Section 22</u> .....	51
<u>Figure 15 : Modèle du document de stratégie de détermination de la PDE (Annexe de la ligne directrice de l'EMA)</u> .....	63
<u>Figure 16 : Evolution du calcul des MACO</u> .....	65
<u>Figure 17 : Tableau récapitulatif des évolutions réglementaires aux niveaux européen et français</u> .....	67
<u>Figure 18 : Schéma des étapes de fabrication d'un injectable</u> .....	70
<u>Figure 19 : Plan de la zone de production</u> .....	71
<u>Figure 20 : Tableau des groupes de produits selon leur flux</u> .....	72
<u>Figure 21 : Trame du tableau d'analyse de risque</u> .....	74

## Liste des Annexes

<u>Annexe 1 : Diagramme d'Ishikawa – Contamination croisée</u> .....	85
<u>Annexe 2 : Exemple d'injonction de l'ANSM</u> .....	86
<u>Annexes 3 : Exemples de F483 de la FDA</u> .....	87
<u>Annexes 4 : Documents relatifs au cas exceptionnel</u> .....	89
<u>Annexe 5 : Premier texte des cGMP américaines</u> .....	92
<u>Annexe 6 : Premier texte des BPF françaises</u> .....	95
<u>Annexe 7 : SIPOC du processus de gestion du risque de contamination croisée</u> .....	99
<u>Annexe 8 : Flux des matières/produits des Groupes 1 à 4</u> .....	100

# Introduction

Un médicament doit être sûr, de qualité et efficace durant tout son cycle de vie jusqu'à la dernière étape : la prise par le patient. C'est dans cet objectif final de protection du patient que les industries pharmaceutiques s'assurent de produire et de mettre sur le marché des médicaments sûrs et de qualité. Pour cela, elles mettent en place un système de gestion des risques requis par le référentiel principal de l'industrie pharmaceutique : les BPF (Bonnes Pratiques de Fabrication).

La contamination croisée est la contamination d'un produit par un autre. Ce risque important peut altérer la qualité d'un médicament et doit donc être correctement géré. Ce risque est d'autant plus important qu'il peut arriver à toutes les étapes de fabrication d'un médicament. La maîtrise du risque de contamination croisée est donc un enjeu majeur pour les industries pharmaceutiques. De nouvelles exigences réglementaires concernant cet enjeu sont d'ailleurs désormais applicables.

J'ai effectué ma dernière année d'étude de pharmacie en alternance sur le site de Recipharm Monts dans ce contexte réglementaire. Ma mission principale, qui était l'application de ces nouvelles exigences concernant la maîtrise du risque de contamination croisée, a fait l'objet de cette thèse. La première partie explique la contamination croisée, ses origines, son fonctionnement, les moyens de prévention existants ainsi que ses conséquences. La seconde partie aborde la contamination croisée dans la réglementation et les récentes évolutions. La troisième partie est un cas pratique : l'adaptation du système de risque existant aux évolutions réglementaires au sein d'un site de production de médicaments injectables.

Suite à mon expérience chez Recipharm Monts, les exemples donnés tout au long de cette thèse tels que les moyens de prévention sont orientés sites de fabrication de médicaments stériles.

# Contamination croisée : quoi, comment, pourquoi ?

## 1. Les différents types de contaminations

La contamination est définie par les BPF (Bonnes Pratiques de Fabrication) comme « l'introduction non intentionnelle d'impuretés de nature chimique ou microbiologique, ou de matière étrangère, à l'intérieur ou à la surface d'une matière première, d'un intermédiaire, ou d'une substance active, pendant la production, l'échantillonnage, le conditionnement ou le reconditionnement, le stockage ou le transport. » [1]

Ces « impuretés » correspondent aux agents contaminants, selon lesquels les contaminations sont classées en trois groupes :

- La contamination particulaire
- La contamination microbiologique
- La contamination chimique

La contamination croisée est classée à part, puisqu'elle n'est pas définie par le type de contaminant.

L'ISO 14644-4 définit un contaminant comme « toute entité particulaire, moléculaire, non particulaire ou biologique susceptible de produire un effet indésirable sur le produit ou le procédé » [2]. La contamination d'un produit entraîne donc un risque pour le patient, d'où l'importance de maîtriser ce paramètre.

### 1.1. La contamination particulaire

Les contaminants à l'origine de la contamination particulaire peuvent être très variés puisqu'il s'agit de toutes les particules non viables, inertes telles que les particules de verre, de maquillage, cheveux, fibres de vêtement, poussières, débris de carton, végétaux...

Ces particules (ou amas de particules) sont assimilées à des sphères et sont classées dans la norme EN/ISO 14644-1 selon leur taille : diamètre compris entre 0,5 µm et 5 µm ou diamètre supérieur à 5 µm (cf. Figure 2 : Classification de la propreté particulaire de l'air dans les ZAC) [3].



## **1.2. La contamination microbiologique**

Les contaminants retrouvés dans ce type de contamination, également appelée bio-contamination, sont l'ensemble des micro-organismes : bactéries, levures, moisissures, virus. Au contraire de la contamination particulaire, les particules sont viables et peuvent se développer suivant des conditions de température, humidité, pH, milieu nutritif..., propres à chaque micro-organisme.

Les micro-organismes sont rarement retrouvés sous forme « libre » dans l'environnement. Ils sont soit accrochés à une particule, soit déposés sur une surface. Les particules sont des vecteurs de la contamination microbiologique. La contamination microbiologique est donc étroitement liée à la contamination particulaire qu'il faut nécessairement maîtriser pour pouvoir maîtriser la contamination microbiologique. [4]

## **1.3. La contamination chimique**

Ce type de contamination est dû à des contaminants chimiques, c'est-à-dire des produits ou substances de composition chimique connue, par opposition avec le vivant. Ces substances peuvent avoir une activité chimique. Tout ce qui est susceptible d'entrer dans le circuit du produit peut être un contaminant chimique : les matières premières (excipients et principes actifs) ainsi que les agents de nettoyage (détergents, désinfectants...).

## **1.4. La contamination croisée**

La contamination croisée est définie par les BPF comme la « contamination d'une matière ou d'un produit par une autre matière ou par un autre produit ». La contamination croisée peut être directe ou indirecte (contamination par l'intermédiaire d'un vecteur). Elle peut se produire à toutes les étapes de fabrication d'un médicament (pesée, fabrication, répartition, conditionnement).

Le terme « médicament » inclut le médicament à proprement parler (la substance dans sa forme galénique finale), le conditionnement primaire (au contact du médicament) et le conditionnement secondaire (carton unitaire, notice, étiquette). Les BPF définissent également la contamination croisée comme la « contamination d'un produit par un autre ». Le terme de produit ici, prend un sens très large puisqu'il considère le

médicament, comme défini précédemment, ainsi que tout ce qui constitue et permet d'identifier et de tracer le médicament dans l'industrie pharmaceutique ; notamment le dossier de lot qui suit le médicament jusqu'à sa commercialisation.

*Exemple : Le conditionnement d'un médicament A dans l'étui d'un médicament B est considéré comme une contamination croisée, de même que la notice d'un médicament A retrouvée dans un médicament B.*

La contamination croisée peut survenir selon deux procédés : contamination simultanée ou successive.

- La contamination simultanée peut se produire lors de deux fabrications qui se déroulent en même temps à proximité.
- La contamination successive peut avoir lieu lorsque deux produits sont fabriqués sur le même équipement et que des éléments du premier produit contaminent le produit suivant. [5]

*Exemple : Contamination d'un produit intermédiaire par des résidus d'une production précédente sur le même équipement, il s'agit de la contamination d'un produit intermédiaire par un autre.*

La contamination croisée peut donc concerner des éléments variés : agents chimiques (produit fabriqué ou un de ses composants), articles de conditionnement (notice, étiquette, étui) ou documents (dossier de lot).

## 2. Les sources et les vecteurs de la contamination croisée

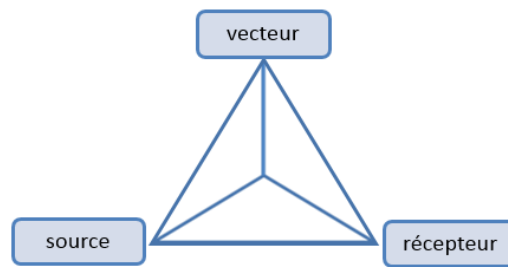


Figure 1 : Triangle de la contamination

La contamination croisée résulte de la relation directe ou indirecte entre ces trois éléments : source, vecteur et récepteur (les récepteurs étant les matières ou produits à toutes leurs étapes de fabrication) [6]

Ces trois paramètres interagissent et des mêmes éléments peuvent être acteurs dans plusieurs paramètres. Par exemple, l'élément « personnel » est à la fois une source de la contamination microbologique et particulaire et un vecteur de la contamination croisée.

### 2.1. Les sources

Tous les constituants d'un produit au sens large comme défini précédemment peuvent être source de contamination croisée :

- Les matières premières (excipients et principes actifs)
- Les produits intermédiaires (mélanges de poudres, solutions...)
- Les vracs (comprimés non conditionnés)
- Les articles de conditionnement (notice, étiquette, étui) ou constituant du dossier de lot.

Les sources de la contamination en général (particulaire, microbologique, chimique) sont variées :

- L'environnement extérieur (contamination particulaire et microbologique)

- Le personnel (contamination particulaire : cheveux, fibres de vêtements ; contamination microbiologique : flore commensale<sup>1</sup>, gouttelettes de Pflügge<sup>2</sup>)
- Les matières premières (contamination chimique), et leur contenant (contamination particulaire)
- Les produits de nettoyage (contamination chimique : désinfectants, détergents)

## 2.2. Les vecteurs

Les vecteurs sont des supports permettant la transmission d'un contaminant vers un autre produit. Plusieurs vecteurs de la contamination croisée ont été identifiés. Comme vu précédemment, ces vecteurs peuvent également être des sources de contamination.

### 2.2.1. Les personnes

Le personnel est un élément important de la contamination en général. C'est un vecteur de la contamination croisée et une source de la contamination particulaire et microbiologique. La contamination par l'intermédiaire des personnes peut être liée à différents facteurs :

#### a) L'habillement

L'habillement permet d'éviter la contamination microbiologique et particulaire du produit par le personnel. C'est un moyen de protection du produit.

Cependant, un habillement non adapté des personnes évoluant dans les ateliers peut engendrer des contaminations croisées. Les ourlets au niveau du pantalon ou des manches, les poches ou les cols avec rabats peuvent retenir des matières/produits et les relarguer dans d'autres.

---

<sup>1</sup> Flore commensale : Ensemble de microorganismes (principalement des bactéries) qui vit sur ou dans un organisme et dont le rôle est de le protéger ou lui assurer un bon fonctionnement. Ces bactéries sont normalement présentes sur la peau par exemple.

<sup>2</sup> Gouttelettes de Pflügge : Aérosols émis par la bouche, chargées de bactéries bucco-pharyngées. Leur dissémination se fait par la toux, l'éternuement, le rire, la parole... et la distance de projection de ces gouttelettes atteint facilement 1 mètre.

D'autre part, des procédures ou formations d'habillage inadéquates peuvent aussi être à l'origine de contaminations croisées : transfert d'un atelier à un autre sans changement de gants, charlotte...

## **b) Les erreurs**

Le paramètre humain est très important dans la contamination en général, c'est pourquoi de nombreux moyens sont mis en place pour prévenir le risque d'erreur, tel que le double contrôle sur les étapes critiques. Cependant, ces erreurs sont inhérentes à l'Homme et elles ne peuvent être évitées de façon certaine. L'erreur humaine est indirecte, car non volontaire, et elle est bien souvent due aux systèmes en place insuffisants ou non adaptés. Les actes de malveillance (erreurs volontaires) restent très rares.

### **2.2.2. Le matériel et les équipements**

Des résidus de matières/produits sur les équipements/matériels peuvent être à l'origine de contaminations croisées. Des résidus pourront être retrouvés sur les équipements suite à un mauvais nettoyage ou une mauvaise identification. Le matériel et les équipements en contact direct avec les matières/produits sont tous ceux qui permettent la fabrication du médicament (des prélèvements à réception jusqu'au conditionnement). Cependant, il ne faut pas oublier le matériel de nettoyage ainsi que les outils de manutention, théoriquement non en contact direct avec le produit mais qui peuvent aussi être la cause de contaminations croisées.

### **2.2.3. L'air**

L'air ambiant est un vecteur des particules viables et non viables. Ce sont des centrales de traitement d'air qui gèrent les mouvements d'air au sein des zones de production. Cet air est filtré et soufflé à une vitesse précise selon les zones. Lorsque cet air n'est pas maîtrisé, il peut permettre la transmission de particules d'un poste à un autre à l'intérieur d'une même zone (mouvements d'air non maîtrisés) ou il peut permettre la transmission de particules dans une autre zone à l'intérieur du bâtiment (filtres insuffisants). L'air peut donc être vecteur de la contamination croisée/chimique en entraînant notamment des poudres pulvérulentes, de la contamination particulaire et par conséquent de la contamination microbiologique puisque celles-ci sont liées (micro-organismes souvent accrochés aux particules).

### 3. Les moyens de prévention

La contamination croisée peut être le fait de nombreuses sources, de nombreux vecteurs et intervenir à de nombreuses étapes (nombreux récepteurs). Elle est la conséquence résultant de nombreuses causes. Sa survenue étant multiparamétrique, sa prévention devra l'être également. L'analyse des « 5M », représentés par le diagramme d'Ishikawa ou diagramme en arêtes de poisson, permet de prendre en compte l'ensemble des facteurs intervenants.

*Cf. Annexe 1 : Diagramme d'Ishikawa – Contamination croisée*

Ce diagramme des causes à effets illustre les différentes causes pouvant être à l'origine d'un problème : la contamination croisée dans ce contexte. La maîtrise des problèmes de contamination croisée nécessite l'identification des causes ainsi que la compréhension des phénomènes qui entrent en jeu. Ces causes seront précisément les cibles des moyens de lutte à implémenter. Pour chaque « M », plusieurs mesures pourront être appliquées afin d'éviter la contamination croisée. Ces mesures sont choisies par chaque industrie en fonction de ses besoins, néanmoins, certaines sont communes à toutes et obligatoires. Elles sont énumérées dans ce chapitre de façon non exhaustive et non détaillée (certaines seront approfondies dans le cas pratique) et elles sont axées site de production de médicaments injectables.

#### 3.1. Main d'œuvre

Le personnel étant un vecteur important de la contamination croisée, de nombreux moyens de lutte doivent être mis en place à ce niveau.

##### 3.1.1. Habillage

Un habillage adapté est indispensable. Il peut être composé de différents équipements : vêtements protecteurs, couvre-chaussures, charlotte, gants, cache-barbe,... ou d'une tenue complète : combinaison avec masque. La tenue est adaptée en fonction des zones et des flux. Les bijoux et le maquillage doivent également être exclus des ZAC (Zone à Atmosphère Contrôlée : cf. paragraphe 3.2.2).

Les pratiques d'habillage sont aussi importantes que l'habillage en lui-même, d'où l'intérêt des formations.

### **3.1.2. Formation et comportement**

Il est indispensable pour le personnel travaillant dans les zones classées de comprendre et connaître les mécanismes de la contamination en général et de la contamination croisée ainsi que leurs conséquences afin d'adopter un comportement approprié. Les procédures d'habillage et les flux sont mieux respectés si une sensibilisation et une formation appropriée du personnel ont été réalisées. Selon le niveau d'exigence, une habilitation peut être requise pour l'entrée dans une zone spécifique avec un habillage complexe.

Dans les ZAC, il existe de nombreuses règles de comportement et de gestuelle afin de limiter le risque de contamination. Voici les règles principales, tirées d'un article d'un magazine de l'industrie pharmaceutique [7] :

- Se rendre directement à son poste de travail sans détour inutile et ne faire que les gestes strictement nécessaires au cours de son travail et le plus lentement possible.
- Marcher sans trop lever les pieds afin d'éviter la remise en suspension des contaminants maintenus au sol.
- Ne pas réaliser de mouvements de frottement d'une partie du corps sur l'autre afin d'éviter de relarguer des particules. Garder les bras immobiles légèrement écartés du corps même au repos, ne pas croiser les bras ou les jambes.
- Eviter les stations d'appui contre les parois du bloc ou sur les machines afin de minimiser toute contamination.
- Ne jamais se pencher au-dessus du plan de travail de la machine et, d'une façon plus générale, ne pas créer d'obstacles avec une partie du corps entre le flux laminaire et le produit et/ou les articles de conditionnement.
- Eviter de parler, de tousser pour limiter l'émission de particules et de bactéries.
- Se désinfecter très fréquemment les gants, surtout après avoir touché des objets utilisés par d'autres personnes (poignées de porte, dossier...).
- Changer de gants après une longue période d'utilisation (à définir en interne), ou après des réglages ou des manipulations dans des zones difficilement accessibles (points morts) lors des nettoyages et des désinfections.

- Ne jamais ramasser un objet tombé à terre (en cas de force majeure, changer de gants après l'opération).
- Stériliser tout le matériel entrant dans le bloc.
- Stocker le petit matériel dans des endroits ouverts et accessibles aux désinfections aériennes.
- Limiter au maximum le nombre de documents à remplir.
- N'utiliser que des stylos à billes non rétractables afin d'éviter notamment toute contamination croisée.

Le travail à l'intérieur de ces ZAC nécessite un comportement rigoureux. Une véritable organisation ainsi qu'une bonne préparation sont indispensables. C'est pourquoi les formations sont indispensables et doivent être régulièrement renouvelées.

### **3.1.3. Double contrôle**

Des doubles contrôles systématiques pour chaque étape à risque peuvent être mis en place afin de palier au risque d'erreur humaine. Ces doubles contrôles peuvent être effectués de plusieurs façons : par une autre personne, par un système informatisé...

Les sites sont souvent dotés d'un ERP (Enterprise Resource Planning) et d'un MES (Manufacturing Execution System). Un MES est un système informatisé, interfacé avec l'ERP du site et validé. Ils permettent de gérer le flux et la traçabilité des matières premières, articles de conditionnement et toute « marchandise » arrivant au magasin à chaque étape, de leur réception jusqu'à l'expédition des produits finis.

Chaque matière première et article de conditionnement reçu est scanné, il doit correspondre à une commande de l'ERP. Des étiquettes et fiches de prélèvements sont éditées et des emplacements de stockage attribués. Ce système MES est également utilisé pour la mise en œuvre des matières durant les différentes opérations (pesée, préparation). Il récupère les ordres de fabrication, qui correspondent à la « recette » d'un médicament. Ainsi, toutes les matières premières et articles de conditionnement nécessaires à la fabrication d'un médicament sont scannés à chaque étape, ce qui permet un double contrôle (opérateur et MES) et donc d'éviter les confusions et les erreurs.



Ces systèmes informatisés permettent une bonne identification des matières premières et articles de conditionnement et remplissent le rôle du double contrôle à chaque étape.

## **3.2. Milieu**

De nombreux moyens de prévention sont mis en place pour gérer la contamination croisée par l'environnement. Ces moyens de préventions permettent souvent de gérer la contamination en général.

### **3.2.1. Conception des locaux**

Les locaux doivent être conçus et utilisés de façon à minimiser les risques d'erreurs et à permettre un nettoyage et un entretien efficaces en vue d'éviter les contaminations.

Les matériaux utilisés (faciles à nettoyer, pas de relargage), la forme des locaux (lisses, sans aspérités ou recoins) jusqu'à la conception plus globale (disposition des locaux dans le sens de la production afin d'éviter le croisement des flux) sont pensés pour prévenir le risque de contamination en général.

Les installations de fabrication, que ce soit au niveau des locaux ou des équipements, peuvent être dédiées afin d'éviter le risque de contamination croisée. Des systèmes clos, servant à la fabrication ou au transfert de matériel ou produit entre les équipements et permettant d'éviter le relargage de particules dans l'environnement, peuvent également être utilisés.

### **3.2.2. Classification**

Les différentes zones de production peuvent être classées selon les activités qui s'y déroulent notamment pour la production de médicaments stériles. Les différentes classes définissent une qualité d'air, elles sont appelées ZAC et sont définies la norme ISO 14644 et reprises dans la ligne directrice 1 des BPF. La classification comporte quatre niveaux : A, B, C et D ; A étant le plus exigeant. La concentration particulaire (nombre de particules par m<sup>3</sup> d'air) est déterminée pour chaque classe au repos et en activité et selon deux tailles de particules.

	<i>Au repos</i>		<i>En activité</i>	
<i>Classe</i>	<i>Nombre maximal autorisé de particules par m<sup>3</sup> de taille égale ou supérieure aux tailles précisées.</i>			
	<i>0.5 µm (d)</i>	<i>5 µm</i>	<i>0.5 µm (d)</i>	<i>5 µm</i>
<i>A</i>	3520	20	3520	20
<i>B</i>	3520	29	352000	2900
<i>C</i>	352000	2900	3520000	29000
<i>D</i>	3520000	29000	<i>Non défini</i>	<i>Non défini</i>

Figure 2 : Classification de la propreté particulaire de l'air dans les ZAC (BPF – LD.1. Fabrication des médicaments stériles)

- La classe A est requise pour les opérations à haut risque de fabrication de médicaments stériles remplis aseptiquement (points de remplissage et de raccordement aseptique, points où les articles de conditionnement primaire sont ouverts). D'autre part, pour les classes A, la vitesse de l'air doit également être sous contrôle : pour garantir un flux d'air laminaire, les systèmes doivent délivrer de l'air circulant à une vitesse homogène de 0,36 à 0,54 m/s.
- La classe B constitue l'environnement immédiat des zones de classe A.
- Les classes C et D sont destinées aux étapes moins critiques de la fabrication des médicaments stériles ainsi qu'aux étapes de fabrication des médicaments non stériles.

Les classes sont déterminées par deux états :

- L'état « au repos » d'une zone correspond aux locaux opérationnels, vides (sans opérateurs) et avec le matériel de production en place, les équipements opérationnels et à l'arrêt.
- L'état « en activité » d'une zone correspond aux locaux opérationnels avec les équipements en fonctionnement selon le mode opératoire défini et en présence du nombre prévu d'opérateurs.

La contamination microbiologique est également contrôlée dans les ZAC (cf. paragraphe 3.5.3).

### 3.2.3. Cascade de pression

Des pressions sont appliquées selon l'effet recherché dans les différentes zones :

- Surpression : dans le but de protéger la zone de l'extérieur,
- Sous pression : afin d'obtenir un confinement dans le cas de manipulation de produits toxiques ou dangereux pour l'environnement.

Les différentiels de pression, de l'ordre de 15 pascals, permettent de maîtriser les flux d'air, l'air étant un vecteur des contaminants.

### 3.2.4. Sas et vestiaires

Afin de maintenir ces différences de pressions, l'entrée dans les salles se fait par un sas, définis par les BPF comme un « espace clos, muni de deux ou de plusieurs portes, placées entre deux ou plusieurs pièces (par exemple de différentes classes d'environnement), afin de maîtriser le flux d'air entre ces pièces lors des entrées et des sorties. Un sas peut être prévu et utilisé soit pour le personnel, soit pour les produits. »

Les sas sont munis d'un système d'interlockage physique, visuel ou sonore empêchant l'ouverture des deux portes simultanément, ce qui permet de maintenir les pressions propres à chaque salle. Les sas sont réservés aux personnels et/ou matériels et matières.

Les sas peuvent également servir de vestiaires, destinés au fractionnement physique des différentes phases de l'habillage. Ils sont une barrière à la contamination croisée puisqu'ils permettent le changement de tenue entre deux zones. L'air doit également être maîtrisé dans ces locaux et la dernière partie du vestiaire doit être de la même classe que la zone à laquelle il mène. Pour éviter les contaminations croisées, il est préférable de séparer les vestiaires d'entrée et de sortie.

### 3.2.5. Flux

Les différents flux des potentiels vecteurs de la contamination croisée doivent être maîtrisés pour l'éviter.

Le flux d'air est géré par les cascades de pression et les centrales de traitement d'air qui jouent sur plusieurs paramètres : vitesse du flux d'air soufflé, taux de renouvellement de

l'air, température, humidité, filtration. La position des bouches de soufflage et de reprise d'air a également un impact sur le flux d'air.

Les flux personnel, matières, équipements, déchets doivent être pensés pour éviter les contaminations croisées et sont clairement définis selon des procédures.

### **3.3. Matière**

#### **3.3.1. Identification**

Les matières, quelles qu'elles soient : matières premières (principes actifs, excipients), articles de conditionnement, déchets doivent être clairement identifiées, dès leur réception et à chaque étape de leur utilisation, afin d'éviter les confusions. Les systèmes informatisés remplissent également ce rôle (en plus de celui du double contrôle), en éditant des étiquettes avec des codes internes.

#### **3.3.2. Contrôle**

L'analyse par le contrôle qualité de chaque lot de matière première reçu est une obligation des BPF. Ces analyses dépendent du cahier des charges et sont à minima des tests d'identification. Ils sont effectués conformément aux spécifications et aux méthodes décrites dans le dossier d'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) et doivent conduire à une décision d'acceptation ou de refus par le responsable du contrôle qualité.

#### **3.3.3. Intégrité**

L'intégrité de chaque contenant de matières premières est systématiquement vérifiée à réception, assurant l'absence de contamination accidentelle ou malveillante durant le trajet. Le contenant de ces matières doit également être adapté aux conditions de stockage pour éviter une détérioration de celui-ci et la répartition de la matière.

### **3.4. Matériel**

Comme défini dans les vecteurs de la contamination croisée, ce quatrième « M » regroupe tous les équipements servant à la production des médicaments, les machines dans lesquelles le produit sera transformé, le matériel servant aux prélèvements et à la pesée (spatules, pelles) ou au nettoyage ainsi que tous les équipements non en contact direct avec les matières mais permettant le déroulement des étapes (chariots).

### **3.4.1. Identification**

Le premier moyen de prévention sera le même que pour les matières : l'identification. Chaque matériel est associé à une fonction précise, il peut être dédié à une famille de produits ou à un produit précis. Le statut « propre » ou « sale » d'un équipement/matériel doit également être clairement identifié afin de ne pas l'utiliser lorsqu'il est sale, notamment pour les équipements/matériels non dédiés. L'identification est donc indispensable, elle peut être sous forme d'étiquette ou de gravure et comporte plus ou moins d'informations de natures différentes (écritures, code couleur, code-barre, code datamatrix...).

### **3.4.2. Vide de ligne**

Le vide de ligne est une étape indispensable dans la prévention de la contamination croisée. Cette étape consiste à débarrasser les lignes de conditionnement et les zones de travail de tout élément engagé dans la précédente production et devenant inutiles pour la suivante. Cette étape est systématiquement vérifiée et intervient avant l'étape de nettoyage.

Le vide de ligne et sa vérification sont effectués selon des procédures appropriées. Elles interviennent à l'étape « Répartition », qui correspond dans le cas de médicaments injectables au conditionnement primaire et à l'étape « Conditionnement secondaire ». Tous les éléments de la production terminée n'appartenant pas au lot suivant sont éliminés des lignes afin d'éviter qu'ils soient remis en production par inadvertance ou lors de la remise en marche des machines. Pour la répartition, également appelée remplissage, les éléments à éliminer sont les articles de conditionnement primaire non utilisés (flacons, cartouches, bouchons, capsules), ceux qui ont subi une transformation (engagés dans la machine) et les documents. Pour le conditionnement secondaire, il faut s'assurer que la ligne soit vierge de tous les articles de conditionnement secondaires (cartons, étuis, étiquettes, notices) et les médicaments de la précédente production dans leur conditionnement primaire (flacons remplis, cartouches).

Chaque vide de ligne est vérifié par une inspection minutieuse et méthodique d'un second opérateur, différent de celui qui l'a réalisé.

### **3.4.3. Nettoyage**

Le matériel, lorsqu'il n'est pas dédié peut être vecteur de la contamination croisée. Le nettoyage est également un moyen de lutte. Il doit être validé afin de démontrer qu'aucun résidu (en quantité supérieure à la limite définie) n'est présent après le nettoyage. Le statut d'un équipement « propre » ou « sale » devrait également être systématiquement visible sur les équipements.

### **3.4.4. Systèmes à usage unique**

Les systèmes à usage unique permettent de s'affranchir du risque de contamination croisée et de la nécessité de valider leur nettoyage puisqu'ils sont jetés après avoir servi une fois. Les technologies à usage unique se sont développées ces dernières années face à la demande, notamment au sein des procédés biopharmaceutiques et/ou petits volumes. Aujourd'hui, des procédés entiers de production peuvent être composés quasiment exclusivement d'équipements à usage unique. Les systèmes à usage unique sont variés : ils peuvent aller du petit matériel de prélèvement comme des spatules jusqu'aux équipements de production comme des cuves.

## **3.5. Méthode**

Les méthodes sont toutes les mesures organisationnelles mises en place au sein de l'industrie. Elles représentent les moyens qui sont donnés pour réaliser la production et faire fonctionner le site en général.

### **3.5.1. Documentation**

La documentation (procédures, protocoles, instructions...) d'un site est très importante. Elle doit être claire, facile d'accès, homogène et organisée.

Les procédures mises en place doivent être adaptées aux conditions réelles de travail, réalisables et aider le personnel à les respecter.

### **3.5.2. Qualification et validation**

Les différents nettoyages (locaux, matériel, équipements) doivent être validés afin de prouver leur efficacité. La validation s'effectue selon un protocole et se conclue par un rapport. Des essais sont réalisés, les résultats des analyses des prélèvements permettent de valider ou non le nettoyage. Toutes les méthodes (analytique, prélèvement) doivent

également être au préalable validées et des revalidations sont prévues après un délai déterminé ou après tout changement du processus.

Les locaux doivent être qualifiés afin de garantir leur classe (ZAC A, B, C ou D). Différents paramètres sont pris en compte selon la classe lors des essais de classification des zones et dispositifs d'atmosphère contrôlée. Les spécifications pour la contamination particulaire de l'air sont définies dans la norme ISO 14644 « *Salles propres et environnements maîtrisés apparentés* ». Les principes et les modes opératoires des essais à réaliser pour classer une installation sont décrites dans ces normes ISO. Neuf classes sont définies par les normes ISO alors que seules quatre classes le sont pour l'industrie pharmaceutique. Leur correspondance avec les classes ISO est définie dans la ligne directrice 1 des BPF.

La propreté de l'air est évaluée grâce à un compteur particulaire adapté permettant la détection du nombre et de la taille des particules individuelles en suspension dans l'air. La norme ISO 14644-1 donne des indications pour déterminer le nombre et la localisation des points de prélèvements ainsi que les volumes et durées de prélèvements. Le tableau des concentrations particulières de la ligne directrice 1 des BPF (cf. Figure 2 : Classification de la propreté particulaire de l'air dans les ZAC) est adapté aux quatre classes définies pour l'industrie pharmaceutique.

Le débit d'air est mesuré en vue de déterminer le volume d'air soufflé dans une ZAC et le taux de renouvellement horaire. Pour les salles de classe A, le flux d'air est unidirectionnel (laminaire), la vitesse d'écoulement de l'air doit être maîtrisée, elle est donc mesurée au moyen d'un anémomètre.

La pression différentielle de l'air est également mesurée afin de vérifier la capacité la ZAC à maintenir la pression différentielle spécifiée entre l'installation et son environnement.

Les éléments de filtration installés doivent également être contrôlés par vérification de l'absence de fuites ou de défauts au niveau des filtres. Les essais effectués ne permettent pas la vérification de l'efficacité des systèmes.

Des essais de direction du flux d'air sont effectués afin de vérifier la conformité aux spécifications. La visualisation du flux d'air peut se faire grâce à un générateur de traceur composé de particules en suspension. La nature de ces particules doit leur permettre de suivre avec précision le profil d'écoulement de l'air (taille adaptée), sans qu'elles puissent contribuer à la contamination des surfaces. Les profils sont enregistrés par des caméras afin de connaître le sens d'écoulement et détecter les zones de turbulence et de stagnation de l'air ou, le cas échéant, de vérifier la laminarité du flux. Dans tous les cas, le schéma aéraulique ne doit pas présenter de risque de contamination (ex : la circulation de l'air qui entraîne les particules d'une personne vers le produit).

La température et l'humidité sont mesurées afin de démontrer la capacité du système de traitement d'air de la ZAC à maintenir les niveaux de température et d'humidité de l'air dans les spécifications prévues.

L'essai de sédimentation de particules permet d'évaluer la taille et le nombre de particules de l'air pouvant se déposer sur les surfaces (plan de travail, produit). La concentration des particules déposées par sédimentation sur les surfaces est évaluée. Les particules sont recueillies sur des plaques témoins à partir desquelles elles seront comptées et leur taille identifiée.

### **3.5.3. Contrôle et suivi**

Afin de démontrer le maintien de la conformité aux classes de propreté définies, des essais sont à réaliser selon un plan de surveillance. La surveillance particulière doit être conduite durant toute la durée des étapes critiques pour les zones de classe A et B, avec une fréquence d'échantillonnage pouvant être réduite en classe B.

Il existe des systèmes de monitoring de contrôle d'environnement qui mesurent différents paramètres tels que la pression, le nombre de particules, la température, l'hygrométrie et le cas échéant la vitesse du flux laminaire au moyen de capteurs et enregistreurs. Des seuils d'alerte et d'alarme sont déterminés pour chaque paramètre. Différentes interfaces sont reliées aux systèmes de monitoring et permettent de visualiser via des écrans ou balises colorées les résultats des contrôles. Les opérateurs doivent tenir compte de ces paramètres pour entrer en zone classée ou démarrer des



opérations de production. Les résultats peuvent également être enregistrés afin d'assurer une traçabilité.

La contamination microbiologique est également surveillée dans les ZAC. Les spécifications pour la biocontamination sont définies dans la norme ISO 14698 « *Salles propres et environnements maîtrisés apparentés - Maîtrise de la biocontamination* ». Selon cette norme ISO, « la détection et la surveillance de la biocontamination des zones à risque doit s'effectuer par l'échantillonnage et le dénombrement des unités viables selon des méthodes appropriées et conformément à un plan d'échantillonnage ».

Limites recommandées de contamination microbiologique (a)				
Classe	Echantillon d'air ufc/m <sup>3</sup>	boîtes de Pétri (diam.:90 mm), ufc/4heures (b)	gélases de contact (diam. :55 mm), ufc/plaque	empreintes de gant (5 doigts) ufc/gant
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

Figure 3 : Recommandations pour la surveillance microbiologique des ZAC (BPF - LD.1. Fabrication des médicaments stériles)

Plusieurs types prélèvements (selon le tableau ci-dessus) sont effectués pour surveiller la contamination microbiologique :

- Echantillon d'air : ce type de prélèvement actif de l'air permet de contrôler la qualité microbiologique de l'air grâce à un dispositif actif tel qu'un préleveur par impaction sur milieu de culture gélosé.
- Boîtes de Pétri : ce type de prélèvement passif de l'air par sédimentation sur un milieu de culture gélosé (plaques de sédimentation ou boîtes de Pétri) permettent de mesurer la vitesse à laquelle les particules viables se déposent sur les surfaces. Par conséquent, ce type de prélèvement peut servir pour l'évaluation qualitative et quantitative de la contamination des produits par voie aérienne.
- Gélases de contact : ce type de prélèvement permet de contrôler la contamination microbiologique des surfaces par application d'un milieu de culture.

- Ecouvillons : la contamination microbiologique des surfaces peut également être évaluée par écouvillonnage lorsqu'il n'est pas possible d'appliquer des géloses de contact.
- Empreintes de gant : la contamination microbiologique est également évaluée sur la tenue des opérateurs avec des géloses de contact ou des boîtes de Pétri. Le contrôle des gants est effectué juste avant la sortie de la ZAC B et après une intervention critique. Le contrôle de la tenue en routine pour la répartition aseptique est effectué par application de gélose de contact au niveau de l'épaule, de l'avant-bras et du torse. Un contrôle complet de la tenue est effectué pour la validation de l'habillement.

## 4. Les enjeux de la gestion du risque de contamination croisée

### 4.1. Santé Publique

L'enjeu principal de la gestion du risque de contamination croisée est la sécurité du patient qui se trouve à la fin du cycle de vie du médicament. Un médicament doit être de qualité, sûr et efficace. C'est afin d'assurer ces paramètres de sécurité et de qualité que la maîtrise du risque de contamination croisée est une priorité des industries pharmaceutiques.

La contamination croisée due à une confusion entre deux matières ou à un vide de ligne défectueux entraîne un niveau de contamination important dont l'effet peut être dramatique. Cependant, ce risque de contamination croisée est à différencier de celui dû à la contamination d'un produit par un autre et se produisant par un processus insidieux, plus difficile à identifier (ex : défaut au niveau du nettoyage des équipements). Ce type de contamination croisée a pour effet un niveau de contamination beaucoup plus faible. Néanmoins, les conséquences sur la santé des patients peuvent être dramatiques et dépendent de trois critères :

- La voie d'administration : les conséquences d'une contamination croisée sur un médicament injectable sont majorées puisque le contaminant est directement injecté dans le sang avec le médicament.
- La nature des produits impliqués : un produit contaminant hautement actif (ex : hormone, anticancéreux) aura un effet important, même à une dose infime. Un agent contaminant hautement sensibilisant (ex : pénicilline) pourra être à l'origine de réactions allergiques qui se manifestent en présence de traces et pouvant entraîner jusqu'à la mort d'un patient (choc anaphylactique).
- La posologie : les effets d'une contamination croisée augmentent avec la durée du traitement et la dose journalière administrée du médicament contaminé.

L'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé) exerce ses missions de service public dans le seul intérêt des patients. C'est dans ce contexte qu'elle réalise des inspections dans les industries pharmaceutiques. La prévention des risques de contaminations croisées pendant la fabrication fait partie des 10 écarts les

plus fréquemment relevés lors des inspections entre 2014 et 2015 [8]. Elle représente donc un des principaux points à améliorer et sur lequel doivent travailler les industries.

## **4.2. Entreprise**

Un cas de contamination croisée aura des conséquences sur la Santé Publique s'il n'est pas détecté avant la mise sur le marché du ou des médicament(s) concerné(s). Dans ce cas, le plus critique, un rappel de lots sera organisé par l'entreprise, en lien avec l'ANSM. Le niveau de rappel sera dépendant de l'avancée de la distribution des lots au moment du rappel et de la gravité : du circuit de distribution pharmaceutique, officines, établissements de santé et jusqu'au patient individuel.

Dans le cas où la contamination croisée ou le risque de contamination croisée est détecté avant l'expédition du médicament vers son circuit de distribution, seule l'entreprise sera touchée. Des investigations seront lancées pour comprendre la cause du problème et, le cas échéant, des actions seront réalisées afin que le problème ne reproduise plus. Toutefois, l'impact financier peut être considérable selon de nombreux paramètres : étape de fabrication (matière première ou produit fini), nombre de lots impactés, type de produits (certains produits valent très chers), retraitement possible ou non (contamination croisée au niveau du conditionnement secondaire)...

L'impact économique d'un cas de contamination croisée sur l'entreprise peut également être dû à la diffusion de l'information. En effet, l'ANSM peut publier sur son site les injonctions et les sanctions financières prises à la suite d'une inspection. De même, l'Agence sanitaire américaine (FDA) publie sur son site les « Form 483 » (ou F483), qui sont des formulaires dans lesquels elle documente et communique ses observations suite à une inspection, et les « warning letters », qui sont l'équivalent des lettres d'injonction en France. Ces informations rendues publiques sont accessibles à tous et peuvent être diffusées par les médias.

## **4.3. Exemples de cas de contamination croisée**

### **4.3.1. Injonction de l'ANSM**

L'ANSM adresse une lettre d'injonction à une industrie pharmaceutique après plusieurs étapes. Suite à une inspection, si des manquements importants sont constatés, l'ANSM

les notifie par une lettre préalable à l'injonction. Si la réponse de l'établissement concerné (mesures prises) est évaluée comme insatisfaisante, une lettre d'injonction est alors adressée à l'établissement. La prévention des risques de contaminations croisées faisant partie des 10 écarts les plus fréquemment relevés, il est logique de la retrouver régulièrement comme un des manquements conduisant à une lettre d'injonction de l'ANSM.

*Cf. Annexe 2 : Exemple d'injonction de l'ANSM*

La lettre d'injonction est composée de deux parties. La première partie liste les non-conformités et manquements mis en évidence lors de l'inspection et non résolus de manière satisfaisante par les réponses de l'industrie. Plusieurs points sont à l'origine de cette lettre d'injonction dont le quatrième qui correspond à la maîtrise du risque de contamination croisée et de dissémination de produits hautement actifs. Trois paramètres sont jugés insuffisants ou inexistantes :

- Les mesures de confinement dans les locaux,
- L'évaluation préalable des risques d'introduction d'une nouvelle substance active,
- La validation de nettoyage.

Dans une seconde partie, l'ANSM impose à l'industrie des actions à mettre en place pour chaque non-conformité citée avec un délai de réalisation. Les actions dans cet exemple sont les suivantes :

- Mettre en place un processus de gestion du risque qualité pour évaluer et maîtriser le risque de contamination croisée des produits fabriqués par des substances hautement actives,
- Revoir la méthodologie de validation de nettoyage.

Ces mesures imposées sont en accord avec les nouvelles exigences des BPF concernant la maîtrise du risque de contamination croisée et qui sont détaillée dans la seconde partie de ce document. Le processus de gestion du risque qualité permettra de définir des mesures de confinement adaptées au risque, telles que la mise en place d'isolateurs servant de barrière physique. Toute nouvelle substance active devra être incluse dans le processus de gestion du risque qualité afin d'en évaluer les risques et, si nécessaire, de

mettre en place des mesures suffisantes pour maîtriser ce risque. La méthodologie de validation de nettoyage devra prendre en compte tous les équipements, matériels et substances manipulés dans les zones de production ainsi que les locaux. Toute nouvelle entité entrant en zone production et notamment les nouvelles substances actives devront être prises en compte dans la validation de nettoyage.

#### **4.3.2. F483 de la FDA**

Comme vu précédemment, la FDA notifie aux industries pharmaceutiques ses observations lors de son inspection à travers le F483. Les destinataires de F483 sont fortement encouragés à répondre à la FDA, s'ils veulent éviter la « warning letter », en proposant des actions correctives pour chaque observation. Dans un premier temps, la FDA donne une description générale de l'observation puis le ou les point(s) spécifiques relevé(s) dans l'entreprise qui a/ont conduit à cette observation. [9]

*Cf. Annexe 3.1 : Exemple n°1 de F483*

Le premier exemple concerne une industrie pharmaceutique qui fabrique des produits stériles. L'observation n°7 est relative au risque de contamination croisée dû à l'insuffisance de séparation ou de définition des zones de production vis à vis des opérations aseptiques. Un point spécifique a été relevé concernant un chariot roulant permettant le transfert de composants. Ce chariot a été observé passant d'une zone non classée à un préparatoire en classe ISO 8 (correspondant à une classe D dans la classification des BPF) sans nettoyage ou désinfection de ce dernier avant son entrée en zone classée. De plus, ce chariot n'est inclus ni dans le programme de monitoring de l'environnement, ni dans les procédures de nettoyage.

En effet les chariots utilisés comme moyens de transports de matériels ou composants devraient suivre des procédures bien spécifiques. Leur flux devrait être défini de façon à limiter le risque de contamination croisée. Les chariots peuvent par exemple être dédiés à une zone et ne pas transiter entre deux zones de classe différente. De plus, une procédure de nettoyage adaptée devrait être définie (méthode, fréquence) dans la documentation.

Ce deuxième exemple porte sur les produits dangereux. La description générale de l'observation n°5 est la suivante : production de médicaments dangereux et non dangereux dans la même zone, malgré des mesures de prévention de la contamination croisée insuffisante concernant le confinement, la ségrégation et/ou le nettoyage des surfaces de travail, des ustensiles et/ou le personnel. Spécifiquement, il est reproché à l'industrie d'avoir produit, le même jour dans la même salle, des médicaments dangereux (un anti-cancéreux et un médicament à base d'hormone) et non dangereux (médicaments de prise en charge des troubles érectiles) sans avoir d'éléments pour prouver que des contrôles et nettoyages adéquates ont été réalisés afin de prévenir la contamination croisée entre ces différents produits.

Pour les autorités américaines, tout ce qui n'est pas écrit n'est pas fait. Tout doit être tracé, de façon à pouvoir prouver chaque action, opération réalisée. Dans ce cas, il n'est pas interdit de fabriquer différents produits dans une même salle à condition que des mesures de préventions de la contamination croisée suffisantes soient en place. Dans ce cas, un nettoyage validé de la zone entre chaque produit devrait être réalisé. Les équipements et le matériel devraient également être nettoyés selon une procédure de nettoyage validée ou ils peuvent être dédiés par médicament fabriqué. Des procédures de vide de ligne devraient également être suivies. Concernant le personnel, entre deux fabrications de médicaments différents, les tenues de travail devraient être changées.

#### **4.3.3. Rappels de lot**

L'étape de conditionnement secondaire est la cause majeure des cas de rappels de lots dus à des contaminations croisées. Voici trois exemples permettant d'illustrer différents niveaux de conséquence pour des cas de contamination croisée lors du conditionnement secondaire.

Le premier exemple est un rappel de lot dû à la présence potentielle de blisters d'un lot d'une spécialité dans des boîtes d'un autre lot de la même spécialité. La cause de ce type de contamination croisée est probablement un défaut lors du vide de ligne. Il n'y a aucun risque pour les patients puisqu'il s'agit du même médicament. Cependant, un rappel de lot préventif est tout de même effectué dans l'hypothèse de la future détection d'un

défaut qualité sur les lots impliqués dans la contamination croisée. Il faut pouvoir retrouver les lots sur le marché jusqu'à leur péremption, qui peut être plusieurs années après, d'où l'intérêt du rappel de lot immédiatement après découverte du défaut.

**Viramune 400 mg, comprimé à libération prolongée  
(névirapine) - Boehringer Ingelheim France - Rappel de lots**

**08/04/2016**

Med

**MED 16/A012/B010**

Les laboratoires Boehringer Ingelheim France procèdent, en accord avec l'ANSM et par mesure de précaution au rappel des 2 lots suivants de la spécialité VIRAMUNE 400 mg, comprimé à libération prolongée, boîte de 30 cp (CIP : 34009 218 989 8 9) :

- lot 559829B (péremption 04/2018)
- lot 560038A (péremption 06/2018).

Ce rappel fait suite à la constatation de la présence de blisters d'un lot dans quelques étuis de l'autre lot. Aucun risque patient n'a été identifié, s'agissant de la même spécialité (dosage identique).

*Niveau de rappel : pharmacies d'officine, établissements de santé et circuit de distribution pharmaceutique.*

DM

DIV

Cos

PT

Auf

Figure 4 : Exemple n°1 de rappel de lot [10]

Le second exemple est un rappel de lot dû à la présence de blisters de RAMIPRIL ZENTIVA 2,5 mg en comprimés sécables dans des boîtes de la spécialité TRIATEC 2,5 mg en comprimés sécables. Le RAMIPRIL ZENTIVA est le générique de la spécialité TRIATEC, ils sont fabriqués sur le même site et leur composition qualitative et quantitative est exactement la même. Il n'y a donc pas de danger pour le patient et le rappel de lot est effectué uniquement à titre préventif pour les mêmes raisons que l'exemple n°1.



**Triatec 2,5 mg, comprimé sécable - boîte de 30 et de 90 -  
Sanofi-Aventis France - Rappel de lots**

DM

DIV

Cos

PT

Aut

07/03/2016

Med

MED 16/A008/B007

Le laboratoire Sanofi-Aventis France procède, en accord avec l'ANSM, au rappel des lots suivants de la spécialité TRIATEC 2,5 mg Comprimé Sécable :

- Boîte de 30 (CIP 34009 364 401 1 1)
  - Lot AY608 - péremption 07/2018
  - Lot AY609 - péremption 07/2018
- Boîte de 90 (CIP 34009 369 084 4 4)
  - Lot AY609 - péremption 07/2018

Ce rappel fait suite à la présence de blisters de la spécialité Ramipril Zentiva 2,5 mg, comprimé sécable dans des boîtes de la spécialité TRIATEC 2,5 mg, comprimé sécable.

La spécialité Ramipril Zentiva 2,5 mg, comprimé sécable et la spécialité TRIATEC 2,5 mg, comprimé sécable sont strictement identiques (Génériques).

*Niveau de rappel : Officine, Etablissement de santé et circuit de distribution pharmaceutique.*

Pour toute information médicale, contacter :

- Pour la métropole : 0 800 394 000 (Service & appel gratuits)
- Pour les DOM-TOM : 0 800 626 626 (Service & appel gratuits)

Figure 5 : Exemple n°2 de rappel de lot [11]

Le troisième exemple concerne un médicament antibiotique, AMODEX poudre pour suspension buvable, dont le principe actif est l'amoxicilline. Le rappel de lot est dû à la mise en évidence d'une pipette d'un autre médicament antibiotique dans des boîtes d'AMODEX, normalement fournies avec une cuillère-mesure graduée à 2,5 et 5 ml. Dans un tel cas, le risque n'est pas l'administration de contaminants au patient mais la possibilité d'erreur de dosage. En effet, les dispositifs d'administration sont adaptés aux médicaments auxquels ils sont destinés, avec par exemple une graduation unique correspondant à la posologie du médicament. Une telle interversion peut donc conduire à des surdosages (risque d'effets indésirables) ou sous-dosages (risque d'inefficacité), potentiellement grave du fait des paramètres du médicament :

- Forme galénique et dosage : utilisé principalement chez les nourrissons et les enfants.
- Indication : antibiotique utilisé pour traiter des infections, le risque en cas d'inefficacité est la surinfection.

Fin 2013, l'ANSM a lancé une campagne de sensibilisation afin d'alerter les professionnels de santé et les parents sur le risque d'erreurs médicamenteuses liées aux dispositifs d'administration, suite à de nombreux signalements. En mai 2013, elle poursuit ses actions en publiant des recommandations aux industriels dans le but d'améliorer et de sécuriser les dispositifs d'administration fournis avec les solutions buvables de médicaments. C'est dans un contexte de surveillance des dispositifs d'administration que ce rappel de lot a été effectué.

Le niveau de rappel étant lié au niveau de risque du défaut qualité à l'origine du rappel, il est dans ce cas maximum : jusqu'au patient individuel. Il est demandé aux médecins et pharmaciens (qui sont les principaux destinataires du message de l'ANSM) de contacter « par tous les moyens » les patients possiblement concernés par ce rappel de lot.

**AMODEX 250 mg / 5 ml, poudre pour suspension buvable - Rappel de lots**

11/05/2016

Med MED16/A013 /B 012

Les Laboratoires Bouchara-Recordati procèdent, en accord avec l'ANSM, au rappel des lots ci-dessous de la spécialité AMODEX 250 mg / 5 ml, poudre pour suspension buvable, code CIP 34009 323 453 7 3.

- lot B1025 péremption avril 2018
- lot B1026 péremption avril 2018

Ce rappel fait suite à la mise en évidence d'une pipette d'une autre spécialité antibiotique dans un nombre limité de boîtes d'AMODEX 250 mg / 5 ml, poudre pour suspension buvable.

Les Laboratoires Bouchara-Recordati précisent qu'aucun cas de pharmacovigilance en lien avec cet incident n'a été signalé à la date du rappel.

Niveau de rappel : pharmacies d'officine, établissements de santé, circuits de distribution pharmaceutiques et patients.

Il est demandé aux destinataires de ce message de contacter, par tous les moyens dont ils disposent, les patients (ou parents de patients) susceptibles de détenir les produits concernés par ce rappel.

Pour toute information médicale, contacter les Laboratoires Bouchara-Recordati au 01 45 19 10 00.

Figure 6 : Exemple n°3 de rappel de lot [12]

#### 4.3.4. Cas exceptionnel

*Cf. Annexes 4 : Documents relatifs au cas exceptionnel*

Le 18 novembre 2015, l'ANSM publie sur son site un point d'information :

« L'ANSM a été informée de pratiques pouvant conduire à un défaut qualité sur le site de production du laboratoire [...] qui fabrique des médicaments sous forme de capsules molles. L'ANSM a réalisé les 12 et 13 novembre 2015 une inspection sur le site pour évaluer les conditions de fabrication vis-à-vis de tout risque de défaut qualité lié à cette information. Par mesure de précaution, l'ANSM a suspendu le 13 novembre 2015 l'activité et fait procéder au rappel de lots de médicaments susceptibles, après analyse, d'être concernés par un défaut qualité. »

Le laboratoire en question est un sous-traitant qui fabrique des médicaments pour une vingtaine d'établissements pharmaceutiques. Le contrôle qualité du laboratoire avait constaté à plusieurs reprises que quelques capsules molles de médicaments s'étaient retrouvées mélangées avec d'autres médicaments également fabriqués sur le site. Une malveillance interne a été présumée.

Une enquête a été ouverte sur le site, tous les processus de sécurité ont été revus. De nombreux échanges avec l'ANSM et deux autres inspections en janvier et mars 2016, qui ont permis d'évaluer la mise en œuvre de mesures correctives et préventives, ont abouti le 28 avril 2016, à la levée de la suspension de l'activité du laboratoire.

Les retombées de ce cas de contamination croisée, du fait de la spécialisation de ce site façonnier dans la fabrication de capsules molles, ont été multiples et ont touché un nombre important d'acteurs. Dans un premier temps, les rappels de lots, prononcés entre le 17 novembre et le 3 novembre 2015, ont concerné six spécialités provenant de six laboratoires différents pour un total de 24 lots ! Dans un second temps, ces rappels de lots et la suspension de l'activité du site façonnier ont conduit à des ruptures de stock de certaines spécialités. En effet, le laboratoire fournissant de nombreux établissements pharmaceutiques et sa production étant suspendue, des ruptures de stock ont commencé à apparaître sur certaines spécialités, outre celles qui ont fait l'objet de rappel de lot. Une

spécialité notamment a été en rupture de stock dès le 15 décembre 2015 et c'est seulement le 27 juin 2016 (deux mois après la levée de suspension de l'activité) que l'information de la reprise d'une distribution a été donnée !

Cet exemple permet de réaliser l'étendue des conséquences que peut engendrer un cas de contamination croisée : suspension de l'activité du site, nombreux rappels de lots, ruptures de stock, mobilisation d'un grand nombre d'acteurs au sein même du laboratoire pour les investigations et au niveau de l'ANSM et des établissements pharmaceutiques clients... Toutefois cet exemple est un cas rare, peu d'actes de malversation sont observés. Les actions dans ce cas sont d'ailleurs limitées : mise en place de caméras de surveillance, renforcement des contrôles d'accès et de contrôles en cours de fabrication.

# La contamination croisée dans la réglementation

## 1. Les premiers textes réglementaires

En 1963, la FDA (Food and Drug Administration) publie le premier référentiel pour les industries pharmaceutiques aux Etats-Unis : les cGMP (current Good Manufacturing Practices), document de trois pages. La notion de contamination croisée est déjà présente à travers le terme de « mixup », qui doit être évité au niveau des locaux et des équipements que ce soit durant les étapes de production ou de conditionnement.

*Cf. Annexe 5 : Premier texte des cGMP américaines [13]*

En France, c'est en 1991 que la toute première directive de la Commission des Communautés Européennes (91/356/CEE) est publiée. Ce guide européen des BPF, constitué de quatre pages, est le premier référentiel réglementaire d'application obligatoire en France. De même que les cGMP dont elles sont inspirées, les BPF ont déjà pour préoccupation la contamination croisée :

- Article 8 « Locaux et matériel » : « Leur agencement, leur conception et leur utilisation doivent tendre à minimiser le risque d'erreur et à permettre un nettoyage et un entretien efficaces en vue d'éviter les contaminations, dont les contaminations croisées et, de façon générale, toute atteinte à la qualité des produits. »
- Article 10 « Production » : « Des mesures à caractère technique ou organisationnel doivent être prises pour éviter les contaminations croisées et les substitutions. »

*Cf. Annexe 6 : Premier texte des BPF françaises [14]*

La contamination croisée est donc une notion présente depuis longtemps dans les textes réglementaires et constitue une préoccupation majeure pour toute industrie pharmaceutique. Cependant, les récentes évolutions réglementaires (mise à jour des BPF et création d'une ligne directrice de l'EMA) insistent sur la maîtrise du risque de contamination croisée.

## 2. Evolution des BPF (Bonnes Pratiques de Fabrication)

La dernière version des BPF, publiée au BO N° 2015/12 bis du Ministère des Affaires Sociales et de la Santé en février 2016, intègre les modifications apportées par la Commission Européenne à différents chapitres dont le chapitre 3 (locaux et équipements) et le chapitre 5 (production) de la partie I, qui traitent de la contamination croisée. Les modifications de l'annexe 15, bien que non intégrées à cette nouvelle version des BPF, concernent également la contamination croisée. Les changements apportés à cette nouvelle version des BPF seront comparés à la version précédente publiée au BO N° 2014/1 bis du Ministère des Affaires Sociales et de la Santé en mars 2014 [15] et qui sera appelée dans la suite de ce document l'ancienne version.

### 2.1. Chapitre 3 : Locaux et Equipements

La contamination croisée est abordée dès le début du chapitre, dans la partie « Principe » où l'extrait de l'article 8 du premier guide des BPF, cité précédemment, est retrouvé.

Le seul changement de ce chapitre correspond à la section 6 dans la partie « Zone de production ». L'ancienne version des BPF imposait une fabrication dans des locaux séparés pour de nombreux médicaments pouvant être à l'origine de contaminations croisées, sans pour autant donner une liste exhaustive de ces médicaments ou des critères permettant de déterminer les médicaments devant répondre à cette exigence.

**3.6.** Afin de réduire les risques d'accidents sérieux imputables à des contaminations croisées, des locaux autonomes doivent être réservés à la production de médicaments particuliers, comme certains agents hautement sensibilisants (par exemple les pénicillines) ou des préparations biologiques (par exemple obtenues à partir de micro-organismes vivants). La production de certains autres médicaments (comme certains antibiotiques, certaines hormones, certains cytostatiques, certains médicaments hautement actifs) ou de produits non médicamenteux ne devrait pas s'effectuer dans les mêmes locaux. Pour ces produits et dans des cas exceptionnels, le principe des fabrications "par campagne" dans les mêmes locaux peut être accepté à condition que des précautions particulières soient prises et les validations nécessaires réalisées. La fabrication de substances chimiques dangereuses, tels que les pesticides et les herbicides, ne peut s'effectuer dans des locaux où l'on fabrique des médicaments.

Figure 7 : BPF ancienne version, Partie I, Ch.3, Section 6

La nouvelle version des BPF introduit la notion de proportion : les mesures doivent être appropriées aux risques. Les risques doivent être évalués afin de déterminer des niveaux

de risques. Les locaux séparés restent une exigence si, après évaluation, le médicament fabriqué présente un risque. Les trois motifs de risque sont détaillés et concernent :

- i : Les mesures opérationnelles et/ou techniques insuffisantes. Des exemples de mesures sont listés dans le chapitre 5.
- ii et iii : Les données scientifiques et les valeurs « limites » des résidus, provenant toutes deux de l'évaluation toxicologique. Cette nouvelle notion d'évaluation toxicologique est en accord avec la ligne directrice de l'EMA (cf. Ch.3), dont elle constitue le fondement principal.

**3.6.** La contamination croisée doit être évitée pour tous les produits par une conception et une utilisation appropriées des installations de fabrication. Les mesures pour prévenir la contamination croisée doivent être **proportionnées aux risques**. Les principes de gestion du risque qualité doivent être utilisés pour **évaluer et contrôler les risques**.

En fonction du **niveau de risque**, il peut être nécessaire de dédier les locaux et les équipements pour les opérations de fabrication et/ou conditionnement en vue de **contrôler le risque présenté** par certains médicaments.

Des installations dédiées sont exigées pour la fabrication lorsqu'un médicament présente un risque pour les motifs suivants :

- i. le risque ne peut pas être maîtrisé de façon appropriée par des mesures opérationnelles et/ou techniques,
- ii. les données scientifiques provenant de l'évaluation toxicologique ne permettent pas de maîtriser le risque (par ex. potentiel allergisant de substances hautement sensibilisantes tels que les bêta lactames) ou
- iii. les valeurs limites des résidus, provenant de l'évaluation toxicologique, ne peuvent pas être déterminées de manière satisfaisante par une méthode analytique validée.

D'autres exigences peuvent être trouvées au Chapitre 5 et dans les Annexes 2, 3, 4, 5 & 6.

Figure 8 : BPF nouvelle version, Partie I, Ch.3, Section 6

Cette nouvelle version des BPF incite les industries pharmaceutiques à avoir une démarche scientifique et raisonnée afin de prendre des décisions, qui auront un impact sur la qualité des médicaments, et de les justifier. Cette approche permet de les responsabiliser puisqu'elles doivent assumer leur choix, après prise en compte et évaluation des risques, au lieu de suivre des mesures imposées dans le seul but de répondre aux autorités.

## **2.2. Chapitre 5 : Production**

Le chapitre 5 fait l'objet de nombreuses modifications, plus particulièrement les six sections (17 à 22) qui composent le sous-chapitre « Prévention des contaminations croisées pendant la production ».

### 2.2.1. Section 17

Cette section apparaissait, dans l'ancienne version des BPF, dans le sous-chapitre « Généralités ». Dans la nouvelle version des BPF, cette section est beaucoup plus approfondie. Les évolutions du chapitre 3 sont retrouvées, avec le principe d'évaluation et de maîtrise du risque : mise en place de mesures appropriées et justification. De même que pour les médicaments présentant un risque de contamination croisée, la fabrication de produits non médicamenteux ne doit pas systématiquement se faire dans des locaux séparés.

**5.17.** Normalement, il convient d'éviter de fabriquer des produits non médicamenteux dans les locaux et avec le matériel destinés à la fabrication de médicaments.

Figure 9 : BPF ancienne version, Partie I, Ch.5, Section 17

**5.17.** Normalement, la production de produits non médicamenteux doit être évitée dans les locaux et avec le matériel destiné à la production de médicaments, toutefois, dans les cas justifiés, elle pourrait être autorisée sous réserve que des mesures contre la contamination croisée avec les médicaments détaillés ci-après et au Chapitre 3 soient appliquées. La production et/ou le stockage de produits toxiques, tels que les pesticides (sauf lorsqu'ils sont utilisés pour la fabrication de médicaments) et les herbicides, ne doit pas être autorisée dans les zones destinées à la fabrication et/ou au stockage de médicaments.

Figure 10 : BPF nouvelle version, Partie I, Ch.5, Section 17

### 2.2.2. Section 18

La fin de la deuxième phrase est légèrement modifiée : « Ce risque de contamination croisée accidentelle [...] doit être évalué. » L'ajout de ces trois mots change totalement le sens de la phrase : la définition devient une obligation.

La phrase surlignée en jaune dans la Figure 11 a été supprimée dans la nouvelle version. Cette modification est complétée par l'ajout de la dernière phrase dans la Figure 12. Ces deux changements montrent à nouveau l'esprit du texte : pousser les industries à évaluer le risque de chaque produit, pas seulement les « contaminants les plus dangereux », afin d'appliquer des mesures appropriées.



**5.18.** La contamination d'une matière première ou d'un produit par un autre produit doit être évitée. Ce risque de contamination croisée accidentelle a pour origine la libération incontrôlée de poussières, gaz, vapeurs, aérosols ou organismes à partir des matières premières et des produits en cours de fabrication, des résidus provenant du matériel et des vêtements des opérateurs. L'importance du risque varie selon le type de contaminant et de produit contaminé. Parmi les contaminants les plus dangereux, on trouve les substances hautement sensibilisantes, les préparations biologiques contenant par exemple des organismes vivants, certaines hormones, les cytotoxiques ou d'autres médicaments hautement actifs. Les médicaments pour lesquels une contamination croisée revêt probablement une importance majeure sont les médicaments injectables et les médicaments administrés à fortes doses ou pendant une longue période.

Figure 11 : BPF ancienne version, Partie I, Ch.5, Section 18

**5.18.** La contamination d'une matière première ou d'un produit par une autre matière ou produit doit être évitée. Ce risque de contamination croisée accidentelle dû à la libération incontrôlée de poussières, gaz, vapeurs, aérosols, matériel ou organismes génétiques issus de substances actives, ou d'autres matières premières ou de produits en cours de fabrication, ou encore de résidus présents sur les équipements ou les vêtements des opérateurs, doit être évalué. L'importance de ce risque varie en fonction de la nature du contaminant et de celle du produit contaminé. Les produits pour lesquels la contamination croisée revêt probablement une importance majeure sont les médicaments injectables et les médicaments administrés pendant une longue période. Toutefois, la contamination de tous les produits constitue un risque pour la sécurité des patients, en fonction de sa nature et son étendue.

Figure 12 : BPF nouvelle version, Partie I, Ch.5, Section 18

### **2.2.3. Sections 19 et 20**

Ces deux sections sont nouvelles, elles ne figuraient pas dans l'ancienne version des BPF. La section 19 renvoie aux modifications du chapitre 3, vu précédemment, avec l'application de mesures adaptées. Elle aborde le sujet du nettoyage, qui joue un rôle clé dans la contamination croisée (cf. Ch. 3, paragraphe 3.2.2). La section 20 renforce le message : évaluer le risque afin de déterminer les mesures appropriées à mettre en œuvre, comme dédier tout ou partie d'un équipement à un produit. Des exemples de facteurs à prendre en compte lors de l'évaluation sont donnés. Tout cela doit être fait dans une démarche formalisée : le « processus de gestion du risque qualité ». Un autre élément fait son apparition dans cette section : l'évaluation de la toxicité ; élément présent également dans le chapitre 3 et largement détaillé dans la ligne directrice de l'EMA.

- 5.19.** La contamination croisée doit être évitée en portant une attention toute particulière à la conception des locaux et des équipements, tels que décrits au Chapitre 3. Ceci doit être appuyé par la conception du procédé et par la mise en œuvre de mesures techniques ou organisationnelles adéquates, y compris des procédés de nettoyage efficaces et reproductibles permettant de contrôler le risque de contamination croisée.
- 5.20.** Un processus de gestion du risque qualité, comprenant une évaluation de l'activité et de la toxicologie, doit être utilisé afin d'évaluer et contrôler les risques de contamination croisée des produits fabriqués. Des facteurs tels que la conception et l'utilisation des installations/équipements, le flux personnel et matériel, les contrôles microbiologiques, les caractéristiques physico-chimiques de la substance active, les caractéristiques des procédés, les procédés de nettoyage et les capacités analytiques au regard des seuils établis lors de l'évaluation des produits, doivent également être pris en compte. Les résultats du processus de gestion du risque qualité doivent constituer le point de départ permettant de déterminer dans quelle mesure les locaux et équipements doivent être dédiés à un produit ou à une famille de produits donné(e). Cela peut entraîner l'utilisation dédiée de certaines pièces d'équipement en contact avec les produits, voire l'utilisation d'installations de fabrication entièrement dédiées. Les activités de fabrication pourront être confinées dans une zone de production autonome au sein d'une installation multi-produits dans des cas justifiés.

Figure 13 : BPF nouvelle version, Partie I, Ch.5, Sections 19 et 20

#### **2.2.4. Section 21**

Cette section propose une liste non exhaustive de 23 mesures techniques et organisationnelles (énumérées ci-dessous) à mettre en œuvre pour maîtriser le risque de contamination croisée. Dans l'ancienne version des BPF, cette liste était réduite à 13 mesures.

- Mesures techniques
  - i. Installation de fabrication dédiée (locaux et équipements) ;
  - ii. Zones de production confinées équipées de leur propre matériel de fabrication et de leur propre système de traitement d'air (CTA). Il peut également s'avérer nécessaire de séparer certaines utilités de celles utilisées dans d'autres zones ;
  - iii. Conception des procédés de fabrication, des locaux et des équipements de nature à minimiser les risques de contamination croisée au cours des phases de fabrication, maintenance et nettoyage ;
  - iv. Utilisation de « systèmes clos » pour la fabrication et le transfert matériel/produit entre équipements ;
  - v. Recours à des systèmes de barrières physiques, notamment des isolateurs, en tant que mesures de confinement ;
  - vi. Elimination contrôlée des poussières à proximité de la source de contamination, par exemple via une extraction localisée ;

- vii. Equipement dédié, pièces en contact avec les produits dédiées ou éléments difficiles à nettoyer (par exemple, les filtres) dédiés et outils de maintenance dédiés ;
- viii. Utilisation de technologies à usage unique;
- ix. Utilisation d'équipements conçus pour leur facilité de nettoyage ;
- x. Utilisation appropriée de sas et de cascades de pression afin de confiner toute contamination potentielle aéroportée dans une zone donnée ;
- xi. Minimisation du risque de contamination causée par recirculation ou entrée d'air non traité ou insuffisamment traité ;
- xii. Utilisation de systèmes de nettoyage automatiques en place, dont l'efficacité a été démontrée ;
- xiii. Pour les zones communes de lavage, séparation des zones de lavage, de séchage et de stockage des équipements.

- Mesures organisationnelles

- i. Installation de fabrication ou zone de production confinée dédiée par campagne (affectation liée à une séparation dans le temps), suivie d'un procédé de nettoyage dont l'efficacité est démontrée ;
- ii. Port de vêtements de protection spécifiques au sein des zones de fabrication des produits présentant un risque élevé de contamination croisée ;
- iii. Pour les produits réputés à risque plus élevé, la vérification du nettoyage après chaque campagne de produit doit être considérée comme un outil de détection permettant de justifier l'efficacité de l'approche de gestion du risque qualité ;
- iv. Selon le risque de contamination, vérification du nettoyage des surfaces sans contact produit et contrôle de l'air au sein de la zone de fabrication et/ou des zones contiguës, afin de démontrer l'efficacité des mesures de contrôle adoptées contre la contamination aéroportée ou la contamination par transfert mécanique ;
- v. Mesures spécifiques relatives à la manipulation des déchets, de l'eau de rinçage contaminée et des vêtements souillés ;
- vi. Enregistrement des déversements, des accidents ou des écarts aux procédures ;
- vii. Conception des procédés de nettoyage des locaux et des équipements, de sorte que ces derniers ne représentent pas des risques de contamination croisée ;

- viii. Tenue d'enregistrements détaillés des procédés de nettoyage afin de s'assurer que le nettoyage a bien été effectué conformément aux procédures approuvées, et utilisation d'étiquettes de statut du nettoyage sur les équipements et les zones de fabrication ;
- ix. Utilisation de zones communes de lavage lors de chaque campagne ;
- x. Surveillance du comportement au travail, afin de s'assurer de l'efficacité des formations et du respect des procédures applicables.

#### **2.2.5. Section 22**

Enfin, cette dernière section qui n'a pas changé par rapport à l'ancienne version des BPF, impose une revue régulière des mesures choisies. La démarche formalisée doit entrer dans le principe d'amélioration continue.

**5.22.** Les mesures prises pour prévenir la contamination croisée ainsi que leur efficacité doivent être contrôlées périodiquement selon les procédures prévues.

Figure 14 : BPF nouvelle version, Partie I, Ch.5, Section 22

### **2.3. Annexe 15 : Qualification et validation**

L'annexe 15 des BPF a récemment été révisée au niveau européen, cependant, sa nouvelle version n'a pas été intégrée dans la dernière édition des BPF. Elle fera l'objet d'une publication ultérieure des BPF.

Néanmoins, au niveau européen, la nouvelle version de l'annexe 15 est applicable depuis le 1<sup>er</sup> octobre 2015 [16]. La révision de cette annexe entraîne de nombreux changements, dont le sous-chapitre « Validation de nettoyage » qui passe de 7 à 15 sections.

#### **2.3.1. Section 10.6**

La contamination croisée est évoquée : les limites de contamination résiduelle du produit doivent reposer sur une évaluation toxicologique. Une note de bas de page indique la référence de la ligne directrice de l'EMA. De même que dans les chapitres 3 et 5, la notion d'évaluation toxicologique et d'évaluation des risques est abordée, dans le cadre, ici, de la justification des limites de contamination résiduelle applicables à la validation de nettoyage.

### **2.3.2. Section 10.14**

Pour les procédés de nettoyage inefficaces ou inadaptés pour un équipement donné, des mesures appropriées, comme dédier l'équipement, devront être utilisées pour chaque produit comme indiqué dans les chapitres 3 et 5.

### 3. Ligne directrice de l'EMA (European Medicines Agency)

L'EMA a publié le 20 novembre 2014 la ligne directrice « *Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities* » [17] qui pourrait être traduite par « Définition des limites d'exposition à utiliser pour l'identification des risques sanitaires dans la fabrication de différents médicaments dans des installations communes ». En d'autres termes, elle donne un premier élément de réponse à la question suivante : dans quelles mesures est-il possible de fabriquer deux médicaments différents dans des installations communes sans exposer les patients à des risques ?

Les lignes directrices de l'EMA ne sont pas opposables, elles sont d'application volontaire. Cependant, cette dernière ligne directrice, qui est entrée en vigueur le 1<sup>er</sup> juin 2015, est incluse dans la partie 3 des BPF européennes « Documents relatifs aux BPF », qui sont, elles, opposables. L'application de cette ligne directrice devient alors obligatoire.

La synthèse de ce document (première partie) explique la contamination croisée : les médicaments sont bénéfiques aux patients ou aux animaux cibles, cependant, en tant que contaminants, ils ne le sont pas et peuvent même être dangereux. Par conséquent, la présence de tels contaminants devrait être gérée selon les risques, eux-mêmes relatifs aux niveaux pouvant être considérés comme sûrs pour toutes les populations. Dans ce cadre, les limites d'exposition obtenues à partir d'une valeur seuil de sécurité, doivent être utilisées pour identifier les risques posés.

L'évolution des chapitres 3 et 5 des BPF, qui promeut l'approche scientifique et basée sur l'évaluation du risque et l'évaluation toxicologique, est en parfaite harmonie avec ce texte, qui fait référence à ces modifications.

Le nettoyage est une mesure de réduction du risque de contamination. La validation du nettoyage est basée sur des limites d'acceptation. De nombreuses approches sont utilisées par les industries pharmaceutiques pour établir ces limites mais dans la plupart des cas, elles ne prennent pas en compte les données pharmacologiques et toxicologiques disponibles.

Cette ligne directrice propose une approche pour revoir et évaluer les données pharmacologiques et toxicologiques de chaque principe actif afin de déterminer des valeurs limites comme indiqué dans les BPF. Ces valeurs limites pourront être utilisées comme outils d'identification du risque et pourront servir de base pour le calcul des critères d'acceptation utilisés pour les validations de nettoyage.

Pour résumer, ce document propose une méthode pour calculer ces fameuses limites d'exposition, à travers le calcul des PDE (Permitted Daily Exposure). La ligne directrice indique qu'une approche différente de celle présentée peut être acceptée si elle est justifiée.

La méthode présentée ainsi que de nombreuses données sont issues de deux textes en vigueur : l'annexe 3 de l'ICH Q3C<sup>3</sup> « *Impurities : guideline for residual solvents* » [18] et l'annexe 3 de la VICH GL 18<sup>4</sup> « *Residual solvents in new veterinary medicinal products, active substances and excipients (revision)* » [19].

La ligne directrice est organisée comme suit.

### **3.1. Détermination des PDE (Permitted Daily Exposure)**

L'EMA définit la PDE comme la quantité spécifique à une substance qui est peu susceptible de provoquer un effet indésirable si un individu est exposé à cette dose ou en dessous de cette dose chaque jour pendant toute sa vie. La PDE représente la limite d'exposition propre à chaque substance.

#### **3.1.1. Calcul de la PDE**

La formule pour calculer la PDE est la suivante :

---

<sup>3</sup> ICH : En français : Conseil international d'harmonisation des exigences techniques pour les médicaments à usage humain. Il s'agit d'une organisation qui rassemble les autorités de réglementation et des représentants de l'industrie pharmaceutique d'Europe, du Japon et des États-Unis pour discuter des aspects scientifiques et techniques de l'homologation des médicaments. L'ICH émet des lignes directrices dans différents domaines, dont la Qualité (ICH Q...)

<sup>4</sup> VICH : C'est le pendant de l'ICH pour les médicaments vétérinaires. Les lignes directrices sont nommées VICH GL....

$$PDE = \frac{NOAEL \times \text{Facteur pondéral}}{F1 \times F2 \times F3 \times F4 \times F5}$$

**NOAEL** : Non Observed Adverse Effect Level. (En français : Dose Maximale Sans Effet Nocif Observable).

**Facteur pondéral** : Le poids standard d'un adulte qui est utilisé pour les médicaments à usage humain est de 50 kg. Ce poids relativement faible est un facteur de sécurité supplémentaire.

**F1 à F5** : Les facteurs d'ajustement utilisés pour les incertitudes, ce sont des facteurs de sécurité.

Cette ligne directrice se veut pragmatique, c'est pour cela qu'elle propose d'utiliser les PDE « humains » pour déterminer les niveaux de contamination acceptables pour tous les médicaments : à usage humain ou vétérinaire. En effet, cette approche était déjà proposée dans la VICH GL 18 afin de déterminer les limites autorisables des solvants résiduels dans les produits à usage vétérinaire.

D'autre part, pour les médicaments à usage vétérinaire utilisés chez les animaux d'élevage à des fins de consommation humaine, les limites devront être établies en tenant compte de la sécurité des animaux cibles et des consommateurs. Pour cela, il faudra prendre en considération les pires scénarios d'exposition pour ces deux populations et démontrer que ni les animaux, ni les humains ne sont exposés à des doses de principe actif supérieures à la PDE.

#### **a) Données requises pour l'identification des dangers**

L'EMA définit l'identification des dangers, dans ce cadre, comme l'évaluation qualitative de la propriété inhérente à une substance de produire des effets secondaires. Pour identifier les dangers, l'ensemble des données humaines et animales (cliniques et non cliniques) disponibles doivent être revues. La disponibilité des données pour chaque principe actif varie selon le stade de développement et l'indication. Le manque de données aura un impact sur la détermination de la limite d'exposition et cet impact devra être évalué.



## **b) Identification des effets critiques**

Les effets critiques sont déterminés lors des études toxicologiques précliniques sur l'animal. L'effet critique correspond à l'effet indésirable le plus sensible observé en augmentant la dose d'une substance. Un effet critique peut être, par exemple, la survenue de lésion gastrique. En revanche, une perte de poids peut être un effet de stress, non dû à la substance testée.

Le choix de l'effet critique permet de fixer l'indicateur de toxicité retenu pour l'étude, il doit être jugé pertinent chez l'homme ou les animaux cibles pour l'élaboration de la valeur seuil de sécurité : la NOAEL. Sa détermination requiert les connaissances d'un expert en toxicologie.

## **c) Etablissement de la NOAEL**

Il existe pour chaque type d'effet toxique un seuil de toxicité, c'est-à-dire une dose ou une concentration en dessous de laquelle ne se produit aucun effet indésirable. Cette valeur seuil est représentée par la NOAEL.

Pour chaque effet critique identifié, une NOAEL devrait être déterminée. La NOAEL correspond à la dose la plus élevée de la substance testée pour laquelle aucun effet critique n'est observé. Lorsqu'un effet critique est observé dans plusieurs études animales, la NOAEL la plus faible sera retenue pour calculer la PDE correspondante. Dans le cas où la NOAEL n'est pas disponible, la LOAEL (Lowest Observed Adverse Effect Level – En français : Dose Minimale Avec Effet Nocif Observé) peut être utilisée.

## **d) Application des facteurs d'ajustement**

Afin de prendre en compte les différentes incertitudes, des facteurs d'ajustement sont utilisés dans le calcul de la PDE. Ces facteurs d'ajustement, également appelés facteurs de sûreté ou facteurs de correction permettent l'établissement d'une limite d'exposition fiable et robuste basée sur l'extrapolation de données issues d'études expérimentales sur l'animal à une situation réelle d'exposition chez la population concernée (homme ou animal cible).

Les cinq facteurs proposés prennent en compte les sources d'incertitudes suivantes :

- F1 : extrapolation inter-espèces
- F2 : variabilité interindividuelle
- F3 : durée des études à partir desquelles la NOAEL est déterminée
- F4 : type ou sévérité de la toxicité (ex : substances tératogènes)
- F5 : pas de NOAEL disponible, PDE calculée à partir de la LOAEL.

Des valeurs pour chacun de ces facteurs sont disponibles dans l'annexe 3 de l'ICH Q3C « *Impurities : guideline for residual solvents* ».

D'autres facteurs de correction peuvent être appliqués s'ils sont étayés par des données de la littérature et des arguments adéquats.

### 3.1.2. Utilisation des données cliniques

L'objectif de la détermination d'une telle limite d'exposition (PDE) est de veiller à la sécurité humaine. Dans ce cadre, des données cliniques humaines de bonne qualité sont considérées comme très pertinentes. Une contamination croisée par des substances actives peut constituer un danger chez les patients en provoquant chez eux des effets indésirables. C'est pourquoi les données pharmacologiques cliniques devraient être considérées lors de l'identification de l'effet critique. Il faudrait envisager la proportion dans laquelle la substance active en question est associée aux effets indésirables critiques dans le cadre clinique.

Toutefois, l'utilisation de la formule pour calculer la PDE peut être inappropriée si l'identification de l'effet le plus critique est basée sur des effets pharmacologiques et/ou toxicologiques observés chez les humains plutôt que des animaux. Une évaluation des données cliniques spécifiques à la substance peut être utilisée pour la détermination d'une limite d'exposition.

### 3.1.3. Extrapolation aux autres voies d'administration

La voie d'administration a un impact sur la biodisponibilité<sup>5</sup> du médicament et par conséquent sur l'importance d'exposition à d'éventuels résidus de principes actifs. La PDE d'une substance doit donc tenir compte de sa voie d'administration. En général, la PDE

---

<sup>5</sup> La biodisponibilité correspond à la fraction de la dose de principe actif administré qui atteint la circulation générale.

est déterminée à partir d'études faites sur la voie d'administration clinique prévue. Cependant, une autre voie d'administration peut par la suite être développée pour le principe actif concerné. Lorsque ce changement de voie entraîne une différence de biodisponibilité importante (la ligne directrice donne comme exemple une différence supérieure à 40%), un facteur d'ajustement devra être appliqué. D'autre part, la biodisponibilité peut également varier entre les espèces pour une même voie d'administration, il est donc préférable d'appliquer le facteur d'ajustement à des données humaines dans le cas de médicaments à usage humain, et à des données sur l'animal cible dans le cas de médicaments vétérinaires.

Dans le cas où il est attendu que le changement de voie entraîne une augmentation de l'exposition systémique au contaminant et que les données humaines ne sont pas disponibles pour d'autres voies, une extrapolation prudente sera faite en supposant que la biodisponibilité de la nouvelle voie est de 100%.

Dans le cas contraire où il est attendu que le changement de voie entraîne une diminution de l'exposition systémique au contaminant et que les données humaines ne sont pas disponibles pour d'autres voies, il n'est pas nécessaire d'appliquer un facteur de correction pour le calcul de la PDE. L'extrapolation d'une voie d'administration à l'autre sera faite au cas par cas.

**Exemple 1 : Passage d'une voie d'administration orale à une voie cutanée.**

Dans ce cas, les données pour la biodisponibilité sont connues.

BD<sub>orale</sub> (biodisponibilité) : 50%

BD<sub>cutanée</sub> : 10%

PDE<sub>orale</sub> : 200 µg/j

$$\text{Facteur de correction} = \frac{\text{BD}_{\text{orale}}}{\text{BD}_{\text{cutanée}}} = \frac{50}{10} = 5$$

$$\text{PDE}_{\text{cutanée}} = \text{PDE}_{\text{orale}} \times \text{Facteur de correction} = 200 \times 5 = 1 \text{ mg/j}$$

La PDE passera d'une valeur de 200 µg par jour pour une voie orale à une valeur de 1 mg par jour pour une voie cutanée.

**Exemple 2 : Passage d'une voie d'administration orale à une voie par inhalation.**

Dans ce cas, les données pour la biodisponibilité par voie inhalée sont inconnues, cependant il est attendu que la biodisponibilité par voie inhalée soit supérieure à celle par voie orale car la voie inhalée permet d'éviter l'effet de premier passage hépatique<sup>6</sup>.

BD<sub>orale</sub> (biodisponibilité) : 30%

BD<sub>inhalation</sub> : inconnue

PDE<sub>orale</sub> : 70 µg/j

$$\text{Facteur de correction} = \frac{\text{BD}_{\text{orale}}}{\text{BD}_{\text{inhalation}}} = \frac{30}{100} = 0,3$$

$$\text{PDE}_{\text{inhalation}} = \text{PDE}_{\text{oral}} \times \text{Facteur de correction} = 70 \times 0,3 = 21 \text{ µg/j}$$

La PDE passera d'une valeur de 70 µg par jour pour une voie orale à une valeur de 21 µg par jour pour une voie inhalée.

**Exemple 3 : Passage d'une voie d'administration IV (intraveineuse) à une autre voie.**

Dans ce cas, il est attendu que la biodisponibilité par voie IV soit supérieure à la biodisponibilité par l'autre voie car, par définition, la biodisponibilité par voie IV correspond à la biodisponibilité absolue, égale à 100% puisque la totalité du médicament est directement administrée dans le sang.

Si l'autre voie d'administration est la voie inhalée et que la biodisponibilité attendue est proche de 100%, la PDE pourra être gardée tel quel.

Si l'autre voie d'administration est la voie orale et qu'il est attendu une biodisponibilité très faible, inférieure à 10% par exemple, une PDE plus appropriée pourra être extrapolée à partir de la PDE<sub>IV</sub> en gardant une marge de sécurité. Aucune méthode de calcul permettant d'extrapoler une PDE plus appropriée n'est donnée.

---

<sup>6</sup> Cet effet est dû au passage par le foie des médicaments administrés par voie orale, entraînant une destruction ou une modification d'une certaine fraction du principe actif administré. Cette transformation a lieu avant que le médicament ait atteint la circulation générale et donc avant qu'il agisse.

### 3.1.4. Cas particuliers

Différents cas particuliers sont considérés dans cette ligne directrice selon la nature du principe actif ou le manque de données, qui auront un impact sur la détermination de la PDE.

#### a) Nature du principe actif

##### **Les principes actifs avec un potentiel génotoxique<sup>7</sup>**

Certains principes actifs reconnus comme génotoxiques sont considérés à risque et donc entraînant des effets indésirables, à n'importe quelle dose. Pour ces principes actifs, l'EMA a défini une valeur de TTC (Threshold of Toxicological Concern – En français : Seuil de Préoccupation Toxicologique) dans sa ligne directrice « *Guideline on the limits of genotoxic impurities* » égale à 1,5 µg/jour/personne. Cette valeur de TTC est considérée associée à un risque de survenue de cancer inférieur à 1 patient sur 100 000 s'il est exposé au principe actif durant toute sa vie.

Dans le cas de principes actifs génotoxiques pour lesquels suffisamment de données existent, permettant de déterminer des seuils de sécurité appropriés, le TTC ne sera pas utilisé.

##### **Les principes actifs hautement sensibilisants**

Les réactions allergiques dues à des agents hautement sensibilisants peuvent aller d'une simple sensibilité cutanée à un choc anaphylactique mortel.

Le chapitre 3 des BPF cite « le potentiel allergisant de substances hautement sensibilisantes tels que les bêta lactames » comme un risque pour lequel des installations dédiées sont exigées si les données scientifiques provenant de l'évaluation toxicologique ne permettent pas de le maîtriser.

La classification de telles substances devrait prendre en compte la fréquence d'apparition de réactions d'hypersensibilité ou leur probabilité de survenue basée sur les données

---

<sup>7</sup> Qui peut modifier le génome, provoquant éventuellement des mutations.

animales. La sévérité de ces réactions devrait également être prise en compte pour la classification de ces substances.

#### **Les macromolécules et les peptides thérapeutiques**

La propriété de ces molécules à se dégrader dans des conditions extrêmes de température ou de pH, les rend sans risque de contamination croisée pour un grand nombre d'industrie pharmaceutique. En effet, le nettoyage est généralement réalisé au moyen de détergents (acides ou basiques) et/ou d'eau chaude (80°C). Dans ces conditions, les macromolécules ou peptides sont dénaturés et deviennent par conséquent inactifs. Dans ce cas, la détermination d'une PDE n'est pas exigée.

Si d'autres voies de contamination croisée sont identifiées, le risque sera étudié au cas par cas.

### **b) Manque de données**

#### **Le manque de données animales sur la reprotoxicité<sup>8</sup>**

La présence maximale de résidus de principes actifs devrait garantir l'absence d'effets toxiques sur la reproduction et le développement mais le manque de données est un problème majeur. Ce manque de données peut être dû au stade de développement précoce des médicaments, pour lequel les données précliniques permettant d'évaluer le potentiel d'une nouvelle substance active à engendrer des effets reprotoxiques peuvent ne pas être disponibles. Il peut également y avoir des manques de connaissance scientifique pour des médicaments autorisés comme par exemple le potentiel d'un médicament spécifique pour les hommes à entraîner des effets sur le développement embryo-fœtal. Dans ces cas, il faudra adapter les données disponibles, par exemple :

- Ajouter un facteur d'ajustement à la NOAEL tiré des études existantes.
- Utiliser des données d'études appropriées sur la reprotoxicité réalisées sur des molécules apparentées, en créant un profil spécifique à cette classe de molécule pour l'identification des risques de la molécule concernée.

---

<sup>8</sup> La toxicité pour la reproduction en affectant la fertilité et/ou la fécondité. Certains reprotoxiques peuvent également être toxiques pour le développement embryonnaire des organes génitaux in utéro.

### **Les médicaments expérimentaux<sup>9</sup>**

Comme précédemment, les données concernant les médicaments expérimentaux peuvent être limitées. Une approche alternative basée sur une catégorisation par données inconnues pourra également être utilisée dans ce cas. Les catégories pourront être des paramètres dont l'intensité attendue sera estimée (forte ou faible), par exemple:

- Potentiel pharmacologique
- Toxicité
- Effets carcinogènes/génotoxiques

Cette méthode est issue des approches TTC à plusieurs niveaux proposées par différents auteurs et citées dans la ligne directrice.

Selon le principe de l'approche TTC par Kroes R. [20], il est possible de définir une quantité minimale sans effets toxiques pour un grand nombre de produits chimiques pour lesquels il n'existe pas de base complète de données toxicologiques. La détermination de cette valeur est réalisée à partir de la structure chimique de la molécule étudiée ainsi que des données de toxicologie disponibles pour des molécules ayant des caractéristiques structurales similaires.

L'étude de Bercu JP. et Dolan DG. [21] propose de définir une limite supérieure quand un médicament est fabriqué sur le même équipement qu'un autre médicament prévu pour des essais cliniques de courte durée, puisque la plupart des limites est définie par défaut pour des durées d'exposition chronique.

#### **3.1.5. Formalisation de la démarche**

Toutes les étapes conduisant à la détermination d'une valeur de PDE appropriée au principe actif doivent suivre une démarche formalisée. Chaque donnée doit être documentée par des sources scientifiques de qualité, chaque décision doit être

---

<sup>9</sup> "On entend par médicament expérimental tout principe actif sous une forme pharmaceutique ou placebo expérimenté ou utilisé comme référence dans une recherche biomédicale, y compris les médicaments bénéficiant déjà d'une autorisation de mise sur le marché, mais utilisés ou présentés ou conditionnés différemment de la spécialité autorisée, ou utilisés pour une indication non autorisée ou en vue d'obtenir de plus amples informations sur la forme de la spécialité autorisée." (Article L5121-1-1 du Code de la santé publique).

argumentée. Des approches différentes de celles présentées dans cette ligne directrice peuvent être envisagées mais elles doivent être justifiées. Cette démarche doit être effectuée par un expert en toxicologie.

La formalisation de la démarche passe par la mise en place d'un modèle de document pour la stratégie de détermination de la PDE à suivre et dans lequel devra figurer le CV de l'expert en toxicologie en charge de cette démarche.

<b>PDE Determination Strategy</b>			
<b>Company Name</b>			
<b>Company Address</b>			
<b>Expert Name and Signature</b>			<b>Date</b>
<b>Assessment Review Date</b>			
<b>Chemical Name/s</b>			
<b>Hazards Identified</b>			
	<b>YES</b>	<b>NO</b>	<b>UNKNOWN</b>
Genotoxicant	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Reproductive developmental toxicant	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Carcinogen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Highly sensitizing potential	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Basis for the PDE</b>			
Justification for selection of "lead" critical effect used for final PDE calculation			
NOAEL and applied adjustment factors upon which the PDE is based			
<b>Reference(s)</b>			
Publication(s) used to identify the critical effect and dose			
<b>Summary of the Expert CV</b>			

Figure 15 : Modèle du document de stratégie de détermination de la PDE (Annexe de la ligne directrice de l'EMA)



## **3.2. Utilisation des PDE dans la maîtrise du risque de la contamination croisée**

### **3.2.1. Outils d'identification du risque**

Les PDE sont utilisées en première intention comme outils d'identification du risque. Cette valeur, représentant le niveau de toxicité d'un produit, permet de classer les contaminants. Une substance avec une toxicité importante est un contaminant critique.

Ainsi, les PDE peuvent permettre de déterminer un « worst case » (en français : pire des cas) pour une validation de nettoyage par exemple. Le « worst case », qui peut être un principe actif, un excipient ou un agent de nettoyage, est le produit identifié comme le plus critique et sert de traceur pour le nettoyage à valider.

C'est le cas pour la validation de nettoyage d'une cuve de fabrication utilisée pour plusieurs produits différents, avec un nettoyage commun. Afin de ne pas rechercher tous les produits, un « worst case » est défini et permet, de valider le nettoyage de tous les autres produits. Plusieurs critères peuvent être pris en compte pour la détermination de ce « worst case » : taille de lot, quantité de principe actif, nettoyabilité, toxicité... Des prélèvements du produit worst case seront effectués après fabrication et nettoyage, ils seront analysés et comparés aux limites définies. Si les résultats sont conformes, le nettoyage de ce produit est validé, permettant la validation de tous les autres produits.

### **3.2.2. Validation de nettoyage**

Le nettoyage est un élément central de maîtrise de la contamination croisée. La détermination des critères d'acceptation utilisés pour sa validation a donc également une grande importance. Plusieurs formules sont retrouvées selon les approches des différentes industries. Les formules jusqu'à présent utilisées étaient basées sur une approche empirique. Aujourd'hui, il est conseillé d'adopter une approche toxicologique avec l'utilisation des PDE.

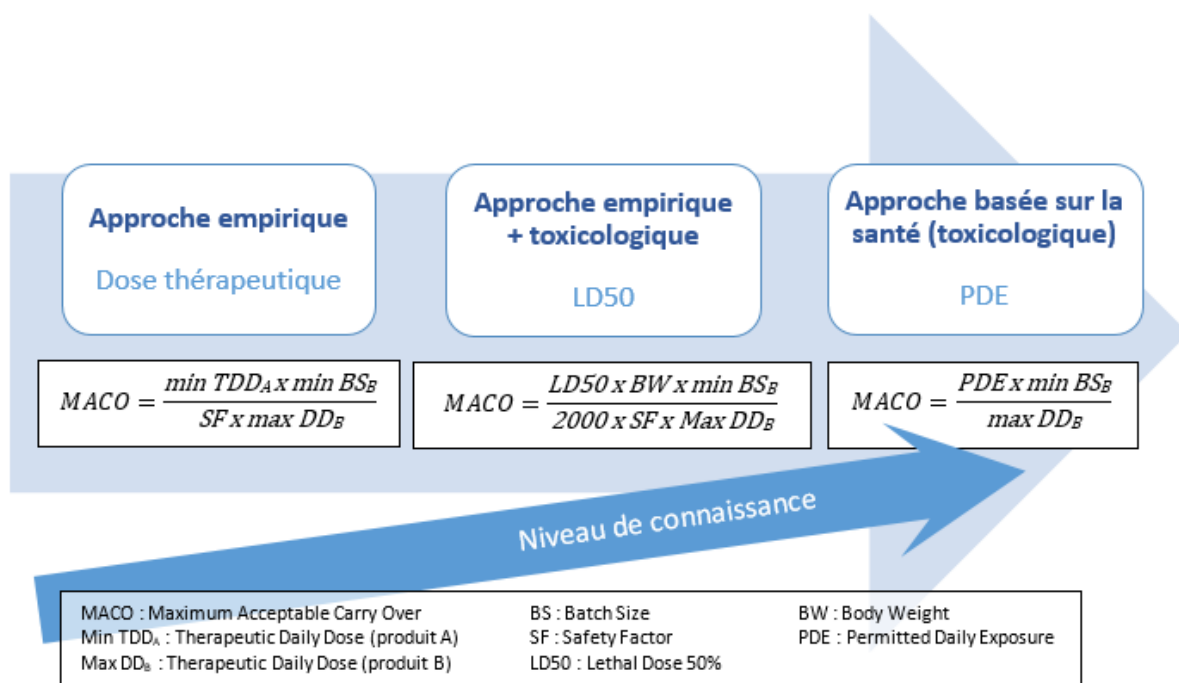


Figure 16 : Evolution du calcul des MACO

La quantité maximale acceptable résiduelle d'un produit A dans un produit B, couramment appelées MACO (Maximum Acceptable Carry Over), était calculée par un grand nombre d'industries à partir de la dose thérapeutique minimale pondérée par un facteur de sécurité, appliqué quel que soit le médicament. Cette approche empirique, basée sur les recherches de Fourman et Mullen chez Eli Lilly [22] et reprise par la FDA, ne prend nullement en compte la toxicité propre à chaque médicament et n'est, par conséquent aujourd'hui, plus acceptable [23].

L'utilisation par la suite de la LD50 (Lethal Dose 50% - en français : Dose létale 50%) permet de considérer le facteur toxicité dans la détermination des limites, cependant la LD50 représente la toxicité aiguë d'une substance. En effet, cette valeur correspond à la quantité d'une substance, administrée en une seule fois, qui entraîne la mort de 50% d'un groupe d'animaux d'essai. La LD50 est une façon de mesurer le potentiel toxique à court terme d'une substance.

L'utilisation de la PDE qui représente la toxicité chronique d'une substance est plus adaptée dans le cadre d'un traitement médicamenteux et permet l'amélioration de la sécurité du patient [24].

## 4. Les cGMP (current Good Manufacturing Practice) américaines

La FDA aussi a fait évoluer les cGMP depuis le premier référentiel de 1963. La contamination croisée y est présente, plus seulement à travers le terme de « mixup » mais aussi celui de « cross-contamination ».

La contamination croisée n'est citée que deux fois dans les cGMP :

- 21 CFR §211.130 : les opérations de conditionnement et d'étiquetage doivent suivre des procédures incluant la prévention des mélanges et de la contamination croisée par une séparation physique ou spatiale par rapport aux opérations concernant les autres produits pharmaceutiques
- 21 CFR §211.176 : ce paragraphe est consacré à la contamination croisée par de la pénicilline pour les produits n'en contenant pas.

La tendance générale pour prévenir la contamination croisée des produits spécifiques est de séparer leur fabrication. La fabrication des médicaments à base de pénicilline doit être séparée de ceux n'en contenant pas depuis plus de 40 ans même si elle n'était pas forcément entière (ex : vestiaires communs). En 2013, la FDA publie une ligne directrice « Non-Penicillin Beta-Lactam Drugs : A CGMP Framework for Preventing Cross-Contamination » [25]. Cette ligne directrice élargit le champ d'application de la fabrication séparée des médicaments à base de pénicilline à tous les médicaments à base de bêta-lactames (incluant la pénicilline), qui peuvent également être des agents sensibilisants. Les zones de fabrication de ces produits doivent être complètement séparées des autres produits, avec un système de traitement d'air indépendant. D'autre part, si des médicaments produits sont exposés à un risque de contamination croisée avec les pénicillines, ils doivent être testés et si des niveaux détectables de pénicilline sont trouvés, les médicaments ne pourront être mis sur le marché [26].

En dehors de ces produits spécifiques, la FDA s'attend tout de même à trouver sur les sites de production de médicaments des moyens de prévention et de contrôle de la contamination croisée adaptés et suffisants.

## 5. Synthèse des évolutions réglementaires

Les différentes évolutions réglementaires concernant la contamination croisée sont toutes en lien et vont dans le même sens. La maîtrise du risque de contamination croisée passe par trois étapes :

- L'évaluation par analyse de risque pour chaque produit.
- La prise en compte du type de produit et de sa toxicité par une approche scientifique telle que la détermination des PDE utilisées comme outils d'identification du risque et pour déterminer les critères d'acceptation des validations de nettoyage.
- La mise en place de mesures techniques et organisationnelles adaptées pour prévenir le risque.

Les méthodes présentées sont des propositions, chaque industrie pharmaceutique peut avoir une approche différente tant qu'elle est scientifique, toxicologique et justifiée de manière adéquate.

Evolution réglementaire	Entrée en application en Europe	Entrée en application en France
BPF - Chapitre 3	Mars 2015	Mars 2016
BPF - Chapitre 5	Mars 2015	Mars 2016
BPF - Annexe 15	Octobre 2015	En cours
EMA – <i>"Guideline on setting health based exposure limits"</i>	Juin 2015	En cours

Figure 17 : Tableau récapitulatif des évolutions réglementaires aux niveaux européen et français

# Cas Pratique : adaptation du système de gestion du risque existant aux nouvelles exigences

## 1. Démarche générale

### 1.1. Contexte

Dans le cadre des évolutions réglementaires, le site de Recipharm à Monts a réalisé une étude sur la gestion du risque de contamination croisée. Ce site sous-traitant est spécialisé dans la fabrication et le conditionnement de médicaments injectables stériles. Comme stipulé dans les BPF, « les produits pour lesquels la contamination croisée revêt probablement une importance majeure sont les médicaments injectables et les médicaments administrés pendant une longue période ». En effet, des contaminants présents dans des médicaments injectables seront directement et en intégralité retrouvés dans le sang du patient, ce qui peut avoir des conséquences dramatiques.

### 1.2. Stratégie

C'est dans ce contexte, afin de répondre aux nouvelles exigences et avant tout pour garantir la qualité des médicaments produits et la sécurité des patients qu'une démarche permettant de maîtriser le risque de contamination croisée a été développée sur le site.

Pour visualiser et définir les différentes étapes ainsi que tous les acteurs de cette démarche, un diagramme « SIPOC » a été réalisé.

*Cf. Annexe 7 : Diagramme SIPOC du processus de gestion du risque de contamination croisée*

Le SIPOC (Supplier Input Process Output Customer – En français : Fournisseurs Entrées Processus Sorties Clients) est un outil du management de la qualité qui donne une vision plus large du processus.

Le « S » pour Supplier (en français : Fournisseurs) identifie les personnes ou groupes de personnes à l'origine du processus. Dans ce cas, le processus est réalisé pour répondre à des exigences des autorités, des clients (ou donneurs d'ordres) et des patients.

Le « I » pour Input (en français : Entrées) correspond aux données d'entrée qui sont les objets ou informations utilisées ou transformées lors de la réalisation du processus. La démarche se fait sur la base des exigences réglementaires. Les flux, plans, processus de fabrication et procédures seront des informations utilisées voire modifiées suite au processus.

Le « P » pour Process (en français : Processus) détaille les différentes étapes du processus en lui-même. Les étapes :

- Cartographie des flux
- Identification des étapes à risque
- Identification des risques pour chaque vecteur
- Analyse des moyens de prévention en place
- Acceptation du risque ou mise en place d'actions

Le « O » pour Output (en français : Sorties) correspond aux données de sortie : ce qui a été produit par le processus de réalisation. Le processus conduira à un rapport et des actions à mettre en place.

Le « C » pour Customer (en français : Client) identifie les personnes ou groupes de personnes à qui les données de sortie sont destinées. Ici, les Clients sont les mêmes que les Fournisseurs.

### **1.3. Champ d'application**

Comme vu précédemment, la contamination croisée peut survenir à toutes les étapes de la fabrication d'un médicament. Cependant, l'étude est ciblée sur la contamination croisée chimique, les autres types de contaminations étant déjà maîtrisés par des moyens de prévention suffisants.

Les différentes étapes de la fabrication des produits injectables sont définies dans le schéma ci-après :

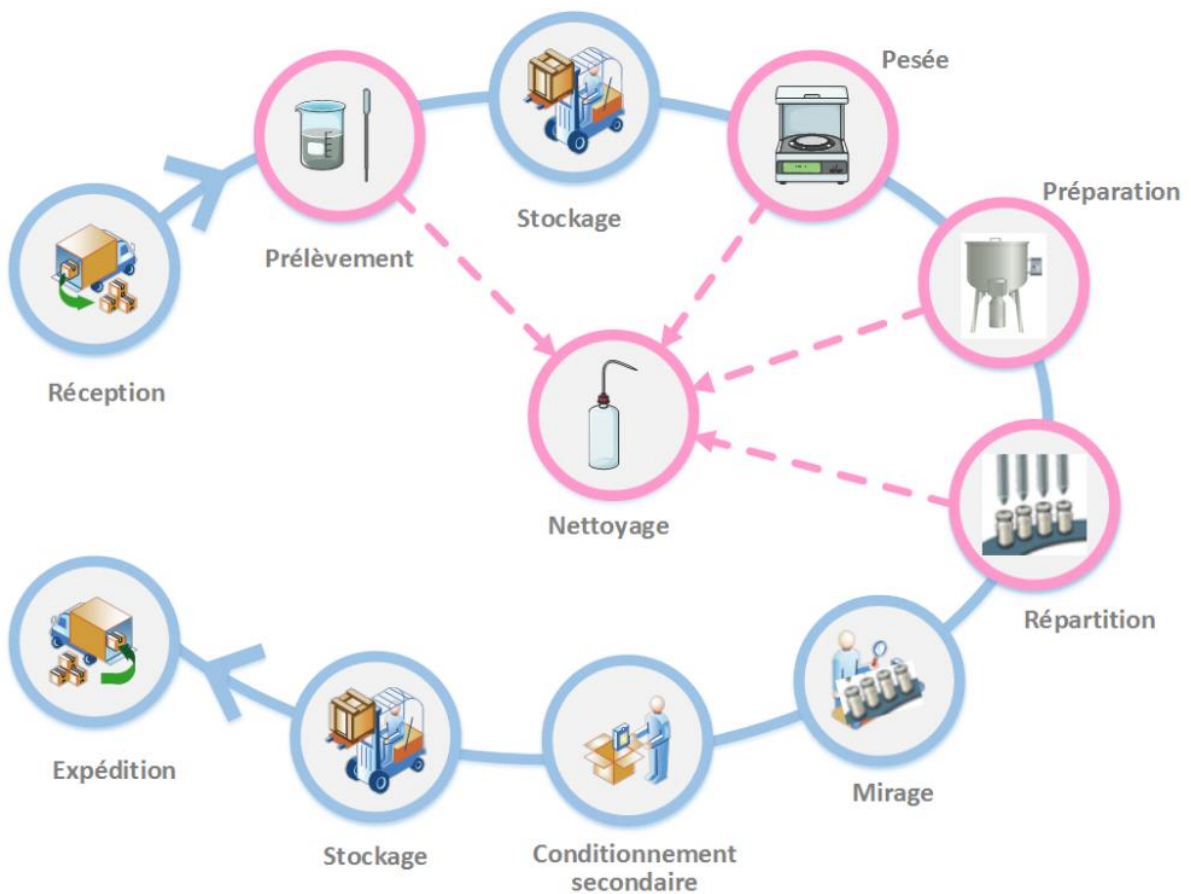


Figure 18 : Schéma des étapes de fabrication d'un injectable

Les étapes à risque de contamination croisée chimique sont identifiées en rose sur le schéma. Ce sont les étapes pour lesquelles le produit/matière est exposé à l'environnement et/ou entre en contact avec des équipements.

Ces étapes, au nombre de cinq, sont incluses dans la suite du processus :

- Prélèvement
- Pesée
- Préparation
- Répartition
- Nettoyage

Remarque : L'étape nettoyage concerne uniquement la zone laverie/stockage. Les nettoyages réalisés ailleurs que dans la laverie/stockage sont considérés à chaque étape.

Pour les étapes restantes, le risque de contamination croisé n'est pas chimique et des moyens de prévention sont déjà en place.

## 2. Cartographie des flux

A chacune des cinq étapes critiques de la fabrication des médicaments, correspond une ou plusieurs zones :

1. Prélèvement : une salle de prélèvement est dédiée à cette étape.
2. Pesée : une salle dénommée « Centrale des pesées » est dédiée à cette étape.
3. Préparation : cette étape peut se dérouler dans deux zones selon les produits, le Préparatoire 3 ou le Préparatoire 4. Chacun de ces préparatoires comprend plusieurs salles (salle de fabrication, salle de stockage, salle dédiée).
4. Remplissage : cette étape peut se dérouler sur quatre lignes de répartition différentes situées dans quatre blocs stériles différents selon les produits. La ligne 1 est destinée aux carpules et les lignes 2 à 4 sont destinées aux flacons.
5. Nettoyage : cette étape est réalisée dans la zone appelée « Laverie/stockage ».

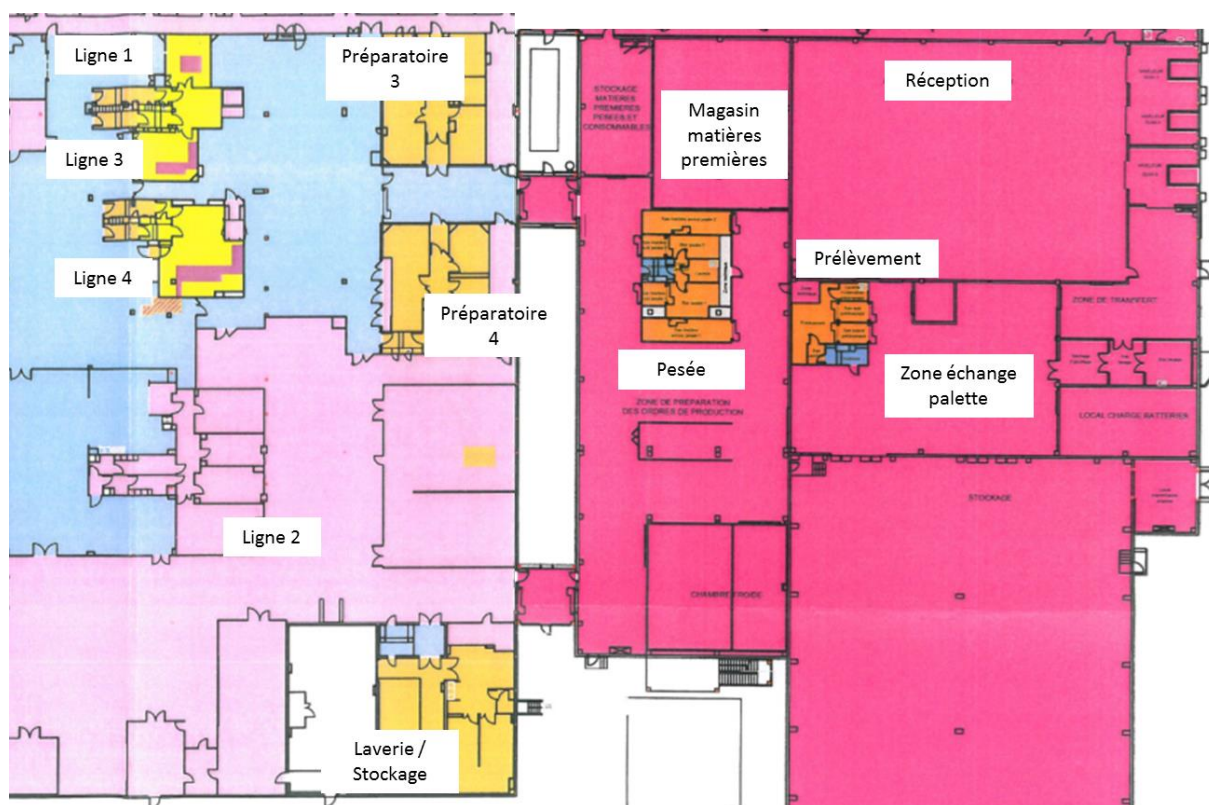


Figure 19 : Plan de la zone de production



L'analyse du flux des matières/produits a permis grouper les produits pour simplifier la suite de la démarche. Une cartographie a été faite pour chaque groupe de produit afin d'identifier les étapes pour lesquelles il existe un risque de contamination croisée.

Groupe de produits	Préparatoire	Ligne de remplissage
<b>Groupe 1</b>	Préparatoire 3	Ligne 3
<b>Groupe 2</b>	Préparatoire 4	Ligne 4
<b>Groupe 3</b>	Préparatoire 4	Ligne 1
<b>Groupe 4</b>	Préparatoire 4	Ligne 2

Figure 20 : Tableau des groupes de produits selon leur flux

Les quatre groupes correspondent à des familles de produits ou forment un groupe uniquement du fait de leur flux de production :

- Groupe 1 : anesthésiques locaux ne contenant pas d'adrénaline. Ces produits subissent une stérilisation terminale en autoclave. Cette famille de produits est fabriquée dans le préparatoire 3 dans une cuve fixe qui est directement reliée à la ligne de remplissage 3.
- Groupe 2 : anesthésiques locaux contenant de l'adrénaline (produit thermosensible) et ne pouvant donc pas subir de stérilisation par autoclavage. Ce groupe de produit est rempli aseptiquement après une filtration stérilisante.
- Groupe 3 : produits conditionnés dans des carpules. La fabrication de ces produits se déroule dans une salle du préparatoire 4 dans une cuve mobile qui sera amenée jusqu'à la ligne de répartition. Dans ce groupe, chaque équipement est dédié à un produit.
- Groupe 4 : produits conditionnés dans des flacons, autres que les anesthésiques locaux.

Malgré ces différences, trois étapes restent communes à tous les produits :

- Prélèvement
- Pesée
- Nettoyage

La schématisation des flux de matières/produits des quatre groupes se trouve en annexe :  
*Cf. Annexes 8 : Flux de matière/produit en production des Groupes 1 à 4*

## 3. Analyse des risques de contamination croisée

### 3.1. Démarche

Le risque est identifié selon 3 critères (correspondant aux 3 vecteurs possibles de la contamination croisée chimique) :

- Matériel/équipements
- Locaux/environnement
- Habillage

Le critère « habillage » est choisi plutôt que celui « personnel » car les risques de contamination croisée liés à l'Homme autres que l'habillage, sont les erreurs. Cependant, des moyens pour réduire les risques à ce niveau sont déjà en place : systèmes informatisés, doubles contrôles, ainsi que des formations et procédures adaptées.

Une fois le risque identifié, les moyens de prévention existants sont étudiés. Vient ensuite l'étape de décision d'acceptation ou non du risque. Si le risque est accepté, il est estimé sous contrôle. S'il n'est pas accepté, des actions à mettre en œuvre pour réduire le risque sont nécessaires.

Pour chaque groupe de produit, un tableau d'analyse de risque est associé à la cartographie du flux correspondant. Les étapes de prélèvement, pesée et nettoyage sont communes à tous les produits.

		Prélèvements	Pesées	Préparation	Remplissage	Nettoyage
Matériel / Equipement	Identification des risques					
	Moyens de prévention					
	Décision d'acceptation ou refus du risque					
Locaux / Environnement	Identification des risques					
	Moyens de prévention					
	Décision d'acceptation ou refus du risque					
Habillage	Identification des risques					
	Moyens de prévention					
	Décision d'acceptation ou refus du risque					

Figure 21 : Trame du tableau d'analyse de risque

### 3.2. Exemples

La démarche est illustrée avec des exemples pour les trois vecteurs selon des étapes différentes.

Remarque : Les tableaux sont coupés par étapes pour une meilleure lisibilité.

#### 3.2.1. Matériel / Equipements

		Prélèvements
Matériel / Equipement	Identification des risques	Matériel contaminé ou mal identifié
	Moyens de prévention	Utilisation de systèmes à usage unique
	Décision d'acceptation ou refus du risque	Sous contrôle

Matériel / Equipe- ment		Pesée
	Identification des risques	Matériel contaminé ou mal identifié
	Moyens de prévention	Utilisation de matériel dédié par produit ou famille de produit + nettoyage validé + identification et stockage défini
	Décision d'acceptation ou refus du risque	Sous contrôle

Matériel / Equipe- ment		Groupe 2 Préparatoire 4
	Identification des risques	Equipements / Matériel contaminés
	Moyens de prévention	NEP validé après chaque fabrication
	Décision d'acceptation ou refus du risque	Prise en compte du risque toxique avec intégration des PDE dans la validation de nettoyage

Matériel / Equipe- ment		Groupe 3 Préparatoire 4
	Identification des risques	Equipements / Matériel contaminés
	Moyens de prévention	Equipements / Matériel dédiés et validation de nettoyage
	Décision d'acceptation ou refus du risque	Sous contrôle

On peut voir que différents moyens de prévention permettent la maîtrise du risque de contamination croisée pour un même vecteur. La partie concernant la prise en compte du risque toxique et les PDE est abordée après (cf. Ch. 4, paragraphe 4.2).

### 3.2.2. Locaux / Environnement

Locaux / Environnement		Pesée
	Identification des risques	Environnement non maîtrisé
	Moyens de prévention	ZAC C qualifiée / Monitoring de l'environnement
	Décision d'acceptation ou refus du risque	Validation du nettoyage physico-chimique à réaliser avec prise en compte des PDE

Le nettoyage des locaux est réalisé selon des protocoles avec des fréquences définies (journalier, hebdomadaire, mensuel, trimestriel et annuel). Le nettoyage est validé uniquement pour la décontamination des locaux (bionettoyage). La validation du nettoyage physico-chimique est donc à réaliser pour toutes les zones où se déroulent les cinq étapes à risque de contamination croisée chimique.

### 3.2.3. Habillage

		Préparatoires (tous)
Habillage	Identification des risques	Contamination par l'habillage
	Moyens de prévention	1 tenue de classe C par jour
	Décision d'acceptation ou refus du risque	Passage à 1 tenue de classe C par fabrication

		Blocs stériles (tous)
Habillage	Identification des risques	Contamination par l'habillage
	Moyens de prévention	Tenue de classe A changée à chaque entrée
	Décision d'acceptation ou refus du risque	Sous contrôle

		Blocs stériles (tous)
Habillage	Identification des risques	Contamination par l'habillage
	Moyens de prévention	1 tenue de classe C par jour
	Décision d'acceptation ou refus du risque	Sous contrôle

Les mêmes moyens de prévention au niveau des préparatoires et de la laverie/stockage sont mis en place. Pourtant ils ne mènent pas à la même décision d'acceptation du risque. En effet, à la laverie/stockage, seuls des équipements ayant servi au niveau des blocs stériles, ou des cuves ayant contenu du produit liquide sont manipulés. Le risque de contamination de l'habillage est donc faible et jugé acceptable avec une tenue de classe C par jour. Au niveau des préparatoires, des poudres sont manipulées en quantité

importante, le risque de contamination de l'habillage par des poudres est plus important. Une tenue par jour suffisait avant, lorsqu'il n'y avait qu'une fabrication d'un seul produit par jour. Aujourd'hui, plusieurs fabrications peuvent être lancées en une journée dans un même préparatoire, le risque de contamination croisée par l'habillage n'est donc plus maîtrisé avec les moyens mis en place. Il a été décidé de changer de tenue entre chaque fabrication différente.

### **3.3. Conclusion**

Le site de Recipharm Monts produisait principalement des produits d'une même famille : anesthésiques locaux. Aujourd'hui, plusieurs autres produits sont fabriqués en routine sur le site et de nombreux projets sont en cours. Ces études ont permis de mettre en évidence l'importance de prendre en compte le risque de contamination croisée pour tous les nouveaux projets qui introduisent de nouveaux produits sur le site. On a pu le voir avec le vecteur « Habillage » au niveau des préparatoires.

Plus un site multiproduits manipule de produits différents, plus le risque de contamination croisée est difficile à maîtriser et plus le site doit déployer d'importants moyens de prévention.

## **4. Plan d'action**

### **4.1. Mise en place de CAPA (corrective action/preventive action)**

Suite à l'analyse de risque de chaque groupe de produit, des actions à mettre en place sont définies. Les CAPA sont des mesures d'amélioration prises pour éliminer les causes de non-conformité ou de situations indésirables. Dans cette démarche les CAPA mises en place sont des actions préventives car elles sont mises en place en réponse à la détection de potentielles sources de contamination croisée et non suite à des cas avérés de contamination croisée.

#### **4.1.1. Matériel / Equipements**

Les validations de nettoyages des équipements non dédiés (groupes 1 et 2) sont à revoir avec la prise en compte des PDE (cf. paragraphe 4.2).

#### **4.1.2. Locaux/ Environnement**

La validation du nettoyage physico-chimique des locaux est à réaliser avec la prise en compte des PDE (cf. paragraphe 4.2).

#### **4.1.3. Habillage**

##### **a) Prélèvement**

Des pratiques d'habillage permettant de limiter le risque de contamination croisée sont appliquées mais elles ne correspondent pas aux pratiques décrites dans la documentation. L'action requise est la mise à jour la documentation (instructions) avec les pratiques validées : changement de gants et de manchettes entre chaque matière première prélevée différente.

##### **b) Pesées**

La pratique d'habillage correspond à une tenue de classe C par jour. Le risque de contamination croisée étant aussi important qu'à l'étape de prélèvement, les mêmes pratiques sont adoptées : changement de gants et de manchettes entre chaque pesée de matière première. La documentation est également à mettre à jour.

##### **c) Préparation**

La pratique d'habillage correspond à une tenue de classe C par jour. Cette pratique n'est plus acceptable car plusieurs fabrications peuvent aujourd'hui être lancées dans la même

journée pour un même préparatoire. Le passage à une tenue de classe C par fabrication est adopté.

## **4.2. Prise en compte des PDE**

La détermination des PDE par des toxicologues relève de la responsabilité des clients, qui détiennent le dossier d'AMM des médicaments. Les PDE sont ensuite communiqués par chaque donneur d'ordre (client) à Recipharm Monts (site façonnier).

Les PDE sont pris en compte pour les validations de nettoyage des locaux et équipements/matériels communs (non dédiés). Tous les nettoyages déjà validés sur le site (hors le nettoyage des équipements dédiés à un produit) doivent être réévalués avec les PDE, afin de prendre en compte le risque toxique.

### **4.2.1. Validation de nettoyage des équipements**

Cela ne concerne que deux groupes de produits pour lesquels les équipements ne sont pas dédiés par produit. Les équipements sont partagés avec les produits de la même famille :

- Groupe 1 (Préparatoire 3 / Ligne 3) : Famille de produits « anesthésiques locaux sans adrénaline » avec une stérilisation terminale par autoclave.
- Groupe 2 (Préparatoire 4 / Ligne 4) : Famille de produits « anesthésiques locaux avec adrénaline » stérilisés par filtration suivie d'un remplissage aseptique.

Pour tous les autres produits fabriqués sur le site, les équipements sont dédiés.

Le nettoyage de ces équipements est réalisé par un NEP (Nettoyage en Place). Il s'agit d'un système automatique de nettoyage sans démontage. Le plus souvent, ce système est intégré lors de la conception des installations. En effet pour ces deux groupes de produits, les cuves utilisées sont fixes et directement reliées par des tuyaux à leur ligne de remplissage respective. Des programmes de cycle de nettoyage sont définis selon les besoins et validés.

Pour chaque validation de nettoyage, les PDE doivent être utilisés comme paramètre de choix du traceur et comme base pour le calcul de la limite d'acceptation.



### a) Choix du traceur

Pour les deux groupes, le traceur est défini selon différents critères : solubilité, nettoyabilité et toxicité (LD50). Les PDE, qui donnent une indication sur la toxicité à long terme doivent être utilisés à la place des LD50.

Pour les deux groupes, les PDE font ressortir le même principe actif que ceux qui avaient été déterminés pour la validation de nettoyage déjà en place. La seule action à réaliser consiste à mettre à jour la documentation de validation de nettoyage avec les PDE à la place des LD50.

### b) Calcul du critère d'acceptation

La démarche adoptée est la suivante :

Approche empirique	Approche toxicologique	Application
$\text{MACO} = \frac{\text{DTM} \times \text{Taille de lot}}{1000 \times \text{DJM}}$	$\text{MACO} = \frac{\text{PDE} \times \text{Taille de lot}}{\text{DJM}}$	Comparaison des 2 MACO → garder la plus restrictive

DTM : Dose Thérapeutique Minimale

DJM : Dose Journalière Maximale

En effet, l'utilisation des PDE n'a pas pour objectif d'augmenter les limites et par conséquent, de diminuer le niveau de qualité !

### Groupe 1

La MACO calculée à partir de la PDE est plus restrictive que la MACO historique. La nouvelle MACO est donc conservée comme nouveau critère d'acceptation. Les résultats des essais de la validation de nettoyage qui avait été réalisée sont comparés à ce nouveau critère d'acceptation. Dans ce cas, ils sont tous en dessous du nouveau critère d'acceptation. Malgré un nouveau critère d'acceptation plus restrictif, les résultats restent conformes, le nettoyage des équipements de ce groupe n'a pas besoin d'être revalidé. La documentation doit être mise à jour avec le nouveau critère d'acceptation.

## **Groupe 2**

Dans ce cas, la MACO nouvellement calculée est également plus restrictive que la MACO historique. Les résultats des essais lors de la validation de nettoyage sont supérieurs au nouveau critère d'acceptation. Une revalidation de nettoyage des équipements de ce groupe doit être menée afin d'atteindre le niveau de propreté exigé par cette nouvelle limite. Une réévaluation du cycle de NEP devra être envisagée afin d'obtenir un nettoyage plus efficace. Il est possible de jouer sur différents paramètres pour permettre une meilleure élimination des résidus tels que le temps, la pression voire ajouter des étapes ou démonter certaines pièces pour faciliter le nettoyage.

### **4.2.2. Validation de nettoyage des locaux**

Des matières premières et des produits transitent dans les locaux et peuvent être à l'origine de contaminations croisées. Les deux risques de contamination croisée : par un produit ou par une matière première sont à prendre en compte selon chaque zone. La validation du nettoyage physico-chimique des locaux permet de maîtriser ces risques.

Le nettoyage des locaux concerne les zones correspondant aux cinq étapes précédemment définies :

- La centrale de pesées : risque matières premières
- La salle de prélèvements : risque matières premières
- Les préparatoires : risque matières premières et produits
- Les blocs de répartition : risque produits
- La laverie/stockage : risque produits

Seuls les préparatoires nécessitent la prise en compte des deux risques. En effet, les matières premières entrent au préparatoire où elles sont transformées en produit.

#### **a) Risque matières premières**

Pour les trois types de locaux (centrale de pesées, salle de prélèvement et préparatoires), deux analyses de risques sont réalisées pour déterminer le « worst case » pour les principes actifs et pour les excipients, qui serviront de traceurs.

Les critères utilisés sont les suivants :

- La solubilité dans l'eau (solvant de nettoyage)
- La quantité maximale mise en œuvre

- La nature de la matière
- La nettoyabilité
- La toxicité (uniquement pour les principes actifs, en comparant les PDE)

#### **b) Risque produits**

Une analyse de risque commune aux trois types de locaux (préparatoires, blocs stériles et laverie/stockage) est réalisée pour déterminer le « worst case » produit qui servira de traceur.

Les critères (communs aux trois locaux) utilisés sont les suivants :

- La toxicité (PDE)
- La nettoyabilité
- La taille de lot maximale

#### **c) Critères d'acceptation**

Une fois que les traceurs sont identifiés, les critères d'acceptation sont déterminés. De même que pour les validations de nettoyage des équipements, les PDE doivent servir de base au calcul de la MACO applicable à la validation de nettoyage des locaux.

### **4.3. Maîtrise et suivi du risque**

Les moyens de prévention actuels ainsi que les nouveaux mis en place suite aux CAPA permettent de maîtriser le risque de contamination croisée à un temps T. Un rapport expliquant la démarche et les stratégies adoptées ainsi que l'ensemble des analyses de risque associées à leur flux a été rédigé.

Le risque de contamination croisée doit être suivi dans le temps et des évaluations régulières doivent être réalisées. Tout changement impactant les flux des produits/matières, les processus de fabrication, l'habillage, les procédés de nettoyage, les équipements, les locaux et l'environnement devra être évalué selon la démarche définie. L'analyse de risque de contamination croisée devra également être déroulée pour tout nouveau projet arrivant sur le site.

## Conclusion

La gestion du risque de contamination croisée en industrie pharmaceutique était déjà un sujet de préoccupation lors de l'apparition du premier texte régulant la fabrication des médicaments. Cependant, ces dernières années, ce sujet a pris de l'importance, notamment à cause des deux phénomènes suivants. D'une part, les médicaments qualifiés de hautement actifs, sont de plus en plus puissants, une quantité infime suffit à provoquer des effets en cas de contamination croisée. D'autre part, la mondialisation a eu un impact sur les chaînes d'approvisionnement des médicaments. Cette chaîne peut être aujourd'hui fractionnée entre plusieurs sites, plusieurs entreprises sur différents pays voire différents continents. Chaque étape peut avoir un intermédiaire différent, ce qui accroît le risque de contamination croisée et complique la maîtrise de la qualité globale du produit fini.

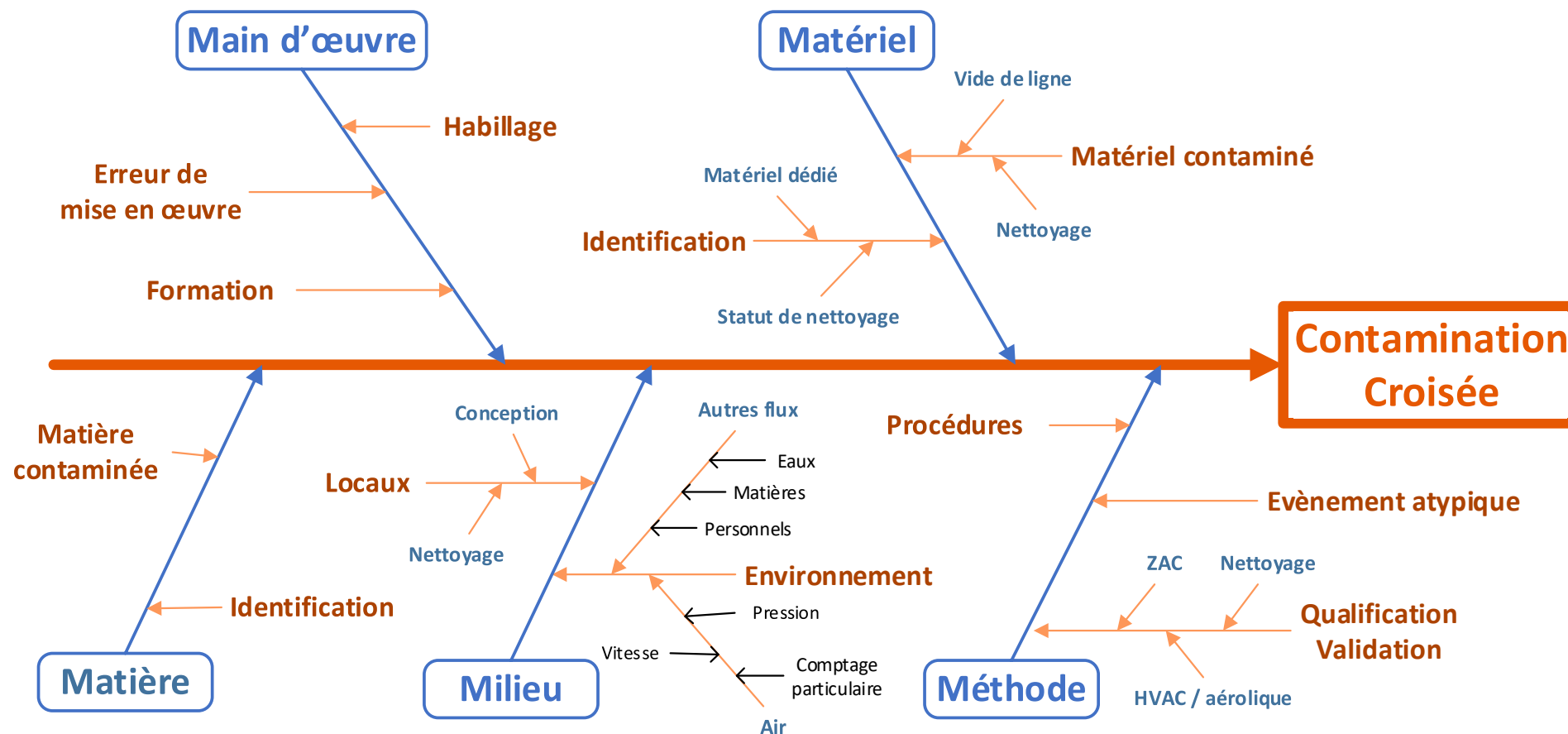
C'est pourquoi les autorités de santé veulent renforcer la maîtrise du risque de contamination croisée à travers de nouvelles réglementations : la mise à jour des chapitres 3 et 5 des BPF ainsi que la parution de la guideline de l'EMA. Ces nouvelles recommandations poussent les industries à avoir une bonne connaissance des produits qu'elles manipulent en les évaluant par analyses de risques avec la prise en compte de leur toxicité. La démarche se conclue par la mise en place de mesures techniques et organisationnelles adaptées pour prévenir le risque. Chaque industrie peut avoir son approche, tant que les choix sont justifiés de manière scientifique.

Ce rapport a présenté des moyens de prévention et un cas pratique mais il ne prétend pas être exhaustif quant aux différents moyens de prévention et approches possibles. Chaque industrie met en place des moyens adaptés à ses activités et selon son évaluation.

## Annexes

<u>Annexe 1 : Diagramme d'Ishikawa – Contamination croisée</u> .....	85
<u>Annexe 2 : Exemple d'injonction de l'ANSM</u> .....	86
<u>Annexes 3 : Exemples de F483 de la FDA</u> .....	87
<u>Annexes 4 : Documents relatifs au cas exceptionnel</u> .....	89
<u>Annexe 5 : Premier texte des cGMP américaines</u> .....	92
<u>Annexe 6 : Premier texte des BPF françaises</u> .....	95
<u>Annexe 7 : SIPOC du processus de gestion du risque de contamination croisée</u> .....	99
<u>Annexe 8 : Flux des matières/produits en production des Groupes 1 à 4</u> .....	100

## Annexe 1 : Diagramme d'Ishikawa – Contamination croisée



## **Annexe 2 : Exemple d'injonction de l'ANSM**



### **INJONCTION N° 16IPP052-INJ portant sur l'établissement pharmaceutique de la société « VALDEPHARM », situé à Val-de-Reuil (Eure), Parc Industriel d'Incarville**

**Prise en application des articles L. 5311-1, L. 5312-4-3, L. 5313-1 du code de la santé publique**

L'inspection de l'établissement situé à Val-de-Reuil (Eure), Parc Industriel d'Incarville, de la société « VALDEPHARM », réalisée du 18 au 22 avril 2016 par un inspecteur de l'ANSM a mis en évidence des non conformités et manquements importants, qui ont déjà été notifiés au pharmacien responsable dans une lettre préalable à injonction en date du 16 juin 2016.

A la suite de cette inspection et des réponses apportées par l'établissement, les non conformités et manquements suivants ont été relevés et n'ont pas été résolus de manière satisfaisante, s'agissant :

- d'insuffisances dans le processus d'évaluation et d'investigation des déviations ;
- des défaillances du contrôle visuel individuel des unités contenant des produits pour usage parentéral visant à détecter tout corps étranger ou tout autre défaut ;
- du risque de contamination microbienne lié à une insuffisance de précautions prises aux différents stades de la fabrication ;
- du risque de contaminations croisées et de dissémination de produits hautement actifs lié d'une part, à des mesures de confinement non satisfaisantes dans les locaux ainsi qu'à l'absence d'évaluation préalable des risques d'introduction de nouvelles substances actives et d'autre part, à des insuffisances dans la validation de nettoyage ;
- des déficiences dans le processus d'agrément et de suivi des fournisseurs et/ou des fabricants des substances actives et des articles de conditionnement primaire.

**Compte tenu de l'importance de ces non-conformités et manquements aux textes en vigueur, d'une part, et des réponses de la société « VALDEPHARM » en dates des 27 juin 2016 et 05 juillet 2016, d'autre part, l'ANSM enjoint la société « VALDEPHARM » :**

1/ concernant le processus d'évaluation et d'investigation des déviations :

1a/ de revoir, sous 2 mois, la méthodologie d'investigation des déviations,

1b/ de réévaluer, sous 4 mois, et en priorisant en fonction des principes de gestion du risque, toutes les déviations incluses dans le système qualité pharmaceutique et pouvant avoir un impact sur des produits encore présents sur le marché et mettre en place les actions correctives et préventives qui en résultent ;

2/ de revoir, sous 3 mois, les modalités de gestion du contrôle visuel individuel des flacons ;

3/ de mettre en place, sous 6 mois, des mesures techniques et une organisation appropriée pour prévenir et limiter les risques de contamination microbienne pendant la fabrication des produits ;

4/ de mettre en place, sous 6 mois, un processus de gestion du risque qualité pour évaluer et maîtriser le risque de contaminations croisées des produits fabriqués par des substances hautement actives et de revoir la méthodologie de validation de nettoyage ;

5/ de disposer, sous 9 mois, de cahiers des charges complets et de rapports d'audit avec les fabricants/fournisseurs de substances actives et des articles de conditionnement primaire pour lesquels l'établissement est certificateur des lots de produits finis, en priorisant le plan d'actions en fonction des principes de gestion du risque.

Fait à Saint-Denis le, **20 JUL. 2016**

Le Directeur Adjoint de l'Inspection

  
Jacques MORENAS



### **Annexe 3 : Exemples de F483 de la FDA**


#### **Annexe 3.1 : Exemple n°1 de F483**

Remarque : Les informations confidentielles sont grisées avant la publication des F483.

DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES FOOD AND DRUG ADMINISTRATION			
DISTRICT ADDRESS AND PHONE NUMBER 6th & Kipling St. (P.O. Box 25087) Denver, CO 80225-0087 (303) 236-3000 Fax: (303) 236-3100		DATE(S) OF INSPECTION 6/20/2016-6/29/2016*	
NAME AND TITLE OF INDIVIDUAL TO WHOM REPORT ISSUED Mr. William O. Richardson , CEO		FEI NUMBER 3011752429	
FIRM NAME Isomeric Pharmacy Solutions, LLC	STREET ADDRESS 2401 S. Foothill Drive, Suite D		
CITY, STATE, ZIP CODE, COUNTRY Salt Lake City, UT 84109-1479	TYPE ESTABLISHMENT INSPECTED 503B Outsourcing Facility		
<p>A) On 6/20/16, sterilized glassware stored on shelving in the (b) (4) Room was found with burnt, brown carbon-like staining/spotting. The glassware is used for processing testosterone prior to (b) (4) sterilization.</p> <p>B) On 6/20/16, a chemical-type, white staining was observed on the (b) (4) grates (directly in front of HEPA filters) (b) (4) of the ISO 5 laminar flow hoods in the (b) (4) Rooms.</p>			
<b>OBSERVATION 7</b> Separate or defined areas to prevent contamination or mix-ups are deficient regarding operations related to aseptic processing of drug products.  Specifically,  On 6/20/16, a (b) (4) cart was observed transporting processing components (e.g. (b) (4) between unclassified areas and the classified ISO 8 Prep Room. The cart was not cleaned and disinfected prior to entering the ISO 8 area. Additionally, this cart including wheels, are not incorporated in your environmental monitoring program (SOP 607-02), nor in your cleaning procedure (SOP 301-01).			
<b>OBSERVATION 8</b> Employees are not given training in the particular operations they perform as part of their function , current good manufacturing practices and written procedures required by current good manufacturing practice regulations.  Specifically,  There is no training matrix or curriculum established for employees performing sterile compounding operations, including pharmacists and cleanroom operators. Furthermore, your pharmacists are			
<b>SEE REVERSE OF THIS PAGE</b>	EMPLOYEE(S) SIGNATURE Zachery L Miller, Investigator Jamie L Dion, Investigator		DATE ISSUED 6/29/2016
	<input checked="" type="checkbox"/> Zachery L Miller Investigator Signed by: Zachery L Miller -S		
FORM FDA 483 (09/08) PREVIOUS EDITION OBSOLETE INSPECTIONAL OBSERVATIONS PAGE 9 OF 11 PAGES			



# Annexe 3.2 : Exemple n°2 de F483

DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES FOOD AND DRUG ADMINISTRATION			
DISTRICT OFFICE ADDRESS AND PHONE NUMBER FDA Florida District 555 Winderley Place, Suite 200 Maitland FL 32751 (407) 475-4700 Industry Information: www.fda.gov/oc/industry		DATE(S) OF INSPECTION 8/29-9/2/16 & 9/13/16	
NAME AND TITLE OF INDIVIDUAL TO WHOM REPORT IS ISSUED <b>TO:</b> Benjamin H. David, President & CEO		FEI NUMBER FEI: 3006228598	
FIRM NAME Wells Pharmacy Network, LLC	STREET ADDRESS 1210 SW 33rd Ave.		
CITY, STATE AND ZIP CODE Ocala, FL 34474	TYPE OF ESTABLISHMENT INSPECTED Producer of Sterile Drug Products		
<p>your aseptic processing environment.</p> <p><b>OBSERVATION 5</b> Hazardous and non-hazardous drugs were produced in the same area without providing adequate containment, segregation, and/or cleaning of work surfaces, utensils, and/or personnel to prevent cross-contamination.</p> <p>Specifically, your firm produces chemotherapy drugs, non-hazardous drugs and hazardous drug products in (b) (4) Clean Room on the same day without evidence to show adequate controls and cleaning were followed between batches to prevent cross contamination. This practice is evident by the following example:</p> <p>On 7/7/16, your firm produced:            Progesterone in Sesame Oil 150mg/mL inj. (Qty.: (b) (4) lot # 07072016@7 (hazardous drug)            Trimix 30mg/4mg/40mcg inj. (Qty.: (b) (4) lot # 07072016@111 (non-hazardous drug)            Mitomycin, lyophilized 40 mg inj. (Qty.: (b) (4) lot # 07072016@94 (chemotherapy drug)            Alprostadil 10mcg/mL inj. (Qty.: (b) (4) lot # 07072016@112 (non-hazardous drug)</p> <p><b>OBSERVATION 6</b> On 07/12/16, dead insects and fungal growth were found in the ISO 7 annex room during cleaning. This area had been previously cleaned on 07/11/16. The corrections taken by your firm to address this finding did not include an evaluation of your pest control and disinfection programs.</p>			
SEE REVERSE OF THIS PAGE	EMPLOYEE(S) SIGNATURE 	EMPLOYEE(S) NAME AND TITLE (Print or Type) Jessica L. Pressley, Drug Investigator Meredith M. Cobb, Consumer Safety Officer	DATE ISSUED 09/13/2016

## **Annexe 4 : Documents relatifs au cas exceptionnel**

### **Annexe 4.1 : Point d'information de l'ANSM**



#### **L'ANSM a suspendu l'activité du laboratoire CATALENT France Beinheim par mesure de précaution - Point d'information**

18/11/2015



Mise à jour : 29/04/16

\* Décision du 28/04/2016 - Levée de suspension de l'établissement Catalent France Beinheim SA . (29/04/2016)   
(1280 ko)

L'ANSM a été informée de pratiques pouvant conduire à un défaut qualité sur le site de production du laboratoire CATALENT à Beinheim (Bas-Rhin) qui fabrique des médicaments sous forme de capsules molles. L'ANSM a réalisé les 12 et 13 novembre 2015 une inspection sur le site pour évaluer les conditions de fabrication vis-à-vis de tout risque de défaut qualité lié à cette information. Par mesure de précaution, l'ANSM a suspendu le **13 novembre 2015** l'activité et fait procéder au rappel de lots de médicaments susceptibles, après analyse, d'être concernés par un défaut qualité.

Le laboratoire Catalent, situé à Beinheim, est un façonnier qui fabrique des médicaments, notamment des capsules molles, pour une vingtaine d'établissements pharmaceutiques qui assurent eux-mêmes ou sous-traitent leur conditionnement.

Le contrôle qualité de Catalent a constaté à plusieurs reprises que quelques capsules molles (1 à 2 unités) de médicaments se sont retrouvées mélangées avec d'autres médicaments également fabriqués sur le site.

L'Agence a déclenché, une inspection sur le site de l'entreprise Catalent à Beinheim (Bas-Rhin) les 12 et 13 novembre 2015, pour évaluer les conditions de fabrication vis-à-vis de tout risque de défaut qualité en rapport avec ces interventions de capsules.

A la suite d'une malveillance interne présumée, à titre de précaution, l'ANSM a suspendu le 13 novembre 2015, par décision de police sanitaire, l'activité du site de Catalent et fait procéder, après analyse, au rappel de lots des médicaments, susceptibles d'être concernés.

Depuis cette date, en plus des très nombreux échanges tenus depuis le 13 novembre 2015 avec le laboratoire Catalent et ses donneurs d'ordre, deux nouvelles inspections ont été réalisées en janvier et mars 2016. Elles ont eu pour but d'évaluer la mise en œuvre des mesures correctives et préventives demandées par l'ANSM ou proposées par le laboratoire Catalent et ses donneurs d'ordre suite aux inspections de novembre 2015, janvier et mars 2016.

A l'issue de ce processus, l'ANSM a levé le 28 avril 2016 la décision de police sanitaire du 13 novembre 2015 permettant ainsi au laboratoire de reprendre ses activités, au regard des engagements du pharmacien-responsable de cette entreprise. En plus de cette mesure, des courriers ont été adressés à Catalent et à ses donneurs d'ordre pour leur rappeler qu'ils étaient responsables de la qualité des médicaments fabriqués sur ce site.

→ <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/L-ANSM-a-suspendu-l-activite-du-laboratoire-CATALENT-France-Beinheim-par-mesure-de-precaution-Point-d-information>

## Annexe 4.2 : Rappel de lot



### Curacne 5 mg, 10 mg, 20 mg capsule molle - Pierre Fabre Dermatologie - Rappel de lots

20/11/2015



MED15 /A031 /B022

Le laboratoire PIERRE FABRE DERMATOLOGIE procède en accord avec l'ANSM et par mesure de précaution, au rappel des lots suivants des spécialités CURACNE 5 mg, 10 mg, 20 mg et 40 mg capsules molles (boîte de 30 unités) :

CURACNE 5 mg capsule molle / CIP 34009 3581256 8 :

- Lot HR066265 (péremption 06/2018)
- Lot HR066370 (péremption 06/2018)

CURACNE 10 mg capsule molle / CIP 34009 3581316 9 :

- Lot HR066438 (péremption 07/2018)
- Lot HR066372 (péremption 06/2018)

CURACNE 20 mg capsule molle / CIP 34009 3581368 8 :

- Lot HR066260 (péremption 05/2018)
- Lot HR066261 (péremption 05/2018)
- Lot HR066366 (péremption 05/2018)
- Lot HR066373 (péremption 06/2018)
- Lot HR066460 (péremption 07/2018)
- Lot HR066491 (péremption 06/2018)

CURACNE 40 mg capsule molle / CIP 34009 3676034 9 :

- Lot HR066379 (péremption 07/2018)

Ce rappel fait suite à la mise en évidence de manquements graves à la réglementation survenus dans un établissement de fabrication pharmaceutique sous-traitant, avec possibilité d'intervention de capsules molles entre produits différents; ces interventions sont évaluées à ce jour comme ponctuelles.

Lire aussi

- L'ANSM a suspendu l'activité du laboratoire CATALENT France Beinheim par mesure de précaution - Point d'information

Niveau de rappel :

Circuit de distribution pharmaceutique, Officines et établissements de santé

Pour les questions scientifiques ou médicales, composez le numéro de téléphone de l'information médicale du laboratoire : 0800 326 326

→ <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Retraits-de-lots-et-de-produits/Curacne-5-mg-10-mg-20-mg-capsule-molle-Pierre-Fabre-Dermatologie-Rappel-de-lots>



## Annexe 4.3 : Lettre d'information d'un laboratoire



Corbigny, le 27 juin 2016

Objet : Reprise d'une distribution contingentée de la spécialité A313 50 000 U.I., capsule molle

Madame, Monsieur, et cher Confrère,

Pharma développement vous informe de la reprise de distribution de sa spécialité :

**A313 50 000 U.I., capsule molle,**  
Boite de 30 capsules  
Code 3 400 9 300 006 4 9

Après une période d'indisponibilité de plusieurs mois de cette spécialité, et au regard des perspectives ultérieures d'approvisionnement, cette reprise de distribution s'effectuera dans un premier temps de façon contingentée par le biais de dotations attribuées aux grossistes.

Pharma développement vous invite à contacter vos grossistes à compter du lundi 27 juin pour toute commande.

Nous ne manquerons pas de vous tenir informés de la date de remise à disposition normale de cette spécialité.

Nous vous remercions de votre compréhension, et vous prions de croire, Madame, Monsieur et cher Confrère, en notre entière considération.

Sylvia Millot  
Pharmacien Responsable

Siège Social et Administratif :  
Site industriel de Corbigny  
Chemin de Marcy 58800 CORBIGNY  
Tél. : 03 86 20 21 64 - Fax : 03 86 20 21 69 - Email : [contact@pharmadeveloppement.com](mailto:contact@pharmadeveloppement.com)

S.A.S au capital de 120.000 € • R.C.S. Nevers B 352 563 084 • SIRET 352 563 084 00040 • APE 2120 Z • N° TVA intracommunautaire : FR03352563084

→ <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Ruptures-de-stock-des-medicaments/A-313-50-000UI-capsule-molle-Risque-de-rupture-de-stock>

## Annexe 5 : Premier texte des cGMP américaines

Thursday, June 20, 1963

FEDERAL REGISTER

6385

### Subpart B—Drugs Exempted From Prescription-Dispensing Requirements

#### § 130.101 Prescription-exemption procedure.

(a) *Duration of prescription requirement.* Any drug limited to prescription use under section 503(b)(1)(C) of the act remains so limited until it is exempted as provided in paragraph (b) of this section.

(b) *Prescription-exemption procedure for drugs limited by a new-drug application.* Any drug limited to prescription use under section 503(b)(1)(C) of the act shall be exempted from prescription-dispensing requirements when the Commissioner finds such requirements are not necessary for the protection of the public health by reason of the drug's toxicity or other potentiality for harmful effect, or the method of its use, or the collateral measures necessary to its use, and he finds that the drug is safe and effective for use in self-medication as directed in proposed labeling. A proposal to exempt a drug from the prescription-dispensing requirements of section 503(b)(1)(C) of the act may be initiated by the Commissioner or by any interested person. Any interested person may file a petition seeking such exemption, stating reasonable grounds therefor, which petition may be in the form of a supplement to an approved new-drug application. Upon receipt of such a petition, or on his own initiative at any time, the Commissioner will publish a notice of proposed rule making and invite written comments. After consideration of all available data, including any comments submitted, the Commissioner may issue a regulation granting or refusing the exemption, effective on a date specified therein. Whenever the Commissioner concludes, either at the time of publication of the notice of proposed rule making or after considering the written comments submitted, that granting or refusing the exemption requires a more thorough development of the facts than is possible in a written presentation, he may call a public hearing for that purpose. The notice of such hearing shall specify the questions to be considered. As soon as practicable after completion of the hearing, the final regulation granting or refusing the exemption shall be issued, effective on a date specified therein. If the Commissioner, for good cause finds (and incorporates the finding and a brief statement of the reasons therefor in a regulation) that notice and public procedure thereon are impracticable, unnecessary, or contrary to the public interest, he may issue the final regulation forthwith.

(c) *New-drug status of drugs exempted from the prescription requirement.* A drug exempted from the prescription requirement under the provisions of paragraph (b) of this section is a "new drug" within the meaning of section 201(p) of the act until it has been used to a material extent and for a material time under such conditions.

(d) *Prescription legend not allowed on exempted drugs.* The use of the prescription caution statement quoted in

section 503(b)(4) of the act, in the labeling of a drug exempted under the provisions of this section, constitutes misbranding. Any other statement or suggestion in the labeling of a drug exempted under this section, that such drug is limited to prescription use, may constitute misbranding.

#### § 130.102 Exemption for certain drugs limited by new-drug applications to prescription sale.

[No changes were made in this section]

Dated: June 12, 1963.

GEORGE P. LARRICK,  
Commissioner of Food and Drugs.

[F.R. Doc. 63-6337; Filed, June 19, 1963;  
8:45 a.m.]

### PART 133—DRUGS; CURRENT GOOD MANUFACTURING PRACTICE IN MANUFACTURE, PROCESSING, PACKING, OR HOLDING

In the FEDERAL REGISTER of February 14, 1963 (28 F.R. 1459), proposed regulations to establish criteria for current good manufacturing practice in the processing, packing, and holding of drugs were published. Extensive comments were received, and on the basis of these comments and other relevant information, the Commissioner of Food and Drugs has determined that the following regulations should issue. Therefore, pursuant to the provisions of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (secs. 501 (a)(2)(B), 701(a); 52 Stat. 1050 as amended 76 Stat. 780, 781; 1055; 21 U.S.C.A. 351(a)(2)(B), 371(a)), and the authority delegated to him by the Secretary of Health, Education, and Welfare (25 F.R. 8625): *It is ordered*, That these regulations be adopted as set forth below:

#### DEFINITIONS

Sec.	133.1	Definitions.
FINISHED PHARMACEUTICALS; MANUFACTURING PRACTICE		
133.2	Current good manufacturing practice.	
133.3	Buildings.	
133.4	Equipment.	
133.5	Personnel.	
133.6	Components.	
133.7	Master formula and batch-production records.	
133.8	Production and control procedures.	
133.9	Product containers.	
133.10	Packaging and labeling.	
133.11	Laboratory controls.	
133.12	Distribution records.	
133.13	Stability.	
133.14	Complaint files.	

AUTHORITY: §§ 133.1 to 133.14 issued under secs. 501, 701; 52 Stat. 1050 as amended 76 Stat. 780, 781; 1055; 21 U.S.C.A. 351, 371.

#### DEFINITIONS

##### § 133.1 Definitions.

(a) As used in this Part 133, "act" means the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act, sections 201-902, 52 Stat. 1052 (21 U.S.C. 321-392), with all amendments thereto.

(b) The definitions and interpretations contained in section 201 of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act shall be

applicable to such terms when used in the regulations in this Part 133.

#### FINISHED PHARMACEUTICALS; MANUFACTURING PRACTICE

##### § 133.2 Current good manufacturing practice.

The criteria in §§ 133.3-133.13, inclusive, shall apply in determining whether the methods used in, or the facilities or controls used for, the manufacture, processing, packing, or holding of a drug conform to or are operated or administered in conformity with current good manufacturing practice to assure that a drug meets the requirements of the act as to safety, and has the identity and strength, and meets the quality and purity characteristics, which it purports or is represented to possess, as required by section 501(a)(2)(B) of the act. The regulations in this Part 133 permit the use of precision automatic mechanical or electronic equipment in the production of drugs when adequate inspection and checking procedures are used to assure proper performance.

##### § 133.3 Buildings.

Buildings in which drugs are manufactured, processed, packaged, labeled, or held shall be maintained in a clean and orderly manner and shall be of suitable size, construction, and location in relation to surroundings to facilitate maintenance and operation for their intended purpose. The buildings shall:

(a) Provide adequate space for the orderly placement of equipment and materials used in any of the following operations for which it is employed, to minimize any risk of mix-ups between different drugs, their components, packaging, or labeling:

(1) The receipt, sampling, and storage of components.

(2) Any manufacturing and processing operations performed on the drug.

(3) Any packaging and labeling operations.

(4) Storage of containers, packaging materials, labeling, and finished products.

(5) Control and production-laboratory operations.

(b) Provide adequate lighting and ventilation, and when necessary for the intended production or control purposes, adequate screening, filtering, dust, humidity, temperature, and bacteriological controls, as for example, to prevent contamination of products by extraneous adulterants; to prevent the dissemination of micro-organisms from one area to another; to facilitate the sterilization of special work areas, such as those used for production of parenteral preparations; to provide suitable housing for any animals; and to avoid other conditions unfavorable to the safety and integrity of the product.

(c) Provide for adequate washing, cleaning, toilet, and locker facilities.

##### § 133.4 Equipment.

Equipment used for the manufacture, processing, packaging, labeling, holding, or control of drugs shall be maintained in a clean and orderly manner and shall be of suitable design, size, construction,



## RULES AND REGULATIONS

and location in relation to surroundings to facilitate maintenance and operation for its intended purpose. The equipment shall:

(a) Be so constructed that any surfaces that come into contact with drugs are suitable, in that they are not reactive, additive, or absorptive to an extent that significantly affects the identity, strength, quality, or purity of the drug or its components.

(b) Be so constructed that any substances required for the operation of the equipment, such as lubricants or coolants, may be employed without hazard of becoming additive to drug products.

(c) Be constructed to facilitate adjustment, cleaning, and maintenance as necessary to assure the reliability of control procedures, to assure uniformity of production, and to assure the exclusion from drugs of contaminants, including those from previous and current manufacturing operations.

(d) Be of suitable size and accuracy for use in any intended measuring, mixing, or weighing operations.

#### § 133.5 Personnel.

The key personnel involved in the manufacture and control of the drug shall have a background of appropriate education or appropriate experience or combination thereof for assuming responsibility to assure that the drug has the safety, identity, strength, quality, and purity that it purports to possess.

#### § 133.6 Components.

Components used in the manufacture and processing of drugs, regardless of whether they appear in the finished product, shall be identified, stored, examined, tested, inventoried, handled, and otherwise controlled in a manner to assure that they conform to appropriate standards of identity, strength, quality, and purity, and are free of contaminants at time of use, and to provide that appropriate records are maintained of their origin, receipt, examination, testing, disposition, and use in drug manufacture or processing.

#### § 133.7 Master-formula and batch-production records.

(a) For each drug product, master-formula records shall be prepared, endorsed, and dated by a competent and responsible individual and shall be independently checked, reconciled, endorsed, and dated by a second competent and responsible individual. The record shall include:

(1) The name of the product, a description of its dosage form, and a specimen or copy of the label and each other portion of the labeling contained in a retail package of the drug.

(2) The weight or measure of each ingredient per dosage unit or per unit of weight or measure of the finished drug, and a statement of the total weight or measure of any dosage unit.

(3) A complete batch formula for each batch size to be produced from the master-formula record, including a complete list of ingredients designated by names or codes sufficiently specific to indicate any special quality characteris-

tic; an accurate statement of the weight or measure of each ingredient, regardless of whether it appears in the finished product, except that reasonable variations may be permitted in the amount of components necessary in the preparation in dosage form, provided that the variations are stated in the master formula; an appropriate statement concerning any calculated excess of an ingredient; appropriate statements of theoretical weight or measure at various stages of processing; and a statement of the theoretical yield.

(4) A description of the containers, closures, packaging, and finishing materials.

(5) Manufacturing and control instructions, procedures, specifications, special notations, and precautions to be followed.

(b) A separate batch-production and control record shall be prepared for each batch of drug produced and shall be retained for at least 2 years after distribution has been completed. The batch-production and control record shall include:

(1) An accurate reproduction of the appropriate master-formula record, checked and endorsed by a competent, responsible individual.

(2) Records of each step in the manufacturing, processing, packaging, labeling, and controlling of the batch, including dates, specific identification of each batch of components used, weights or measures of components and products in course of processing, in-process and laboratory-control results, and the endorsements of the individual actively performing or the individual actively supervising or checking each step in the operation.

(3) A batch number that permits determination of all laboratory-control procedures and results on the batch and all lot or control numbers appearing on the labels of drugs from the batch.

#### § 133.8 Production and control procedures.

Production and control procedures shall include all reasonable precautions, including the following, to assure that the drugs produced have the identity, strength, quality, and purity they purport to possess.

(a) Each critical step in the process, such as the selection, weighing, and measuring of components; the addition of active ingredients during the process; weighing and measuring during various stages of the processing; and the determination of the finished yield shall be performed by a competent, responsible individual and checked by a second competent, responsible individual, or if such steps in the processing are controlled by precision automatic mechanical or electronic equipment their proper performance is adequately checked by one or more competent, responsible individuals.

(b) All containers and equipment used in producing a batch of drugs shall be clearly labeled at all times to identify fully and accurately their contents, the stage of processing, and the batch, and shall be stored and handled in a man-

ner adequate to prevent mixups with other drugs.

(c) Equipment, utensils, and containers shall be thoroughly cleaned and previous identification removed between batches and in continuous batch operations at suitable intervals, to prevent contamination and mixups.

(d) Appropriate procedures to minimize the hazard of contamination with micro-organisms in the production of parenteral drugs, ophthalmic solutions, and any other drugs purporting to be sterile.

(e) To assure the uniformity and integrity of products, there shall be adequate in-process controls, such as checking the weights and disintegration time of tablets, checking fill of liquids, and checking the adequacy of mixing, the homogeneity of suspensions, and the clarity of solutions.

(f) Competent and responsible personnel shall check actual against theoretical yield of a batch of drug, and in the event of any significant unexplained discrepancies, key personnel shall prevent distribution of the batch in question and other associated batches of drugs that may have been involved in a mixup with it.

#### § 133.9 Product containers.

Suitable specifications, test methods, cleaning procedures, and, when indicated, sterilization procedures shall be used to assure that containers, closures, and other component parts of drug packages are suitable for their intended use, in that they are not reactive, additive, or absorptive to an extent that significantly affects the identity, strength, quality, or purity of the drug, and furnish adequate protection against its deterioration or contamination.

#### § 133.10 Packaging and labeling.

Packaging and labeling operations shall be adequately controlled to assure that only those drugs that have met the specifications established in the master-formula records shall be distributed; to prevent mixups between drugs during the packaging and labeling operations; to assure that correct labeling is employed for the drug; and to identify finished products with lot or control numbers that permit determination of the history of the manufacture and control of the batch of drug. Packaging and labeling operations shall:

(a) Be performed with adequate physical segregation of such operations from operations on any other drugs to avoid mixups.

(b) Provide that each type of labeling used shall be stored in a manner that avoids mixups between labelings and shall be carefully checked for identity and conformity to the labeling specified in the batch-production records.

(c) Provide adequate control of the quantities of labeling issued for use with the drug. (Competent, responsible personnel shall reconcile any discrepancy between the quantity of drug finished and the quantity of labeling issued. In the event of any significant unexplained discrepancy, key personnel shall prevent distribution of the batch in question and



other associated batches of drugs that may have been involved in a mixup.)

(d) Provide for an inspection of the facilities to be used prior to labeling a drug to assure that all the previously used labeling and other drugs have been removed.

(e) Provide for adequate examination or laboratory testing of adequately representative samples of finished products after packaging and labeling to safeguard against any error in the finishing operations, and to prevent distribution of any batch until all specified tests have been met.

#### § 133.11 Laboratory controls.

Laboratory controls shall include the establishment of adequate specifications and test procedures to assure that components, drug preparations in the course of processing, and finished products conform to appropriate standards of identity, strength, quality, and purity. Laboratory controls shall include:

(a) The establishment of master records containing appropriate specifications for each component used in drug production and a description of the test procedures used to check them, including provision for testing adequately representative samples. Such records shall also provide for appropriate retesting of materials subject to deterioration.

(b) The establishment of appropriate specifications, when needed, for drug preparations in the course of processing, and a description of the test procedures to check them, including provision for testing adequately representative samples.

(c) The establishment of appropriate finished-product specifications and a description of laboratory test procedures to check them, including provision for testing adequately representative samples.

(d) Adequate provision for checking the identity and strength for all active ingredients of drugs, for assuring the sterility of articles purporting to be sterile, and the freedom from pyrogens of articles that should be tested for freedom from pyrogens.

(e) Adequate provision to check the reliability, accuracy, and precision of any laboratory test procedures used.

(f) A reserve sample of at least twice the quantity of drug required to conduct all the tests performed on the batch of drug shall be retained at least 2 years after distribution has been completed.

(g) Provision for complete records of all data concerning laboratory tests performed, including the dates and endorsements of individuals making the tests, and provision for specifically relating the tests to each batch of drug to which they apply. Such records shall be retained for at least 2 years after distribution has been completed.

#### § 133.12 Distribution records.

Complete records shall be maintained of the distribution of each batch of drug in a manner that will facilitate its recall if necessary. Such records shall be retained for at least 2 years after distribution has been completed, and shall include the name and address of the consignee, the date and quantity shipped, and the lot or control numbers identifying the batch of drug.

#### § 133.13 Stability.

Adequate provision shall be made for testing the stability of components, drug preparations in the course of processing, when needed, and finished drugs. Such stability tests shall:

(a) Make adequate provision for determining the reliability and specificity of stability test methods employed.

(b) Make adequate provision to determine the stability of products in the

containers in which they are marketed to assure, among other things, that the container is suitable, in that it is not reactive, additive, or adsorptive to an extent that significantly affects the identity, strength, quality, or purity of the drug.

(c) Provide for stability studies of any solutions prepared as directed in the drug labeling at time of dispensing.

(d) Provide for suitable expiration dates to appear in the labeling of the drug when needed to assure that the drug meets appropriate standards of identity, strength, quality, and purity at time of use.

#### § 133.14 Complaint files.

Records shall be maintained of all written or verbal complaints for each product. Complaints shall be evaluated by competent and responsible personnel and, where indicated, appropriate action taken. The record shall indicate the evaluation and action.

Effective date: This order shall become effective on date of publication.

(Secs. 501, 701, 52 Stat. 1050 as amended 76 Stat. 780, 781; 1055 21 U.S.C.A. 351, 371)

It is recognized that some modification of these regulations is indicated in connection with their application to the manufacture of chemicals and other raw materials used as components of finished drugs and in connection with their application to the production of such drugs as medicated feeds for administration to animals, in which current practice involves less rigid conditions. Proposed regulations dealing with these areas will be published at a later date.

Dated: June 12, 1963.

GEO. P. LARRICK,  
Commissioner of Food and Drugs.

[F.R. Doc. 63-6336; Filed, June 19, 1963;  
8:45 a.m.]

**DIRECTIVE DE LA COMMISSION**

du 13 juin 1991

**établissant les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication pour les médicaments à usage humain**

(91/356/CEE)

LA COMMISSION DES COMMUNAUTÉS EUROPÉENNES,

vu le traité instituant la Communauté économique européenne,

vu la directive 75/319/CEE du Conseil, du 20 mai 1975, concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives aux spécialités pharmaceutiques <sup>(1)</sup>, modifiée en dernier lieu par la directive 89/381/CEE <sup>(2)</sup>, et notamment son article 19 *bis*;

considérant que tous les médicaments à usage humain fabriqués ou importés dans la Communauté, y compris les médicaments destinés à être exportés, doivent être fabriqués dans le respect des principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication;

considérant que, conformément aux législations nationales, les États membres peuvent exiger le respect de ces principes de bonnes pratiques de fabrication au cours de la fabrication des médicaments destinés à des essais cliniques;

considérant que les lignes directrices détaillées visées à l'article 19 *bis* de la directive 75/319/CEE ont été publiées par la Commission en consultation avec les services d'inspection pharmaceutique des États membres sous forme d'un *Guide de bonnes pratiques de fabrication des médicaments*;

considérant qu'il convient que tout titulaire d'une autorisation de fabrication assure une bonne gestion de la qualité de ses fabrications et que cela implique qu'il mette en œuvre un système d'assurance de la qualité pharmaceutique;

considérant que les agents des autorités compétentes doivent faire rapport sur le respect des bonnes pratiques de fabrication et que ces rapports doivent être communiqués sur demande motivée aux autorités compétentes d'un autre État membre;

considérant que les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication doivent porter principalement sur le personnel, les locaux et le matériel, les documents, la production, le contrôle de la qualité, les réclamations et les rappels, ainsi que sur l'auto-inspection;

considérant que les principes et lignes directrices prévus par la présente directive sont conformes à l'avis du comité

pour l'adaptation au progrès technique des directives visant à l'élimination des entraves techniques aux échanges dans le secteur des médicaments, institué par l'article 2 *ter* de la directive 75/318/CEE du Conseil, du 20 mai 1975, relative au rapprochement des législations des États membres concernant les normes et protocoles analytiques, toxico-pharmacologiques et cliniques en matière d'essais de médicaments <sup>(3)</sup>, modifiée en dernier lieu par la directive 89/341/CEE <sup>(4)</sup>,

A ARRÊTÉ LA PRÉSENTE DIRECTIVE :

**CHAPITRE PREMIER**

**DISPOSITIONS GÉNÉRALES**

*Article premier*

La présente directive établit les principes et lignes directrices des bonnes pratiques de fabrication des médicaments à usage humain pour la fabrication desquels l'autorisation visée à l'article 16 de la directive 75/319/CEE est requise.

*Article 2*

Aux fins de la présente directive, la définition du médicament fixée à l'article 1<sup>er</sup> point 2 de la directive 65/65/CEE du Conseil <sup>(5)</sup> est applicable.

En outre on entend par :

- « fabricant » : tout titulaire de l'autorisation visée à l'article 16 de la directive 75/319/CEE,
- « personne qualifiée » : la personne visée à l'article 21 de la directive 75/319/CEE,
- « assurance de la qualité pharmaceutique » : l'ensemble des mesures prises pour s'assurer que les médicaments aient la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés,
- « bonnes pratiques de fabrication » : l'élément de l'assurance de la qualité qui garantit que les médicaments sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente et selon les normes de qualité adaptées à leur emploi.

<sup>(1)</sup> JO n° L 147 du 9. 6. 1975, p. 13.

<sup>(2)</sup> JO n° L 181 du 28. 6. 1989, p. 44.

<sup>(3)</sup> JO n° L 147 du 9. 6. 1975, p. 1.

<sup>(4)</sup> JO n° L 142 du 25. 5. 1989, p. 11.

<sup>(5)</sup> JO n° 22 du 9. 2. 1965, p. 369/65.



**Article 3**

Les États membres s'assurent, par des inspections répétées telles que visées à l'article 26 de la directive 75/319/CEE, que les fabricants respectent les principes et lignes directrices des bonnes pratiques de fabrication établis par la présente directive.

Pour l'interprétation de ces principes et lignes directrices, les fabricants et les agents des autorités compétentes se réfèrent aux lignes directrices détaillées visées à l'article 19 bis de la directive 75/319/CEE. Ces lignes directrices détaillées sont publiées par la Commission dans le *Guide de bonnes pratiques de fabrication des médicaments* et ses annexes (Office des publications officielles des Communautés européennes, *Réglementation des médicaments dans la Communauté européenne*, volume IV).

**Article 4**

Les fabricants veillent à ce que toutes les opérations de fabrication des médicaments soient menées dans le respect des bonnes pratiques de fabrication et en conformité avec leur autorisation de fabrication.

Lorsque des médicaments sont importés de pays tiers, les importateurs s'assurent qu'ils ont été fabriqués par des fabricants dûment autorisés et soumis à des normes de bonnes pratiques de fabrication au moins équivalentes à celles que prévoit la Communauté.

**Article 5**

Les fabricants veillent à ce que toutes les opérations de fabrication des médicaments faisant l'objet d'une autorisation de mise sur le marché soient menées dans le respect des données du dossier d'autorisation tel qu'il a été accepté par les autorités compétentes.

Les fabricants sont tenus de réévaluer régulièrement leurs méthodes de fabrication en fonction des progrès scientifiques et techniques ; lorsqu'une modification du dossier d'autorisation de mise sur le marché s'avère nécessaire, le projet de modification est soumis aux autorités compétentes.

**CHAPITRE II****PRINCIPES ET LIGNES DIRECTRICES DE BONNES PRATIQUES DE FABRICATION****Article 6****Gestion de la qualité**

Tout fabricant doit instaurer et mettre en application un système efficace d'assurance de la qualité pharmaceutique, impliquant une participation active des responsables et du personnel des divers services.

**Article 7****Personnel**

1. Tout fabricant doit disposer sur chaque site de fabrication d'un personnel en nombre suffisant et possédant les compétences et les qualifications requises pour satisfaire à l'objectif d'assurance de la qualité pharmaceutique.

2. Les obligations des membres du personnel occupant des postes d'encadrement, y compris de la ou des personne(s) qualifiée(s), responsables de la mise en œuvre des bonnes pratiques de fabrication doivent être détaillées dans des fiches de fonction. Les relations hiérarchiques de ces personnes doivent être décrites dans un organigramme. L'organigramme et les fiches de fonction doivent avoir été approuvées selon les procédures internes du fabricant.

3. Le personnel visé au paragraphe 2 doit être investi de l'autorité nécessaire pour exercer correctement ses responsabilités.

4. Le personnel doit recevoir, initialement puis de façon répétée, une formation comprenant les aspects théoriques et pratiques du concept d'assurance de la qualité et de bonnes pratiques de fabrication.

5. Des programmes d'hygiène adaptés aux activités doivent être établis et observés. Ils comportent des procédures relatives à la santé, à l'hygiène et à l'habillement du personnel.

**Article 8****Locaux et matériel**

1. Les locaux et le matériel doivent être situés, conçus, construits, adaptés et entretenus de façon à convenir aux opérations à effectuer.

2. Leur agencement, leur conception et leur utilisation doivent tendre à minimiser le risque d'erreur et à permettre un nettoyage et un entretien efficaces en vue d'éviter les contaminations, dont les contaminations croisées et, de façon générale, toute atteinte à la qualité des produits.

3. Les locaux et le matériel destinés à des opérations essentielles pour la qualité des produits doivent avoir fait l'objet d'une qualification correcte.

**Article 9****Documentation**

1. Tout fabricant doit disposer d'un système de documentation comportant les spécifications, les formules de fabrication, les instructions de fabrication et de conditionnement, les procédures et les relevés, comptes rendus et enregistrements couvrant les différentes opérations de fabrication qu'il effectue. Les documents doivent être clairs, exempts d'erreurs et tenus à jour. Le fabricant doit

disposer de documents préétablis relatifs aux opérations et aux conditions générales de fabrication et de documents particuliers à la fabrication de chaque lot. Cet ensemble de documents doit permettre de retracer l'historique de chaque lot fabriqué. Les documents relatifs à un lot doivent être conservés au moins un an après la date de péremption du lot concerné et au moins cinq ans après l'attestation visée à l'article 22 point 2 de la directive 75/319/CEE.

2. Lorsque l'usage de documents écrits est remplacé par des systèmes de traitement électronique, photographique ou autre, le fabricant doit avoir validé le système adopté en prouvant que les données pourront être correctement conservées pendant la période envisagée. Les données conservées de cette façon doivent pouvoir être facilement restituées de façon lisible. Les données conservées par des systèmes informatiques doivent être protégées contre toute perte ou altération de données, par exemple par duplication ou transfert sur un autre support.

#### Article 10

##### Production

Les différentes étapes de production doivent être effectuées selon les instructions et procédures préétablies et dans le respect des bonnes pratiques de fabrication. Des moyens suffisants et adaptés doivent être disponibles pour effectuer les contrôles en cours de fabrication.

Des mesures à caractère technique ou organisationnel doivent être prises pour éviter les contaminations croisées et les substitutions.

Toute fabrication nouvelle ou modification importante d'un procédé de fabrication doit avoir été validée. Les phases critiques des procédés de fabrication doivent être périodiquement revalidées.

#### Article 11

##### Contrôle de la qualité

1. Tout fabricant doit disposer d'un département de contrôle de la qualité. Ce département doit être placé sous l'autorité d'une personne possédant les qualifications requises et indépendante des autres départements.

2. Ce département doit disposer d'un ou de plusieurs laboratoires de contrôle possédant des moyens suffisants en personnel et en matériel pour effectuer les contrôles et essais nécessaires sur les matières premières et articles de conditionnement et les contrôles des produits intermédiaires et finis. Le recours à des laboratoires extérieurs est

autorisé conformément à l'article 12 de la présente directive et après que l'autorisation visée à l'article 5 point b) de la directive 75/319/CEE ait été accordée.

3. Lors de l'évaluation des produits finis en vue de leur libération pour la vente ou la distribution, le département de contrôle de la qualité doit prendre en compte, outre les résultats analytiques, les autres éléments indispensables comme les conditions de production, les résultats des contrôles en cours de fabrication, l'examen des documents de fabrication et la conformité des produits avec les spécifications (y compris le conditionnement final).

4. Des échantillons de chaque lot de produit fini doivent être conservés au moins un an après la date de péremption du produit fini. Sauf lorsque l'État membre où s'effectue la fabrication exige une durée de conservation plus longue, les échantillons des matières premières (à l'exception des solvants, des gaz et de l'eau) doivent être conservés au moins deux ans après la libération du produit fini correspondant. Cette période peut être raccourcie si leur stabilité, mentionnée dans la spécification correspondante, est inférieure. Tous ces échantillons doivent être tenus à la disposition des autorités compétentes.

Pour certains médicaments fabriqués à l'unité ou en très petite série, ou dont la conservation poserait des problèmes particuliers, d'autres conditions de prélèvement et de conservation d'échantillons peuvent être définies en accord avec l'autorité compétente.

#### Article 12

##### Contrat d'entreprise

1. Toute opération de fabrication, ou liée à la fabrication, qui est réalisée sous contrat, doit faire l'objet d'un contrat écrit entre le donneur d'ordre et l'entrepreneur.

2. Le contrat doit préciser clairement les obligations de chaque partie et notamment le respect des principes et lignes directrices des bonnes pratiques de fabrication par l'entrepreneur et la façon selon laquelle la ou les personnes qualifiées appelées à libérer chaque lot exerceront leur pleine responsabilité.

3. Un entrepreneur ne doit pas lui-même sous-traiter tout ou partie du travail confié par contrat par le donneur d'ordre sans y avoir été autorisé par écrit par celui-ci.

4. L'entrepreneur doit respecter les principes et lignes directrices des bonnes pratiques de fabrication qui le concernent et se soumettre aux inspections des autorités compétentes telles qu'elles sont prévues à l'article 26 de la directive 75/319/CEE.

*Article 13***Réclamations et rappels de médicaments**

Tout fabricant doit mettre en œuvre un système d'enregistrement et de traitement des réclamations ainsi qu'un système de rappel rapide et permanent des médicaments présents dans le circuit de distribution. Toute réclamation concernant un défaut de fabrication doit être enregistrée et étudiée par le fabricant. Celui-ci doit informer l'autorité compétente de son État membre de tout défaut de fabrication qui pourrait être à l'origine d'un rappel de médicaments ou de l'instauration de mesures de limitation de leur distribution. Dans toute la mesure du possible, il indique les pays de destination. Tout rappel doit être effectué dans le respect des obligations prévues à l'article 33 de la directive 75/319/CEE.

*Article 14***Auto-inspection**

L'auto-inspection fait partie du système d'assurance de la qualité et doit être réalisée de façon répétée en vue de contrôler la mise en œuvre et le respect des bonnes pratiques de fabrication et de proposer les mesures correctives nécessaires. L'auto-inspection et toute mesure corrective subséquente doivent faire l'objet de comptes rendus.

**CHAPITRE III****Dispositions finales***Article 15*

Les États membres mettent en vigueur les dispositions législatives, réglementaires et administratives nécessaires pour se conformer à la présente directive au plus tard le 1<sup>er</sup> janvier 1992. Ils en informent immédiatement la Commission.

Lorsque les États membres adoptent ces dispositions, celles-ci contiennent une référence à la présente directive ou sont accompagnées d'une telle référence lors de leur publication officielle. Les modalités de cette référence sont arrêtées par les États membres.

*Article 16*

Les États membres sont destinataires de la présente directive.

Fait à Bruxelles, le 13 juin 1991.

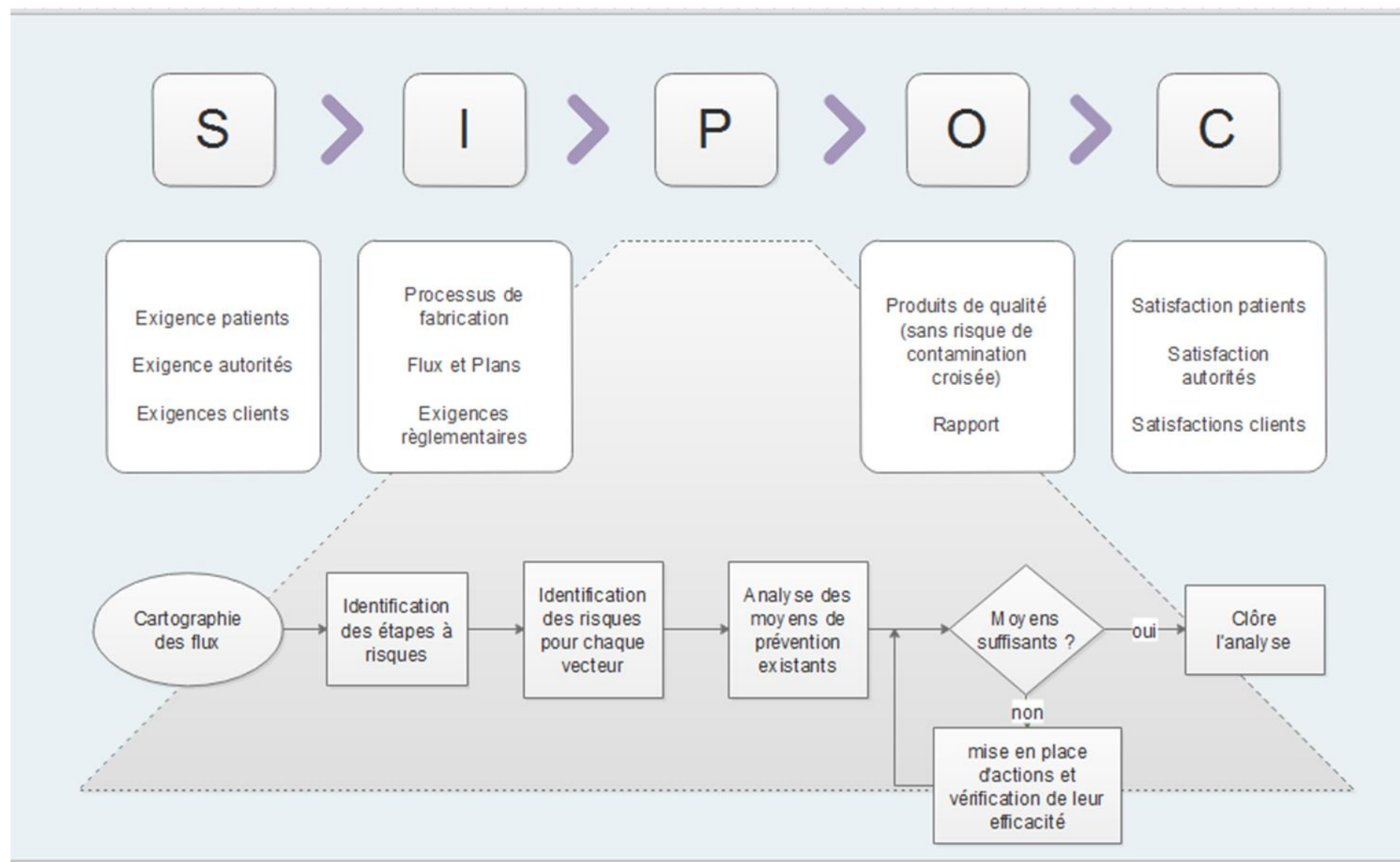
*Par la Commission*

Martin BANGEMANN

*Vice-président*

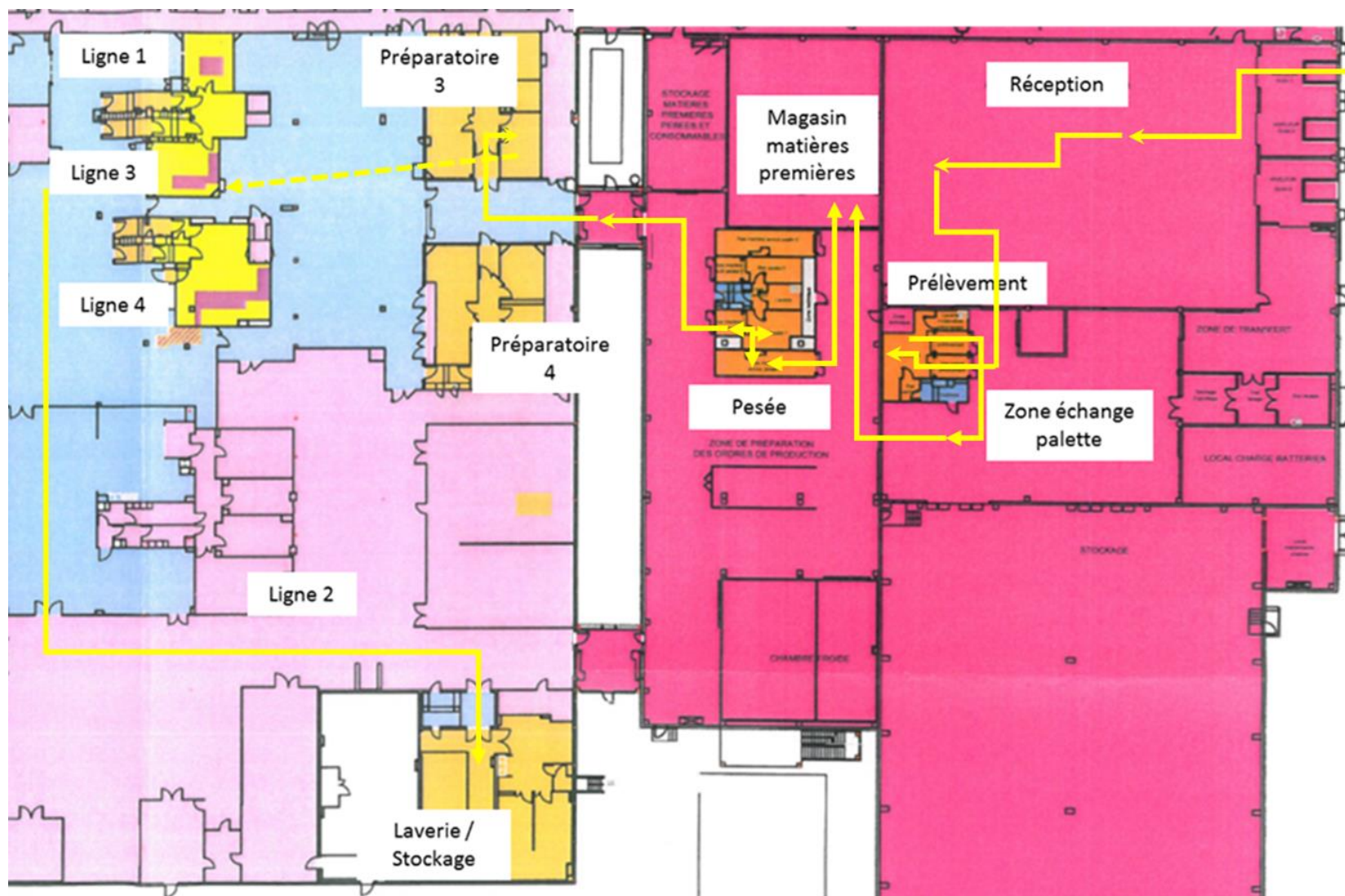


## Annexe 7 : SIPOC du processus de gestion du risque de contamination croisée

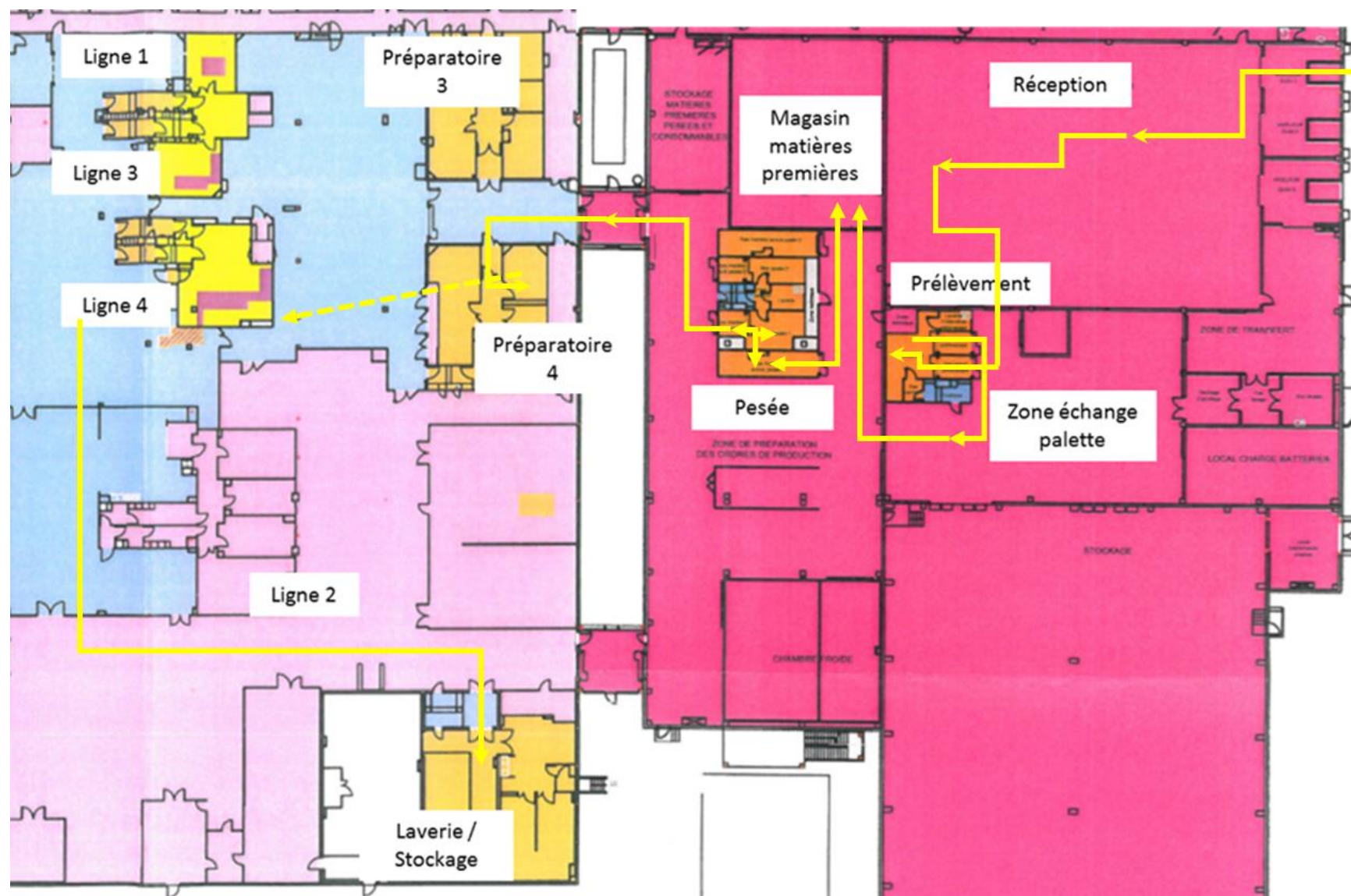


## **Annexe 8 : Flux de matière/produit en production des Groupes 1 à 4**

### Annexe 8.1 : Groupe 1

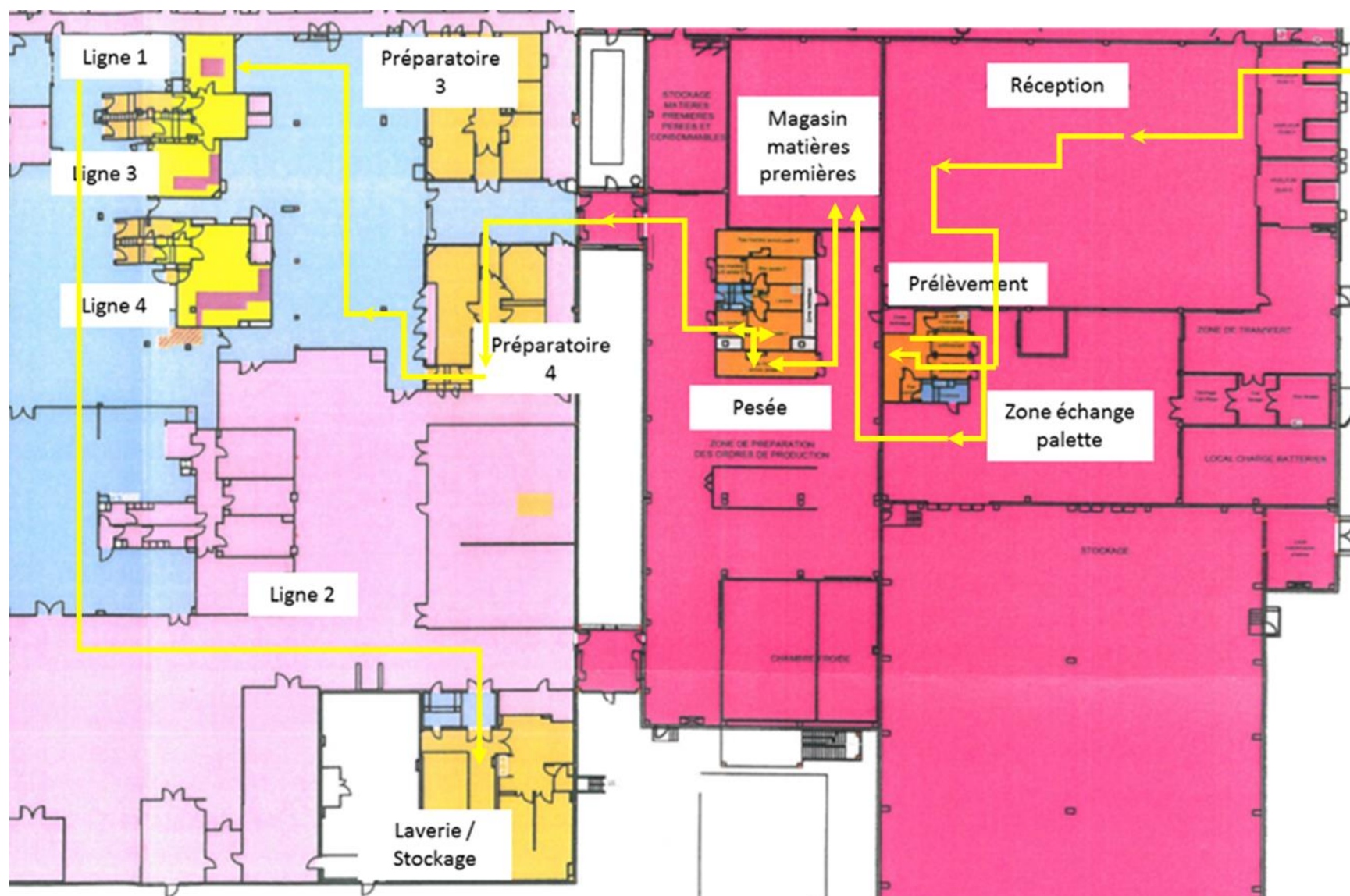


Annexe 8.2 : Groupe 2

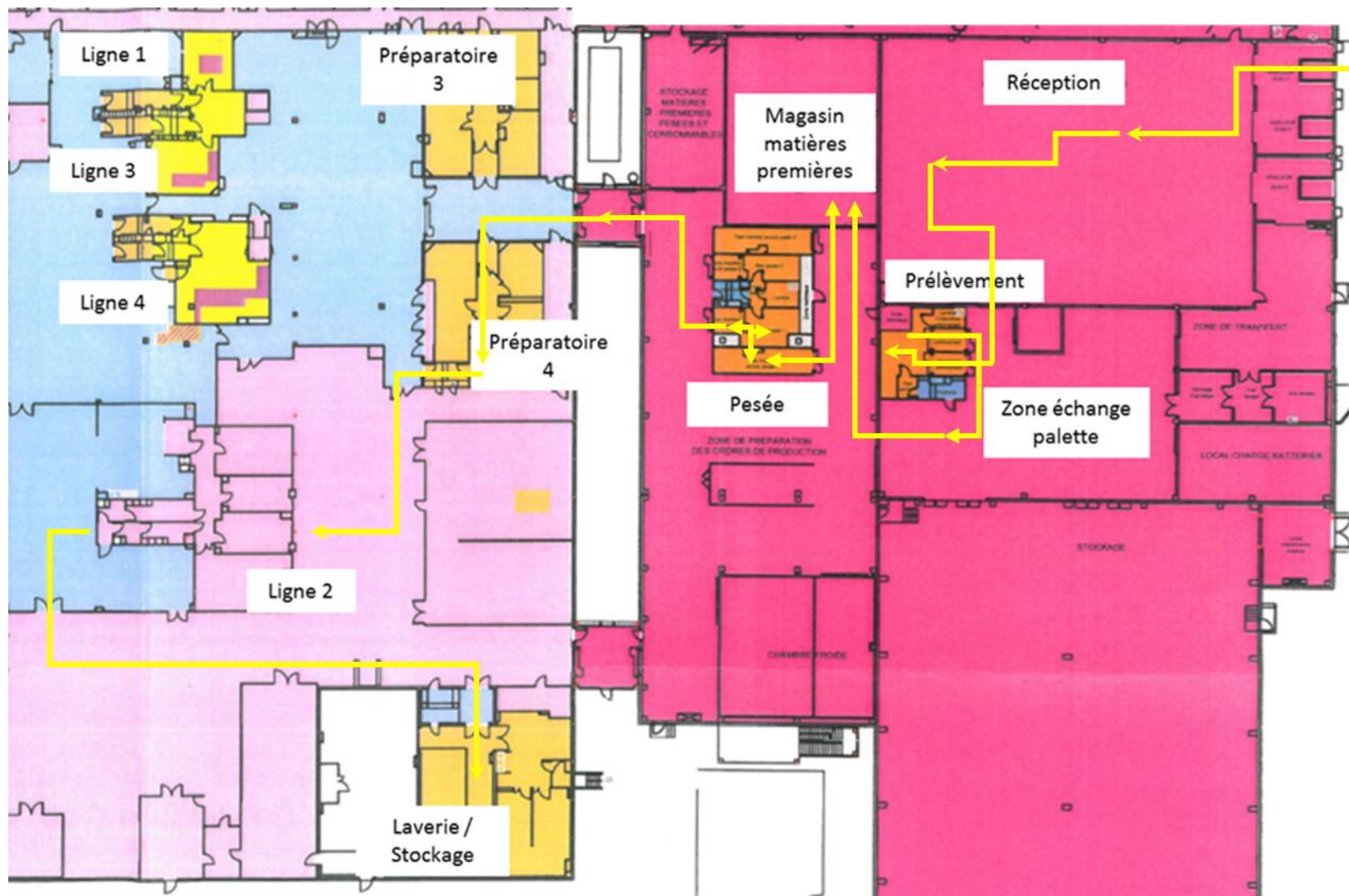




Annexe 8.3 : Groupe 3



Annexe 8.4 : Groupe 4





# Bibliographie

[1] ANSM. Bonnes pratiques de fabrication. BO n° 2015/12 bis du Ministère des affaires sociales et de la santé. Paris, France : DFAS; Février 2016. 314 p.

[2] Association française de normalisation. Norme internationale ISO 14644-4:2001. La Plaine Saint-Denis, France : AFNOR; 2001. 51 p.

[3] Association française de normalisation. Norme internationale ISO 14644-1:2015. La Plaine Saint-Denis, France : AFNOR; 2016. 54 p.

[4] Imbach S. Les grands types de contaminants. [En ligne]. 2012. [cité le 27 avril 2016]. Disponible : <http://iblspecifik.com/?s=les+grands+types+de+contaminants>

[5] Trehel C. Gestion du risque de contamination croisée en industrie pharmaceutique [Thèse d'exercice]. Bordeaux, France : Université de Bordeaux ; 2015.

[6] Armandou J.P., Barthelemy J.P., Bellity S., Bottiau C., Chemtob C., Cherrier G. et Combet M. Gestion du risque de contamination croisée dans l'industrie pharmaceutique : Approches méthodologiques dans le cadre de « Bonnes Pratiques de Fabrication » françaises et européennes (C.E.E. et P.I.C.). Paris : ASPEC, 1993. 75 p.

[7] Nande P. Approche formative des comportements et de la gestuelle en Z.A.C. La Vague. Fév. 2012; 33: 12-4.

[8] ANSM. Principaux points soulevés en inspection BPF (Fabricants / Importateurs / Exploitants). [En ligne]. Mars 2016 [cité le 16 sept. 2016]. Disponible: [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/9170e3a71c5dcc5e13d092e1f3da6d18.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/9170e3a71c5dcc5e13d092e1f3da6d18.pdf)

[9] FDA U.S. Food & Drug Administration. ORA FOIA Electronic Reading Room. [En ligne]. 29 juill. 2016 [cité le 3 oct. 2016]. Disponible : <http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofGlobalRegulatoryOperationsandPolicy/ORA/ORAElectronicReadingRoom/default.htm>

[10] ANSM. Viramune 400 mg, comprimé à libération prolongée (névirapine) - Boehringer Ingelheim France - Rappel de lots. [En ligne]. Avril 2016 [cité le 3 oct. 2016]. Disponible : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Retraits-de-lots-et-de-produits/Viramune-400-mg-comprime-a-liberation-prolongee-nevirapine-Boehringer-Ingelheim-France-Rappel-de-lots>

[11] ANSM. Triatec 2,5 mg, comprimé sécable - boîte de 30 et de 90 - Sanofi-Aventis France - Rappel de lots. [En ligne]. Mars 2016 [cité le 3 oct. 2016]. Disponible : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Retraits-de-lots-et-de-produits/Triatec-2-5-mg-comprime-secable-boite-de-30-et-de-90-Sanofi-Aventis-France-Rappel-de-lots>

[12] ANSM. AMODEX 250 mg / 5 ml, poudre pour suspension buvable - Rappel de lots. [En ligne]. Mai 2016 [cité le 3 oct. 2016]. Disponible : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Retraits-de-lots-et-de-produits/AMODEX-250-mg-5-ml-poudre-pour-suspension-buvable-Rappel-de-lots>

[13] Directive du 20 juin 1963 établissant les current Good Manufacturing Practice in manufacture, processing, packaging, or holding. Federal Register. Doc. 63-6336 : 6385-7.

[14] Directive du 13 juin 1991 établissant les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication pour les médicaments à usage humain. Journal officiel des Communautés européennes. N° L 193 : 30-3.

[15] ANSM. Bonnes pratiques de fabrication. BO n° 2014/1 bis du Ministère des affaires sociales et de la santé. Paris, France : DFAS; mars 2014. 282 p.

[16] Commission européenne. EudraLex - Volume 4 - EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use - Annex 15 : Qualification and Validation. Révision mars 2015. Bruxelles, Belgique : Commission européenne ; 2015. 16 p.

[17] EMA. Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities. EMA/CHMP/CVMP/SWP/169430/2012. Londres, Angleterre : EMA ; 2014. 11 p.

[18] EMA. ICH guideline Q3C (R5) on impurities: guideline for residual solvents - Step 5. EMA/CHMP/ICH/82260/2006. Londres, Angleterre : EMA ; 2015. 24 p.

[19] VICH Expert Working Group. Guidance for Industry - Impurities: Residual Solvents in New Veterinary Medicinal Products, Active Substances and Excipients (Revision). VICH GL18(R). Rockville, Etats-Unis : FDA ; 2011. 18 p.

[20] Kroes R., Renwick A. G., Cheesemen M., Kleinerd J., Mangelsdorfe I., Piersma a. et al. Structure-based thresholds of toxicological concern (TTC): guidance for application to substances present at low levels in the diet. Food and Chemical Toxicology. 2003 ; 42 : 65-83.

[21] Bercu JP., Dolan DG. Application of the threshold of toxicological concern concept when applied to pharmaceutical manufacturing operations intended for short-term clinical trials. Regul Toxicol Pharmacol. Fév. 2013 ; 65(1): 162-7

[22] Fourman G., Mullin M. Determining Cleaning Validation Acceptance Limits for Pharmaceutical Manufacturing Operations. Pharmaceutical Technology, 1993 : 54-60.

[23] Thalman S., Gerland C. Stratégie de validation de nettoyage - Application des nouvelles réglementations et optimisation des cycles. A3P Congrès international, Espace Bellevue Biarritz, 19 novembre 2015.

[24] Bigot R., Cormary B., Michel E., Levacher E. Illustration pratico-pratique de la validation de nettoyage. Rendez-vous SFSTP de l'Amélioration Continue, La Rochelle, 2 juin 2016.

[25] Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry Non-Penicillin Beta-Lactam Drugs: A CGMP Framework for Preventing Cross-Contamination. Silver Spring, Etats-Unis : FDA ; 2013. 7 p.

[26] ONE2ONE Parenteral Contract Manufacturing Service of Hospira. Cross-Contamination in Drug Manufacturing: The Regulatory Trends. [En ligne] Juill. 2014 [cité le 4 oct. 2016]. Disponible : [http://www.ilcdover.com/sites/default/files/one\\_2\\_one\\_cross\\_contamination\\_final.pdf](http://www.ilcdover.com/sites/default/files/one_2_one_cross_contamination_final.pdf)

# TABLE DES MATIERES

<b>SOMMAIRE .....</b>	<b>9</b>
<b>LISTE DES ABREVIATIONS.....</b>	<b>11</b>
<b>TABLE DES ILLUSTRATIONS .....</b>	<b>12</b>
<b>LISTE DES ANNEXES .....</b>	<b>13</b>
<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>14</b>
<b>CONTAMINATION CROISEE : QUOI, COMMENT, POURQUOI ?.....</b>	<b>15</b>
<b>1. Les différents types de contaminations .....</b>	<b>15</b>
1.1. La contamination particulaire.....	15
1.2. La contamination microbiologique .....	16
1.3. La contamination chimique.....	16
1.4. La contamination croisée.....	16
<b>2. Les sources et les vecteurs de la contamination croisée .....</b>	<b>18</b>
2.1. Les sources .....	18
2.2. Les vecteurs .....	19
2.2.1. Les personnes.....	19
a) L'habillement .....	19
b) Les erreurs .....	20
2.2.2. Le matériel et les équipements .....	20
2.2.3. L'air .....	20
<b>3. Les moyens de prévention .....</b>	<b>21</b>
3.1. Main d'œuvre.....	21
3.1.1. Habillement .....	21
3.1.2. Formation et comportement .....	22
3.1.3. Double contrôle.....	23
3.2. Milieu .....	24
3.2.1. Conception des locaux .....	24
3.2.2. Classification.....	24
3.2.3. Cascade de pression .....	26
3.2.4. Sas et vestiaires.....	26
3.2.5. Flux .....	26
3.3. Matière .....	27
3.3.1. Identification.....	27
3.3.2. Contrôle .....	27
3.3.3. Intégrité.....	27
3.4. Matériel.....	27
3.4.1. Identification.....	28
3.4.2. Vide de ligne.....	28
3.4.3. Nettoyage.....	29
3.4.4. Systèmes à usage unique.....	29
3.5. Méthode.....	29
3.5.1. Documentation.....	29
3.5.2. Qualification et validation .....	29
3.5.3. Contrôle et suivi .....	31

<b>4.</b>	<b>Les enjeux de la gestion du risque de contamination croisée.....</b>	<b>34</b>
4.1.	Santé Publique.....	34
4.2.	Entreprise.....	35
4.3.	Exemples de cas de contamination croisée.....	35
4.3.1.	Injonction de l'ANSM .....	35
4.3.2.	F483 de la FDA.....	37
4.3.3.	Rappels de lot .....	38
4.3.4.	Cas exceptionnel .....	42
	<b>LA CONTAMINATION CROISEE DANS LA REGLEMENTATION .....</b>	<b>44</b>
<b>1.</b>	<b>Les premiers textes règlementaires.....</b>	<b>44</b>
<b>2.</b>	<b>Evolution des BPF (Bonnes Pratiques de Fabrication) .....</b>	<b>45</b>
2.1.	Chapitre 3 : Locaux et Equipements .....	45
2.2.	Chapitre 5 : Production .....	46
2.2.1.	Section 17 .....	47
2.2.2.	Section 18 .....	47
2.2.3.	Sections 19 et 20 .....	48
2.2.4.	Section 21 .....	49
2.2.5.	Section 22 .....	51
2.3.	Annexe 15 : Qualification et validation .....	51
2.3.1.	Section 10.6 .....	51
2.3.2.	Section 10.14 .....	52
<b>3.</b>	<b>Ligne directrice de l'EMA (European Medicines Agency) .....</b>	<b>53</b>
3.1.	Détermination des PDE (Permitted Daily Exposure).....	54
3.1.1.	Calcul de la PDE .....	54
a)	Données requises pour l'identification des dangers .....	55
b)	Identification des effets critiques.....	56
c)	Etablissement de la NOAEL.....	56
d)	Application des facteurs d'ajustement.....	56
3.1.2.	Utilisation des données cliniques .....	57
3.1.3.	Extrapolation aux autres voies d'administration .....	57
3.1.4.	Cas particuliers .....	60
a)	Nature du principe actif.....	60
b)	Manque de données.....	61
3.1.5.	Formalisation de la démarche .....	62
3.2.	Utilisation des PDE dans la maîtrise du risque de la contamination croisée .....	64
3.2.1.	Outils d'identification du risque .....	64
3.2.2.	Validation de nettoyage .....	64
<b>4.</b>	<b>Les cGMP (current Good Manufacturing Practice) américaines .....</b>	<b>66</b>
<b>5.</b>	<b>Synthèse des évolutions réglementaires .....</b>	<b>67</b>
	<b>CAS PRATIQUE : ADAPTATION DU SYSTEME DE GESTION DU RISQUE EXISTANT</b>	
	<b>AUX NOUVELLES EXIGENCES .....</b>	<b>68</b>
<b>1.</b>	<b>Démarche générale .....</b>	<b>68</b>
1.1.	Contexte .....	68
1.2.	Stratégie .....	68
1.3.	Champ d'application .....	69
<b>2.</b>	<b>Cartographie des flux.....</b>	<b>71</b>
<b>3.</b>	<b>Analyse des risques de contamination croisée .....</b>	<b>73</b>
3.1.	Démarche.....	73
3.2.	Exemples .....	74

3.2.1.	Matériel / Equipements .....	74
3.2.2.	Locaux / Environnement .....	75
3.2.3.	Habillage .....	76
3.3.	Conclusion.....	77
<b>4.</b>	<b>Plan d'action .....</b>	<b>78</b>
4.1.	Mise en place de CAPA (corrective action/preventive action) .....	78
4.1.1.	Matériel / Equipements .....	78
4.1.2.	Locaux/ Environnement .....	78
4.1.3.	Habillage .....	78
	a) Prélèvement .....	78
	b) Pesées .....	78
	c) Préparation.....	78
4.2.	Prise en compte des PDE.....	79
4.2.1.	Validation de nettoyage des équipements .....	79
	a) Choix du traceur.....	80
	b) Calcul du critère d'acceptation .....	80
4.2.2.	Validation de nettoyage des locaux .....	81
	a) Risque matières premières .....	81
	b) Risque produits .....	82
	c) Critères d'acceptation .....	82
4.3.	Maîtrise et suivi du risque .....	82
	<b>CONCLUSION .....</b>	<b>83</b>
	<b>ANNEXES .....</b>	<b>84</b>
	<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>104</b>
	<b>TABLE DES MATIERES .....</b>	<b>107</b>

## Maîtrise du risque de contamination croisée sur un site pharmaceutique multiproduits injectables

### Suite aux évolutions réglementaires des BPF

#### RÉSUMÉ

La contamination croisée, contamination d'une matière ou d'un produit par une autre matière ou par un autre produit, peut altérer la qualité d'un médicament et représente donc un risque élevé pour le patient. La contamination croisée est un sujet de préoccupation des industries pharmaceutiques depuis de nombreuses années. Il l'est aujourd'hui d'autant plus que de nouvelles exigences réglementaires sont récemment entrées en application.

Cette thèse est composée de trois parties. La première reprend les généralités sur la contamination croisée : ses origines, ses modes de fonctionnement, les moyens de prévention existants ainsi que ses conséquences. La seconde partie fait un état des lieux de la contamination croisée dans la réglementation. Elle a pour objectif d'apporter des précisions sur chaque changement et de donner une vision globale des évolutions. Enfin, la dernière partie propose un exemple d'application des évolutions réglementaires à travers un cas pratique sur un site pharmaceutique multiproduits injectables.

**Mots-clés :** contamination croisée, site multiproduits, prévention, gestion du risque, médicament, industrie pharmaceutique

## Risk management of cross contamination on a shared facility for the manufacture of different injectable drugs

### Following the GMP regulatory changes

#### ABSTRACT

Cross-contamination, which is the contamination of a material or a product with another material or product, can affect the quality of a drug and therefore make it potentially highly dangerous for the patient. Cross contamination has been a concern in drug manufacturing for many years, especially today because new regulatory requirements have recently come into effect.

This thesis consists of three parts. The first one contains general informations on cross-contamination: its origins, its operating modes, existing prevention methods and its consequences. The second part expose the situation of cross-contamination in the regulation. It aims to clarify each change and give an overview of developments. Finally, the last part provides an example for the implementation of regulatory changes through a practical case of a shared facility for the manufacture of different injectable drugs.

**Keywords :** cross-contamination, mix-up, shared facility, prevention, risk management, drug, pharmaceutical industry.