

1 INTRODUCTION

2 Les présentes lignes directrices sont fondées sur l'article 63, paragraphe 1, deuxième
3 alinéa, du règlement (UE) n°536/2014.¹

4 Ces lignes directrices précisent le règlement délégué (UE) 2017/1569 de la commission du
5 23 mai 2017 complétant le règlement (UE) n°536/2014 relatif aux bonnes pratiques de
6 fabrication des médicaments expérimentaux à usage humain et fixant les modalités
7 d'inspection ² ayant pour base juridique l'article 63, paragraphe 1, premier alinéa, du
8 règlement (UE) n°536/2014.

9 Les présentes lignes directrices mettent en place des outils appropriés pour traiter les
10 questions spécifiques aux médicaments expérimentaux en ce qui concerne les bonnes
11 pratiques de fabrication. Ces outils sont flexibles afin de permettre des modifications, dans
12 la mesure où les connaissances sur les procédés sont susceptibles d'évoluer ; ces lignes
13 directrices sont également appropriées au niveau de développement du produit.

14 Un médicament expérimental est défini à l'article 2, paragraphe 5, du règlement (UE)
15 n°536/2014, comme un médicament utilisé en expérimentation ou comme référence, y
16 compris en tant que placebo, lors d'un essai clinique. La fabrication est définie à l'article 2,
17 paragraphe 24, dudit règlement comme la fabrication totale ou partielle, ainsi que les
18 différents processus de division, de conditionnement et d'étiquetage (y compris la mise en
19 insu).

20 L'article 63, paragraphe 1, du règlement (UE) n°536/2014 prévoit que les médicaments
21 expérimentaux doivent être fabriqués en appliquant des pratiques de fabrication
22 garantissant leur qualité afin d'assurer la sécurité des participants et de veiller à la fiabilité
23 et à la robustesse des données cliniques obtenues lors de l'essai clinique (ci-après
24 dénommées «bonnes pratiques de fabrication»).

25 Les bonnes pratiques de fabrication des médicaments expérimentaux sont établies dans le
26 règlement délégué (UE) 2017/1569 et dans les dites lignes directrices.

27 De plus, si applicable, les fabricants et les autorités compétentes doivent également prendre
28 en compte le Guide des bonnes pratiques de fabrication (BPF). Des exemples de
29 dispositions applicables de ce guide à des médicaments expérimentaux, qui ne sont pas
30 spécifiquement mentionnées dans les présentes lignes directrices se trouvent partie I,
31 chapitres 2 et 6, et partie III.

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

2 Règlement (UE) 2017/1569 de la Commission du 23 mai 2017 complétant le règlement (UE) no 536/2014 du Parlement européen et du Conseil en ce qu'il précise les principes et lignes directrices relatives aux bonnes pratiques de fabrication des médicaments expérimentaux à usage humain et fixe les modalités d'inspection (JO L 238/12 du 16.09.2017).

32 En ce qui concerne la partie II des BPF, il convient de noter que le règlement (UE)
33 no 536/2014 n'établit aucune exigence relative aux bonnes pratiques de fabrication pour
34 les substances actives des médicaments expérimentaux. Toutefois, si un essai clinique doit
35 être utilisé pour l'obtention d'une demande d'autorisation de mise sur le marché, la partie
36 II des BPF est recommandée.

37 Les procédures doivent être souples afin de permettre des modifications, dans la mesure
38 où les connaissances sur les procédés sont susceptibles d'évoluer, et adaptées au niveau de
39 développement du produit.

40 Dans les essais cliniques, il peut y avoir un risque supplémentaire pour les participants par
41 rapport aux patients traités avec des médicaments autorisés. L'application de bonnes
42 pratiques de fabrication à la production et à l'importation de médicaments expérimentaux
43 est destinée à garantir d'une part que les personnes qui se prêtent à la recherche ne sont pas
44 soumises à des risques excessifs, et d'autre part que les résultats des essais cliniques ne
45 sont pas affectés par des conditions de fabrication non satisfaisantes ayant un impact sur la
46 sécurité, la qualité ou l'efficacité. De même, elle vise à assurer l'uniformité entre les lots
47 d'un même médicament expérimental utilisé dans le même essai clinique ou dans des essais
48 cliniques différents, et que les changements apportés pendant la mise au point du
49 médicament expérimental sont correctement documentés et justifiés.

50 La fabrication des médicaments expérimentaux représente un niveau de complexité
51 supplémentaire par rapport à celle des médicaments bénéficiant d'une autorisation de mise
52 sur le marché en raison de l'absence de procédés stables en production, de la diversité de
53 conception des essais cliniques, des modes de conditionnement correspondants. Les
54 procédures de randomisation et de mise en insu ajoutent à cette complexité un risque accru
55 de contamination croisée et de mélange de produits. De plus, les connaissances relatives à
56 l'activité et à la toxicité du produit peuvent être incomplètes et la validation de tous les
57 procédés peut présenter des lacunes. Il est par ailleurs possible d'utiliser des médicaments
58 autorisés et ayant subi un reconditionnement ou ayant été modifiés. Face à toutes ces
59 difficultés, une parfaite connaissance et une formation adaptée à l'application des bonnes
60 pratiques de fabrication à la production et au contrôle des médicaments expérimentaux est
61 donc indispensable pour le personnel. La complexité accrue des opérations de fabrication
62 nécessite un système qualité extrêmement efficace.

63 Pour que les fabricants puissent appliquer et respecter les bonnes pratiques de fabrication
64 des médicaments expérimentaux, une coopération entre les fabricants et les promoteurs
65 d'essais cliniques est requise. Cette coopération doit être décrite dans un contrat et un
66 cahier des charges technique entre le promoteur et le fabricant, ainsi qu'il est indiqué au
67 considérant 4 du règlement délégué (UE) 2017/1569.

68 **1. CHAMP D'APPLICATION**

69 Les présentes lignes directrices s'appliquent à la fabrication ou l'importation de
70 médicaments expérimentaux à usage humain.

71 Pour les médicaments expérimentaux de thérapie innovante, l'article 16 du règlement (UE)
72 2017/1569 dispose que les exigences des bonnes pratiques de fabrication doivent être
73 adaptées aux caractéristiques spécifiques de ces produits, conformément à une approche
74 basée sur les risques et aux bonnes pratiques de fabrication applicables aux médicaments
75 de thérapie innovante autorisés. Ces adaptations sont abordées dans le guide des bonnes
76 pratiques de fabrication spécifiques aux médicaments de thérapie innovante. Par
77 conséquent, les lignes directrices relatives aux bonnes pratiques de fabrication des
78 médicaments expérimentaux à usage humain ne s'appliquent pas à la fabrication ou à
79 l'importation de médicaments expérimentaux de thérapie innovante.

80 La reconstitution d'un médicament expérimental n'est pas considérée comme relevant de
81 la fabrication et n'est donc pas couverte par la présente ligne directrice.

82 La reconstitution s'entend comme la simple opération de dissolution ou de dispersion du
83 médicament expérimental en vue de l'administration du produit à la personne qui se prête
84 à la recherche, ou de dilution ou de mélange du médicament avec d'autres substances
85 utilisées en tant que véhicule dans le but de l'administrer.

86 La reconstitution n'est pas le mélange de plusieurs composants, dont le principe actif, dans
87 le but de fabriquer le médicament expérimental. Une opération ne peut être définie comme
88 une reconstitution que pour un médicament expérimental existant.

89 L'opération de reconstitution doit être effectuée de manière la plus rapprochée possible de
90 l'administration et doit être définie dans le dossier de demande d'autorisation de l'essai
91 clinique et dans le protocole de recherche disponible sur le lieu de l'essai.

92 Les présentes lignes directrices ne s'appliquent pas aux opérations visées à l'article 61,
93 paragraphe 5, du règlement (UE) n°536/2014. Les États membres doivent soumettre ces
94 opérations à des exigences appropriées et proportionnées afin de garantir la sécurité des
95 participants ainsi que la fiabilité et la robustesse des données obtenues lors de l'essai
96 clinique.

97 **2. SYSTEME QUALITÉ PHARMACEUTIQUE**

98 Le système qualité pharmaceutique exigé du fabricant conformément à l'article 5 du
99 règlement délégué de la Commission (UE) 2017/1569, conçu, mis en place et vérifié par
100 le fabricant doit être décrit dans des procédures écrites en tenant compte du chapitre 1 des
101 BPF, tel qu'applicable aux médicaments expérimentaux.

102 Les spécifications du produit et ses instructions de fabrication sont susceptibles d'être
103 modifiées lors du développement mais il convient de veiller à un contrôle et à une
104 traçabilité stricte de ces modifications qui doivent être documentées et conservées. Tous
105 les écarts par rapport aux spécifications prédéfinies et aux instructions doivent être
106 enregistrés, faire l'objet d'une enquête ainsi que de mesures correctives et préventives si
107 nécessaire.

108 La sélection, la qualification, l'agrément des fournisseurs de matières premières et leurs
109 maintiens, de même que l'achat et l'acceptation de ces dernières, doivent être documentées
110 en tant que partie intégrante du système qualité pharmaceutique pour garantir l'intégrité de
111 la chaîne d'approvisionnement et la protéger contre le risque de produits falsifiés. Le
112 niveau de la surveillance doit être proportionnel aux risques posés par chacune des
113 matières, en fonction de leur origine, du procédé de fabrication, de la complexité de la
114 chaîne d'approvisionnement et de l'utilisation finale de la matière dans le médicament
115 expérimental. Les preuves d'agrément de chaque fournisseur et de chaque matière
116 première doivent être documentées et conservées.

117 **2.1. Dossier de spécification du médicament expérimental**

118 Le dossier de spécification des médicaments, à la lumière de l'article 2, paragraphe 3,
119 du règlement délégué de la Commission (UE) 2017/1569, rassemble et contient tous
120 les documents de référence essentiels pour garantir que les médicaments
121 expérimentaux sont fabriqués conformément aux bonnes pratiques de fabrication des
122 médicaments expérimentaux et à l'autorisation d'essai clinique. Le dossier de
123 spécification des médicaments expérimentaux est l'un des éléments essentiels du
124 système qualité pharmaceutique.

125 Les rubriques applicables du dossier de spécifications doivent être disponibles au
126 démarrage de la fabrication du premier lot de médicaments expérimentaux pour un
127 essai clinique.

128 Le dossier de spécifications du médicament doit être continuellement mis à jour, au
129 fur et à mesure de la poursuite du développement du produit, et doit faire référence
130 aux versions antérieures afin de pouvoir retracer l'évolution du document. Il doit
131 comprendre ou faire référence au moins aux documents suivants :

- 132 i. Les spécifications et méthodes analytiques pour les matières premières, articles
133 de conditionnement, produits intermédiaires, produits vrac et produits finis ;
- 134 ii. Les méthodes de fabrication ;
- 135 iii. Les contrôles en cours de fabrication et leurs méthodes ;
- 136 iv. Un exemplaire d'étiquette approuvée ;
- 137 v. Les autorisations et les amendements de l'essai clinique concerné, les
138 protocoles et les codes de randomisation, le cas échéant ;
- 139 vi. Les contrats et cahiers des charges techniques conclus entre les donneurs
140 d'ordres et les sous-traitants, le cas échéant ;
- 141 vii. Le programme des études de stabilité et les rapports correspondants ;
- 142 viii. Les détails des plans de prélèvement et mesures prises pour les échantillons
143 de référence et échantillon modèle ;
- 144 ix. Les conditions de stockage et de transport ;

145 x. les détails de la chaîne d’approvisionnement, mentionnant la fabrication, le
146 conditionnement, l’étiquetage et les sites de contrôle pour les médicaments
147 expérimentaux, de préférence sous la forme d’un schéma.

148 La présente liste n’est ni exhaustive ni limitative.

149 Le contenu du dossier de spécifications varie en fonction du produit et du stade de
150 développement.

151 Si différentes étapes de fabrication sont effectuées en différents lieux sous la
152 responsabilité de différentes personnes qualifiées, il est possible de conserver des
153 dossiers limités à des informations relatives aux activités réalisées sur chaque site. Le
154 site de fabrication doit avoir accès à la documentation nécessaire du dossier de
155 spécification du produit y compris les changements, afin de permettre la réalisation
156 des activités correspondantes.

157 **3. PERSONNEL**

158 Les exigences en matière de personnel sont définies à l’article 6 du règlement délégué de
159 la Commission (UE) 2017/1569. Le chapitre 2 des BPF, doit également être pris en
160 considération.

161 Toutes les personnes impliquées dans la fabrication, l’importation, le stockage ou la
162 manutention de médicaments expérimentaux doivent être correctement formées aux
163 exigences spécifiques propres à ce type de produits.

164 Même dans les cas où le personnel impliqué dans la fabrication ou l’importation de
165 médicaments expérimentaux est en petit nombre, il doit y avoir, pour chaque lot, des
166 personnes distinctes responsables de la production et du contrôle de la qualité.

167 La personne qualifiée doit satisfaire aux conditions de qualification énoncées à l’article 49,
168 paragraphes 2 et 3, de la directive 2001/83/CE ainsi qu’à l’article 61, paragraphe 2,
169 point b), du règlement (UE) n°536/2014.

170 Les responsabilités de la personne qualifiée sont définies à l’article 62 du règlement (UE)
171 n°536/2015 et précisées à l’article 12 du règlement délégué (UE) 2017/1569 de la
172 Commission.

173 La personne qualifiée qui certifie le lot de produit fini de médicaments expérimentaux
174 utilisés dans l’essai clinique doit veiller à ce que des systèmes soient mis en place pour
175 garantir le respect des exigences des bonnes pratiques de fabrication. La personne qualifiée
176 doit également avoir des connaissances approfondies du développement pharmaceutique,
177 des procédures relatives à l’essai clinique et de la chaîne d’approvisionnement du lot
178 concerné.

179 **4. LOCAUX ET MATERIEL**

180 La toxicité, l'activité et le potentiel sensibilisant des médicaments expérimentaux n'étant
181 pas toujours complètement connus, il convient de minimiser tous les risques de
182 contamination croisée. La conception du matériel et des locaux, les méthodes d'analyse et
183 de contrôle et les limites d'acceptation à utiliser après nettoyage doivent refléter la nature
184 de ces risques et tenir compte des principes de gestion du risque qualité détaillé dans Les
185 chapitres 3 et 5 des BPF. La production par campagne doit être considérée le cas échéant.
186 Il convient également de tenir compte de la solubilité du produit pour toute décision relative
187 au choix du produit de nettoyage.

188 Un processus de gestion des risques qualité, qui inclut une évaluation de l'activité et de la
189 toxicité, doit être utilisé pour évaluer et contrôler les risques de contamination croisée dus
190 aux médicaments expérimentaux fabriqués. Les facteurs qui doivent être pris en
191 considération incluent :

- 192 i. La conception et l'utilisation de l'atelier et de l'équipement ;
- 193
- 194 ii. Les flux de personnel et de matières ;
- 195
- 196 iii. Les contrôles microbiologiques ;
- 197
- 198 iv. Les caractéristiques physico-chimiques de la substance active ;
- 199
- 200 v. Les caractéristiques du procédé ;
- 201
- 202 vi. Le procédé de nettoyage ;
- 203
- 204 vii. La capacité à déterminer les limites analytiques établies à partir de l'évaluation des
205 médicaments expérimentaux.

202 Les locaux et les équipements doivent être qualifiés conformément à l'annexe 15 des BPF.

203 **5. DOCUMENTATION**

204 La documentation doit être générée et contrôlée conformément aux principes décrits dans
205 le chapitre 4 des BPF. La durée de conservation des instructions et enregistrements
206 nécessaires pour démontrer la conformité aux bonnes pratiques de fabrication doit être
207 définie selon le type de document, tout en respectant l'obligation prévue à l'article 8 du
208 règlement délégué de la Commission (UE) 2017/1569, le cas échéant. Conformément à
209 l'article 8, paragraphe 1, du règlement délégué susmentionné, la documentation doit être
210 cohérente avec le dossier de spécification du produit. Les documents qui font partie du
211 dossier de spécifications du produit doivent être conservés pendant une période d'au moins
212 5 ans, comme prévu par l'article 8, paragraphe 3, du règlement délégué.

213 Le promoteur a des responsabilités spécifiques en matière de conservation des documents
214 du dossier permanent de l'essai clinique conformément à l'article 58 du règlement (UE)
215 n°536/2014 et il est tenu de conserver ces documents pour une période d'au moins 25 ans
216 après la fin de l'essai. Si le fabricant et le promoteur sont des entités différentes, le

217 promoteur doit prendre des dispositions appropriées avec le fabricant pour répondre à
218 l'obligation de conserver le dossier permanent de l'essai clinique. Les dispositions pour la
219 conservation de ces documents et le type de documents à conserver doivent être définies
220 dans un contrat et un cahier des charges techniques entre le promoteur et le fabricant.

221 **5.1. Spécifications et instructions**

222 Les spécifications des matières premières, des articles de conditionnement primaires,
223 des produits intermédiaires, des produits vrac et des produits finis, les formules de
224 fabrication et les instructions de production et de conditionnement doivent être aussi
225 complètes que possible, compte-tenu du dernier état des connaissances. Ces
226 spécifications doivent être périodiquement réévaluées au cours du développement du
227 produit et actualisées si nécessaire. Chaque nouvelle version doit tenir compte des
228 données les plus récentes, de la technologie actuellement disponible, des évolutions
229 concernant les exigences réglementaires et de celles de la pharmacopée, et doit faire
230 référence à la version précédente afin de permettre la traçabilité de ce document.
231 Toute modification doit être apportée conformément à une procédure écrite qui doit
232 prendre en compte toutes les conséquences de cette modification sur le plan de la
233 qualité du produit notamment la stabilité et la bioéquivalence. Le processus
234 d'approbation des instructions et de leurs modifications doit inclure le personnel
235 responsable ou compétent en la matière du site de fabrication.

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

239 **5.2. Commande**

240 Le fabricant doit conserver la commande de médicament expérimental dans le dossier
241 de lot. La commande peut concerner la fabrication et/ou le conditionnement et/ou la
242 distribution d'un certain nombre d'unités et doit être passée au fabricant par le
243 promoteur ou par une personne agissant pour son compte. Cette commande doit être
244 formulée par écrit, bien qu'elle puisse être transmise par des moyens électroniques,
245 et doit être suffisamment précise pour éviter toute ambiguïté. Elle doit être autorisée
246 par le promoteur ou par une personne dûment mandatée par lui et doit faire référence
247 au dossier de spécification du médicament et au protocole de la recherche biomédicale
248 correspondant le cas échéant.

249 **5.3. Formules de fabrication et instructions de fabrication**

250 Pour chaque opération de fabrication ou d'approvisionnement il existe des
251 instructions écrites ainsi que des enregistrements écrits clairs et adéquats élaborés sur
252 la base des informations spécifiques à l'étude clinique détaillées dans le dossier de
253 spécifications du médicament. Les enregistrements sont particulièrement importants
254 pour la préparation de la version finale des documents à utiliser dans le cadre de la
255 fabrication de routine, une fois l'autorisation de mise sur le marché accordée.

256 Les informations pertinentes figurant dans le dossier de spécification du médicament
257 doivent être utilisées pour rédiger les instructions écrites détaillées relatives à la

258 production, au conditionnement, au contrôle de la qualité, au stockage, y compris les
259 conditions de stockage.

260 **5.4. Instructions de conditionnement**

261 Les médicaments expérimentaux sont en général conditionnés individuellement pour
262 chaque personne qui se prête à la recherche biomédicale. Le nombre d'unités à
263 conditionner doit être spécifié avant le début des opérations de conditionnement. Il
264 doit tenir compte du nombre d'unités nécessaires à la réalisation des contrôles de la
265 qualité et du nombre d'échantillons à conserver. Un bilan comparatif doit être établi
266 pour s'assurer que les bonnes quantités de produits ont été utilisées à chaque étape
267 des opérations.

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

273 **5.5. Dossiers de lot**

274 Les dossiers de lot doivent être suffisamment détaillés pour permettre de reconstituer
275 avec précision l'ordre de déroulement des opérations. Toutes les remarques
276 pertinentes permettant d'améliorer la connaissance du produit, de perfectionner les
277 opérations de fabrication et justifiant les procédures utilisées ainsi que toute
278 modification apportée, doivent figurer dans ces enregistrements de même que les
279 écarts par rapport aux exigences prédéfinies qui doivent être documentés.

280 Les dossiers de fabrication de lots doivent être conservés par le fabricant pendant 5
281 ans au moins après la fin ou l'arrêt anticipé du dernier essai clinique dans lequel le lot
282 a été utilisé comme prévu à l'article 8, paragraphe 3, du règlement (UE) 2017/1569.

283 **6. PRODUCTION**

284 **6.1. Articles de conditionnement**

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

288 **6.2. Opérations de fabrication.**

289 Pendant la phase de développement, il convient d'identifier les paramètres critiques
290 et les contrôles en cours de fabrication qui permettent de maîtriser les processus. Il
291 est généralement possible de déduire de l'expérience acquise avec des produits
292 analogues des paramètres transitoires de production et des contrôles en cours de
293 fabrication provisoires. Le personnel aux postes clés doit faire preuve d'une grande
294 vigilance pour établir les instructions nécessaires et les adapter en permanence à
295 l'expérience acquise lors de la production. Les paramètres identifiés et contrôlés
296 doivent être justifiés en fonction des connaissances disponibles.

297 Conformément à l'article 9, paragraphe 3, du règlement délégué, le procédé de
298 fabrication peut ne pas être validé de façon aussi étendue que pour une production de
299 routine, mais doit être validé dans son intégralité, dans la mesure du possible, en
300 prenant en compte le stade de développement du médicament. La validation doit être
301 documentée conformément aux exigences détaillées dans l'annexe 15 des BPF.
302 L'article 9, paragraphe 3 du règlement (UE) 2017/1569 dispose également que le
303 fabricant doit définir les étapes du procédé permettant d'assurer la sécurité des
304 participants ainsi que la fiabilité et la robustesse des données obtenues lors de l'essai
305 clinique.

306 Afin d'éviter les contaminations croisées, des procédures de nettoyage écrites et des
307 méthodes d'analyse destinées à vérifier le procédé de nettoyage doivent être
308 disponibles.

309 Pour les médicaments stériles, la validation des procédés de stérilisation doit répondre
310 aux mêmes normes que pour des médicaments déjà pourvus d'une autorisation de
311 mise sur le marché et doit prendre en compte les principes pour la fabrication des
312 médicaments stériles détaillés dans la LD 1. De même, le cas échéant, l'élimination /
313 inactivation des virus et autres impuretés d'origine biologique doit être démontrée,
314 afin de garantir la sécurité des produits issus des biotechnologies et des produits
315 biologiques en suivant les principes scientifiques et techniques définis dans les guides
316 disponibles dans ce domaine.

317 La validation des procédés de fabrication aseptique présente des difficultés
318 particulières lorsque les lots sont de petite taille. Dans de tels cas, le nombre d'unités
319 remplies lors de la validation peut correspondre au nombre maximum d'unités
320 remplies lors de la production. Lorsque cela est possible et compatible avec l'essai de
321 simulation du procédé, un plus grand nombre d'unités pourra être rempli avec le
322 milieu de culture afin de conforter les résultats obtenus. Le remplissage et la fermeture
323 sont souvent des opérations manuelles ou semi-automatisées, très délicates, qui
324 risquent de compromettre les conditions d'asepsie. La formation du personnel et la
325 validation de la technique aseptique de chaque opérateur doivent donc faire l'objet
326 d'une attention accrue.

327 **6.3. Modification des médicaments utilisés comme référence**

328 Si un médicament doit subir des modifications, des données doivent être disponibles
329 (par exemple, stabilité, dissolution comparative, biodisponibilité) pour prouver que
330 ces modifications n'altèrent pas de manière significative les caractéristiques de
331 qualité initiales du médicament.

332 La date de péremption indiquée sur le conditionnement d'origine du médicament
333 utilisé comme référence peut ne pas être valable si le produit a été reconditionné
334 dans un conditionnement différent n'offrant pas une protection équivalente ou
335 n'étant pas compatible avec le médicament. Il appartient au promoteur, ou à une
336 personne agissant pour son compte, en fonction de la nature du produit, des
337 caractéristiques du médicament, des conditions de stockage auxquelles le produit
338 peut être soumis, de déterminer une date de re-contrôle appropriée. Cette date fait
339 l'objet d'une justification et n'est pas postérieure à la date de péremption indiquée

340 sur le conditionnement d'origine. La date de péremption et la durée de l'essai
341 clinique doivent être compatibles.

342 Un échantillon de référence du médicament utilisé comme référence, qui a été
343 reconditionné ou masqué pour mise en insu, doit être prélevé a une étape
344 représentative du traitement supplémentaire effectué, et conservé, car le traitement
345 supplémentaire pourrait avoir un impact sur la stabilité ou être nécessaire à des fins
346 d'identification pour mener une investigation liée à un défaut qualité qui ne serait pas
347 couvert par l'échantillon commercial conservé.

348 **6.4. Opérations de mise en insu**

349 Lors de la mise en insu des produits, des systèmes sont mis en place afin de garantir
350 que cette procédure est assurée et maintenue, tout en permettant, si nécessaire, leur
351 identification et l'identification de leurs numéros de lots avant l'opération de mise en
352 insu. Il convient également de prévoir un système d'identification rapide du produit
353 en cas d'urgence. Dans le cas où le fabricant a la responsabilité de la genèse des codes
354 de randomisation, celui-ci doit faire en sorte que la levée de l'insu soit possible par
355 des responsables appropriés du site qui réalise l'essai clinique avant que les
356 médicaments expérimentaux ne soient distribués.

357 Lorsque des produits sont mis en insu, la date de péremption attribuée doit
358 correspondre à la date du produit ayant la péremption la plus courte de façon à
359 maintenir l'insu.

360 **6.5. Conditionnement**

361 Lors du conditionnement des médicaments expérimentaux, il peut être nécessaire de
362 manipuler en même temps différents produits sur la même ligne de conditionnement.
363 Le risque de confusion, d'erreur ou de mélange doit être minimisé par l'utilisation de
364 procédures appropriées, d'équipements adaptés et par une formation appropriée du
365 personnel. La documentation doit être suffisante pour démontrer qu'une séparation
366 appropriée a été maintenue au cours de toutes les opérations de conditionnement.

367 Le conditionnement et l'étiquetage des médicaments expérimentaux peuvent être plus
368 complexes, et sont susceptibles de donner lieu à davantage d'erreurs également plus
369 difficiles à détecter que pour les médicaments commercialisés, en particulier lorsque
370 des produits, mis en insu, et d'apparences similaires sont utilisés. Les précautions
371 pour éviter les erreurs d'étiquetage tels que la réconciliation, le vide de ligne, les
372 contrôles en cours effectués par du personnel dûment formé, doivent être renforcés
373 en conséquence.

374 Le conditionnement doit garantir que le médicament expérimental reste en bon état
375 durant le transport et le stockage aux points de destination intermédiaires. Toute
376 ouverture ou altération du conditionnement extérieur pendant le transport doit être
377 facilement décelable.

378 Les opérations de reconditionnement peuvent être effectuées par du personnel habilité
379 dans un hôpital, une clinique ou un centre de santé satisfaisant aux exigences de
380 l'article 61, paragraphe 5, point a), du règlement (UE) n°536/2014.

381 **6.6. Étiquetage**

382 L'étiquetage des médicaments expérimentaux doit être conforme aux exigences des
383 articles 66, 67, 68 et 69 du règlement (UE) no 536/2014. Une liste des informations
384 devant figurer sur l'étiquette figure à l'annexe VI dudit règlement. L'étiquetage doit
385 être réalisé dans un site de fabrication conforme aux exigences de l'article 61,
386 paragraphe 1, du règlement (UE) n°536/2014.

387 S'il est nécessaire de modifier la date de péremption, une étiquette supplémentaire
388 doit être apposée sur le médicament expérimental. Cette étiquette supplémentaire doit
389 indiquer la nouvelle date d'expiration et rappeler le numéro de lot de fabrication et le
390 numéro de référence de l'essai clinique. Pour des raisons de contrôle de la qualité,
391 cette étiquette peut occulter l'ancienne date mais pas le numéro de lot initial.

392 L'opération de ré-étiquetage doit être effectuée par du personnel dûment formé,
393 conformément aux principes des bonnes pratiques de fabrication et aux modes
394 opératoires spécifiques et doit être vérifiée par une deuxième personne. Ce ré-
395 étiquetage doit être dûment documenté dans le dossier de lot. Afin d'éviter les erreurs,
396 l'activité de ré-étiquetage doit être assurée dans un espace séparé des autres activités.
397 Un vide de ligne en début et en fin d'activité doit être effectué ainsi qu'une
398 réconciliation des étiquettes. Les écarts constatés lors de la réconciliation doivent
399 faire l'objet d'une investigation et être considérés avant la libération de lot.

400 L'opération de ré-étiquetage peut être effectuée par le personnel habilité d'un hôpital,
401 d'une clinique ou d'un centre de santé satisfaisant aux exigences de l'article 61,
402 paragraphe 5, point a), du règlement (UE) n°536/2014.

403 **7. CONTRÔLE DE LA QUALITE**

404 Conformément à l'article 10 du règlement délégué (UE) 2017/1569 de la Commission, le
405 fabricant est tenu d'établir et de tenir à jour un système de contrôle de la qualité placé sous
406 l'autorité d'une personne possédant les qualifications requises et indépendante de la
407 production.

408 Les procédés n'étant pas nécessairement normalisés ni totalement validés, les contrôles
409 sont d'autant plus importants pour garantir que chaque lot satisfait aux spécifications
410 approuvées au moment de l'essai.

411 Le contrôle de la qualité du médicament expérimental, y compris le médicament utilisé
412 comme référence doit être effectué conformément aux informations soumises dans le
413 dossier de demande d'autorisation d'essai clinique, et tel qu'il a été autorisé par l'État
414 membre concerné conformément à l'article 25 du règlement (UE) n°536/2014.

415 L'efficacité de la mise en insu doit être vérifiée et enregistrée.

416 La durée de conservation des échantillons des médicaments expérimentaux doit satisfaire
417 aux exigences de l'article 10, paragraphe 4, du règlement délégué (UE) 2017/1569 de la
418 Commission

419 Les échantillons sont conservés dans un double objectif : fournir un échantillon pour les
420 futurs contrôles analytiques et ensuite conserver un spécimen du médicament expérimental
421 fini qui peut être utilisé dans le cadre d'une enquête d'un défaut de qualité du produit. Deux
422 catégories d'échantillons peuvent ainsi être identifiées :

- 423 • Échantillon de référence : échantillon d'un lot de matière première, d'article de
424 conditionnement ou de produit fini conservé pour être analysé si nécessaire.
425 Quand leur stabilité le permet, des échantillons de référence des étapes
426 intermédiaires critiques (celles nécessitant, par exemple, un contrôle analytique et
427 une libération), ou des produits intermédiaires qui ne sont pas restés sous le
428 contrôle effectif du fabricant, doivent être conservés.
- 429 • Echantillon modèle : échantillon d'un lot de produit fini dans son conditionnement
430 final. Il est conservé pour identification, par exemple de la présentation, du
431 conditionnement, de l'étiquetage, de la notice, du numéro de lot, de la date de
432 péremption en tant que de besoin pendant toute la durée de vie du lot concerné.

433 Dans des circonstances exceptionnelles, par exemple dans le cas où de petites quantités de
434 produits sont conditionnées pour différentes destinations ou dans le cas de produits très
435 onéreux, cette exigence peut être satisfaite sans conserver en double les échantillons.

436 Dans le cas des échantillons modèles, il est acceptable de conserver les informations
437 concernant le conditionnement final sous la forme d'enregistrements écrits,
438 photographiques ou électroniques à condition que de tels enregistrements fournissent des
439 informations suffisantes, par exemple les modèles de conditionnement, d'étiquetage et tout
440 document d'accompagnement éventuel permettant les enquêtes liées à l'utilisation du
441 produit. En cas d'enregistrement électronique, le système doit être conforme aux exigences
442 de l'annexe 11 des BPF.

443 Dans le cas où les échantillons de référence et les échantillons modèles sont présentés de
444 manière identique, c'est-à-dire sous forme d'unités de produits finis dans leur
445 conditionnement final, les échantillons modèles et les échantillons de référence peuvent
446 être considérés comme interchangeables.

447 Les échantillons ne sont pas exigés dans le cas d'un médicament expérimental qui est un
448 médicament utilisé comme référence, non masqué, dans son emballage d'origine et
449 provenant du site d'approvisionnement autorisé de l'Union Européenne ou d'un produit
450 qui bénéficie d'une autorisation de mise sur le marché délivrée par une autorité nationale
451 compétente au sein de l'UE ou par la Commission européenne.

452 Les échantillons sont conservés dans des locaux définis dans un cahier des charges entre le
453 promoteur et le (s) fabricant (s) et doivent être facilement accessibles pour les autorités
454 compétentes.

455 Les échantillons de référence du produit fini sont conservés, dans des conditions de
456 stockage définies, dans l'Union Européenne ou dans un pays tiers, dans le cas où des

457 accords appropriés existent entre l'Union Européenne et le pays exportateur garantissant
458 que le fabricant du médicament expérimental applique des normes de bonnes pratiques de
459 fabrication au moins équivalentes à celles définies par l'Union Européenne. Dans des
460 circonstances exceptionnelles, les échantillons de référence du produit fini peuvent être
461 conservés par le fabricant dans un autre pays tiers. Ce cas doit être justifié et documenté
462 dans un cahier des charges entre le promoteur, l'importateur dans l'UE, et le fabricant du
463 pays tiers.

464 L'échantillon de référence doit être d'une taille suffisante pour effectuer, à deux reprises
465 au minimum, tous les tests d'attributs qualité produit critiques tels que définis dans le
466 dossier du médicament expérimental autorisé par l'État membre. Toute exception à cette
467 règle doit être justifiée et approuvée par l'autorité nationale compétente.

468 **8. LIBERATION DES LOTS**

469 La libération des lots médicaments expérimentaux en France n'a pas lieu tant que le
470 pharmacien responsable n'a pas certifié conformément à l'article 62, paragraphe 1, du
471 règlement (UE) n°536/2014, que les exigences de l'article 63, paragraphes 1 et 3 du
472 règlement (UE) n°536/2014 et celles énoncées à l'article 12 du règlement délégué (UE)
473 2017/1569 sont remplies.

474 Les obligations de la personne qualifiée relatives aux médicaments expérimentaux
475 dépendent des différents cas de figure qui peuvent survenir et auxquels il est fait référence
476 ci-dessous :

477 i. Produit fabriqué au sein de l'Union Européenne (UE) mais non soumis à une
478 autorisation de mise sur le marché européen : les obligations sont définies à
479 l'article 62 du règlement (UE) n°536/2014 et à l'article 12, paragraphe 1,
480 point a), du règlement délégué ;

481 ii. Produit provenant de l'UE, en conformité avec l'article 80 point b de la
482 directive 2001/83/CE, et soumis à une autorisation de mise sur le marché
483 octroyée par une autorité compétente de l'Union européenne, quelle que soit
484 leur origine de fabrication : les obligations sont les mêmes que celles du i.
485 Cependant le champ de la certification peut se limiter à garantir que les produits
486 sont conformes à l'autorisation de l'essai clinique et à toute autre processus
487 ultérieur effectué par le fabricant visant à la mise en insu et aux modalités de
488 conditionnement et d'étiquetage spécifiques aux essais cliniques.

489 iii. Produit directement importé d'un pays tiers : les obligations sont celles définies
490 à l'article 62 du règlement (UE) n°536/2014 et à l'article 12, paragraphe 1,
491 point b du règlement délégué (UE) 2017/1569. Dans le cas où les médicaments
492 expérimentaux sont importés d'un pays tiers et qu'ils sont soumis à des accords
493 conclus entre l'Union Européenne et le pays concerné, tels qu'un accord de
494 reconnaissance mutuelle (ARM) les normes équivalentes de bonnes pratiques
495 de fabrication s'appliquent à condition que de tels accords soient adaptés pour
496 les médicaments expérimentaux. En l'absence d'un accord de reconnaissance
497 mutuelle, la personne qualifiée s'assure, par une bonne connaissance du
498 système qualité mis en place par le fabricant, que des normes équivalentes aux

499 bonnes pratiques de fabrication sont appliquées. La connaissance de ce système
500 s'acquiert normalement par le biais d'un audit du système qualité mis en place
501 par le fabricant. Dans les deux cas, la personne qualifiée pourra alors certifier
502 les lots, sur la base des documents fournis par le fabricant dans le pays tiers, et
503 documentera le rationnel de la certification.

504 Les informations contenues dans le dossier de spécification du produit doivent servir de
505 base pour évaluer la conformité de la certification et de la libération d'un lot donné par la
506 personne qualifiée et doivent dès lors lui être accessibles.

507 L'évaluation de chaque lot par la personne qualifiée en vue de sa certification avant sa
508 libération doit tenir compte des principes détaillés dans l'annexe 16 des BPF et inclut, le
509 cas échéant les documents suivants :

510 i Les dossiers de lots, y compris les bulletins de contrôle, les résultats de contrôle en
511 cours et les comptes rendus d'acceptation démontrant la bonne conformité avec le
512 dossier de spécifications du médicament, la commande, le protocole et le code de
513 randomisation. Ces dossiers incluent tout écart ou modification prévu ainsi que tout
514 contrôle ou test additionnel réalisé ; ils sont constitués, approuvés et signés par le
515 personnel autorisé en vertu du système qualité.

516
517 ii Les conditions de production.

518 iii Les enregistrements des opérations de nettoyage.

519 iv Les informations concernant la qualification des locaux et des équipements et la
520 validation des procédés et des méthodes.

521
522 v Les résultats de l'examen des produits conditionnés.

523 vi Le cas échéant, les résultats des analyses ou des contrôles effectués après
524 importation.

525
526 vii Les plans et rapports de stabilité.

527 viii Les informations concernant l'origine des produits et la vérification des
528 conditions de stockage et d'expédition.

529
530 ix Les rapports d'audits relatifs au système qualité adopté par le fabricant.

531 x Les documents certifiant que le fabricant est autorisé à fabriquer des médicaments
532 expérimentaux destinés à l'exportation par les autorités compétentes du pays tiers.

533 xi Le cas échéant, les exigences réglementaires relatives à l'autorisation de mise sur
534 le marché, les normes des bonnes pratiques de fabrication applicables et toute autre
535 vérification officielle du respect des bonnes pratiques de fabrication.

536 xii La vérification de la chaîne d'approvisionnement, y compris la fabrication, le
537 conditionnement, l'étiquetage et le contrôle qualité des médicaments
538 expérimentaux.

539 xiii Tout facteur dont aura connaissance la personne qualifiée qui concerne la qualité
540 du lot.

541 La pertinence des éléments susmentionnés varie selon le pays d'origine du produit, le
542 fabricant, le statut du médicament (avec ou sans une autorisation de mise sur le marché
543 dans l'Union Européenne ou dans un pays tiers), et sa phase de développement.

544 Lorsque les médicaments expérimentaux sont fabriqués et conditionnés dans des sites
545 différents, sous la responsabilité de différentes personnes qualifiées, la répartition des
546 responsabilités entre les personnes qualifiées en ce qui concerne la conformité d'un lot doit
547 être définie dans un document formellement accepté par toutes les parties.

548 Si nécessaire pour appuyer la certification, le pharmacien responsable ou la personne
549 qualifiée dans un Etat membre de la Communauté européenne ou dans un Etat partie à
550 l'accord sur l'EEE doit s'assurer que les médicaments expérimentaux ont été entreposés et
551 transportés dans des conditions permettant de maintenir la qualité du produit et la sécurité
552 de la chaîne d'approvisionnement. Ce peut être le cas des produits avec une date de
553 péremption courte expédiés avant la certification finale par la personne qualifiée ou quand
554 le retour de médicaments expérimentaux vers un fabricant autorisé est envisagé pour une
555 opération de ré-étiquetage ou de reconditionnement

556 La personne qualifiée ou le pharmacien responsable n'est pas tenu de certifier le
557 reconditionnement ou le ré-étiquetage lorsque ces opérations sont réalisées conformément
558 à l'article 61, paragraphe 5, point a), du règlement (UE) n°536/2014.

559 Dans le cas où le promoteur délègue au fabricant la libération, en plus de la certification
560 réalisée par la personne qualifiée, les modalités de cette délégation doivent être définies
561 dans un contrat conclu entre le promoteur et le fabricant. L'autorisation de l'essai clinique
562 concerné et ses amendements doivent être disponibles en tant qu'élément de référence dans
563 le dossier de spécification du médicament et le fabricant doit s'assurer de l'obtention des
564 autorisations de l'essai clinique avant l'expédition pour utilisation des médicaments
565 expérimentaux.

566 Après certification par la personne qualifiée, les médicaments expérimentaux doivent être
567 stockés et transportés dans des conditions permettant de maintenir la qualité du produit et
568 la sécurité de la chaîne d'approvisionnement.

569 **9. OPÉRATIONS EXTERNALISÉES**

570 Les activités qui sont externalisées doivent être définies, approuvées et contrôlées par
571 contrat écrit entre le donneur d'ordre et le tiers à qui les activités sont confiées
572 conformément à l'article 13 du règlement délégué et les principes détaillés dans le chapitre
573 7 des BPF.

574 **10. RECLAMATIONS**

575 Des procédures écrites doivent décrire les mesures à prendre dès réception d'une
576 réclamation sur le site de fabrication, de stockage ou d'importation. Toutes les

577 réclamations doivent être documentées et évaluées afin de déterminer si elles représentent
578 un potentiel défaut qualité du produit ou d'autres problèmes. Des procédures doivent
579 garantir que le promoteur est en mesure d'évaluer les réclamations afin de déterminer si
580 elles justifient le signalement de violation grave, comme l'exige l'article 52 du règlement
581 (UE) n°536/2014.

582 L'enquête relative au défaut de qualité doit être effectuée conformément aux principes
583 décrits en détail dans le chapitre 8 des BPF.

584 Les conclusions de l'enquête doivent faire l'objet de discussions entre le fabricant et le
585 promoteur, s'ils sont distincts, en temps utile. Cela implique la participation de la personne
586 qualifiée et des personnes responsables de l'essai clinique concerné afin d'évaluer toute
587 incidence éventuelle sur la recherche, le développement du médicament et sur les
588 personnes qui se prêtent à la recherche.

589 **11. RAPPELS ET RETOURS**

590 **11.1. Rappels**

591 Des procédures visant à rappeler les médicaments expérimentaux et à consigner ces
592 opérations, conformément à l'article 14 du règlement délégué sont établies par le
593 promoteur en collaboration avec le fabricant s'ils sont distincts. Le fabricant,
594 l'investigateur et le représentant du promoteur doivent connaître leurs obligations
595 dans le cadre de la procédure de rappel. La procédure de rappel du médicament
596 expérimental doit être conforme aux principes énoncés dans le chapitre 8 des BPF.

597 Pour faciliter le rappel, un inventaire détaillé des expéditions réalisées par le fabricant
598 doit être conservé.

599 **11.2. Retours**

600 Les médicaments expérimentaux retournés sont clairement identifiés et stockés dans
601 une zone réservée à cet effet, et placée sous un contrôle adéquat. Des inventaires de
602 ces médicaments retournés sont établis et conservés.

603 **11.3. Destruction**

604 Le fabricant ou le représentant du promoteur doivent détruire les médicaments
605 expérimentaux uniquement sur autorisation écrite préalable du promoteur. Les
606 modalités de la destruction des médicaments expérimentaux doivent être décrites dans
607 le protocole. Tout accord entre le promoteur et le fabricant à cet égard doit être défini
608 dans le contrat.

609 La destruction des médicaments expérimentaux non utilisés doit être réalisée
610 seulement après réconciliation entre les produits expédiés, les produits utilisés et ceux
611 retournés et après que les écarts constatés entre les quantités des produits mentionnés
612 ci-dessus ont été investigués de façon satisfaisante et que ce bilan comparatif a été
613 accepté.

614 Les enregistrements des opérations de destruction doivent être conservés et
 615 comprendre un certificat daté de destruction ou une attestation confirmant la
 616 réalisation de cette opération destinés au promoteur. Ces documents doivent
 617 clairement identifier ou permettre la traçabilité des lots et / ou des numéros de patients
 618 inclus dans la recherche biomédicale concernés, ainsi que les quantités effectivement
 619 détruites.

620 **GLOSSAIRE DES TERMES TELS QU'UTILISES DANS CES LIGNES DIRECTRICES**
 621

Terme	Définition
Fabrication par campagne	Fabrication d'une série de lots du même produit durant une période de temps donnée, suivie d'une procédure de nettoyage appropriée et validée.
Médicament utilisé comme référence	Médicament en expérimentation y compris placebo utilisé comme référence dans un essai clinique
Date de péremption	Date apposée sur le contenant et / ou les étiquettes d'un médicament expérimental, spécifiant la durée durant laquelle le médicament expérimental est supposé rester à l'intérieur des spécifications établies à péremption s'il est stocké dans des conditions définies et après laquelle il ne doit pas être utilisé.
Commande	tout acte fait auprès du fabricant demandant la fabrication et / ou le conditionnement et / ou l'expédition d'un certain nombre d'unités de médicaments expérimentaux et émanant du promoteur ou de son représentant.
Randomisation (ou tirage au sort)	Procédé selon lequel est attribué le produit aux personnes sujets de l'essai que ce soit pour le traitement ou le contrôle et ce, de façon aléatoire en vue de réduire les biais dans la réalisation de la recherche.

Date de re-contrôle	Date à laquelle une matière doit être réexaminée pour s'assurer qu'elle est encore apte à être utilisée.
Expédition	Ensemble des opérations de colisage en vue de l'expédition et de l'envoi de commandes de médicaments expérimentaux.

622

PROJET