

## ADMINISTRATION

### AUTORITÉS ADMINISTRATIVES INDÉPENDANTES ET ÉTABLISSEMENTS SOUS TUTELLE

#### **Décision du 25 février 2014 relative aux bonnes pratiques de fabrication et modifiant la décision du 4 décembre 2013 (JO n° 0056 du 7 mars 2014)**

NOR : AFSM1400034S

Le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé,  
Vu la directive 2001/82/CE et la directive 2001/83/CE du Parlement et du Conseil du 6 novembre 2001, modifiée par la directive 2011/62/UE, instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage vétérinaire et un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, ensemble le guide des bonnes pratiques de fabrication publié par la Commission européenne ;  
Vu la directive 2003/94/CE de la Commission du 8 octobre 2003 établissant les principes et lignes directrices de fabrication concernant les médicaments à usage humain et les médicaments expérimentaux à usage humain ;  
Vu le code de la santé publique, notamment les articles L. 5121-5, L. 5124-1, L. 5138-1 et L. 5138-3 ;  
Vu la décision du 4 décembre 2013 relative aux bonnes pratiques de fabrication ;  
Vu l'avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail en date du 15 janvier 2014 ;  
Considérant la publication par la Commission européenne d'une nouvelle annexe II au guide européen des bonnes pratiques de fabrication,

Décide :

#### Article 1<sup>er</sup>

La ligne directrice n° 2 intitulée « LD. 2. FABRICATION DES MÉDICAMENTS BIOLOGIQUES À USAGE HUMAIN », telle que figurant en annexe de la décision du 4 décembre 2013 susvisée, est remplacée par les dispositions annexées à la présente décision<sup>1</sup>.

#### Article 2

Le directeur de l'inspection est chargé de l'exécution de la présente décision, qui sera publiée au *Journal officiel* de la République française.

Fait le 25 février 2014.

D. MARANINCHI

---

<sup>1</sup> Cette décision paraîtra, accompagnée de son annexe, au *Bulletin officiel santé, protection sociale et solidarité* du ministère des affaires sociales et de la santé sous le numéro 2014/3 du mois de mars 2014.

## ANNEXE II

### FABRICATION DES SUBSTANCES ACTIVES ET DES MÉDICAMENTS BIOLOGIQUES À USAGE HUMAIN

#### Champ d'application

Les méthodes employées dans la fabrication des substances actives biologiques et des médicaments biologiques à usage humain («substances actives et médicaments biologiques») constituent un facteur déterminant dans l'élaboration du contrôle réglementaire applicable. Les substances actives et les médicaments biologiques peuvent ainsi être définis en se référant à leur méthode de fabrication. Cette annexe fournit des orientations sur la gamme complète des substances actives et médicaments définis comme biologiques.

Cette annexe se compose de deux parties principales :

a) La partie A contient des recommandations complémentaires pour la fabrication des substances actives et des médicaments biologiques, depuis le contrôle des lots de semence et des banques de cellules jusqu'aux activités de finition et au contrôle.

b) La partie B contient d'autres orientations pour une sélection de types de substances actives et de médicaments biologiques.

Cette annexe, ainsi que plusieurs autres annexes du guide des BPF, fournissent des lignes directrices qui complètent celles de la partie I et de la partie II du présent guide. Le champ d'application de cette annexe comporte deux aspects :

a) Étape de fabrication – pour les substances actives biologiques, jusqu'au point précédant immédiatement leur stérilisation, la source de recommandation principale est la partie II.

Les orientations pour les étapes ultérieures de fabrication des produits biologiques sont couvertes par la partie I.

b) Type de produit – cette annexe fournit des lignes directrices sur la gamme complète des médicaments définis comme biologiques.

Ces deux aspects sont illustrés dans le tableau 1 : il faut noter que ce tableau est donné à titre illustratif et qu'il n'est pas destiné à décrire le champ d'application précis. Il faut aussi comprendre qu'en accord avec le tableau correspondant de la partie II, le niveau des BPF va en augmentant, des premières aux dernières étapes de fabrication des substances actives biologiques, mais il faut toujours se conformer aux principes des BPF. L'inclusion de certaines étapes initiales de la fabrication dans le champ d'application de cette annexe n'implique pas que ces étapes seront systématiquement soumises à des inspections par les autorités.

Les antibiotiques ne sont pas définis comme des médicaments biologiques, toutefois lorsque la fabrication comporte certaines étapes biologiques, on peut utiliser les références de cette annexe. Les lignes directrices relatives aux médicaments dérivés du sang ou du plasma humain fractionné sont couvertes par l'annexe XIV et, pour les produits à base de plantes non transgéniques, par l'annexe VII.

Dans certains cas, une autre législation s'applique aux matières premières de départ :

a) Tissus et cellules utilisés pour des produits fabriqués industriellement (tels que les médicaments) : les dispositions des articles L. 1243-1 et suivants du code de la santé publique et les textes réglementaires pris pour leur application transposant la directive 2004/23/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 relative à l'établissement de normes de qualité et de sécurité pour le don, l'obtention, le contrôle, la transformation, la conservation, le stockage et la distribution des tissus et cellules d'origine humaine<sup>2</sup> et la directive 2006/17/CE de la Commission du 8 février 2006 portant application de la directive 2004/23/CE du Parlement européen et du Conseil concernant certaines exigences techniques relatives au don, à l'obtention et au contrôle de tissus et cellules d'origine humaine<sup>3</sup>. Il convient de tenir compte de ces dispositions en ce qu'elles concernent le prélèvement et la sélection des tissus et cellules. Ces tissus et cellules deviennent les substances

---

<sup>2</sup> JOUE L 102, 7 avril 2004, p. 48.

<sup>3</sup> JOUE L 38, 9 février 2006, p. 40.

actives biologiques pour plusieurs types de médicaments biologiques (par ex., lorsqu'ils sont «transformés»<sup>4</sup>), étape à partir de laquelle s'appliquent les BPF et les autres exigences réglementaires relatives aux médicaments.

b) Lorsque du sang ou des composants sanguins sont utilisés comme matières premières de départ pour les médicaments de thérapie innovantes (MTI), les dispositions des articles L. 1221-1 et suivants du code de la santé publique et les textes réglementaires pris pour leur application transposant la directive 2002/98/CE du Parlement européen et du Conseil du 27 janvier 2003 relative à l'établissement de normes de qualité et de sécurité pour la collecte, le contrôle, la transformation, le stockage et la distribution du sang humain et des composants sanguins et modifiant la directive 2001/83/CE<sup>5</sup> et ses directives de la Commission, fournissent les exigences techniques<sup>6</sup> pour la sélection des donneurs et la collecte et le contrôle du sang et des composants sanguins.

c) La fabrication et le contrôle des organismes génétiquement modifiés doivent être conformes aux exigences nationales. Conformément aux articles L. 532-1 et suivants du code de l'environnement et les textes réglementaires pris pour leur application et transposant la directive 2009/41/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 mai 2009 relative à l'utilisation confinée de micro-organismes génétiquement modifiés<sup>7</sup>, un confinement approprié et d'autres mesures de protection doivent être instaurés et maintenus dans les installations où l'on manipule des micro-organismes génétiquement modifiés. Un avis doit être demandé au Haut Conseil des biotechnologies en vue d'instaurer et de maintenir le niveau de sécurité biologique approprié. Il ne doit pas y avoir d'incompatibilités avec les exigences relatives aux BPF.

**Tableau 1 – Guide illustratif des activités de fabrication entrant dans le champ d'application de l'annexe II**

TYPE ET SOURCE de la matière	EXEMPLE de produit	APPLICATION DE CE GUIDE AUX ÉTAPES DE FABRICATION indiquées en gris			
1. Sources animales ou végétale: non transgéniques	Héparines, insuline, enzymes, protéines, extraits allergéniques, immunosérum, MTI	Collecte de plante, d'organe, de tissu ou de liquide <sup>8</sup>	Découpe, mélange et/ou traitement préliminaire	Isolement et purification	Formulation, répartition
2. Virus ou bactéries/fermentation/cultures cellulaires	Vaccins viraux ou bactériens; enzymes, protéines	Création et entretien de banque de cellules mère <sup>9</sup> [ <i>master cell bank</i> , MCB], banque de cellules de travail [ <i>working cell bank</i> , WCB], lot de semence primaire virale [ <i>master viral seed</i> , MVS], lot de semence de travail virale [ <i>working viral seed</i> , WVS]	Culture cellulaire et/ou fermentation	Inactivation lorsque applicable, isolement et purification	Formulation, répartition
3. Biotechnologie – fermentation/cultures cellulaires	Produits recombinants, anticorps monoclonaux, allergènes, vaccins, thérapie génique (vecteurs viraux et non viraux, plasmides)	Création et entretien de banque de cellules mère (MCB) et banque de cellules de travail (WCB), lot de semence primaire [ <i>master seed lot</i> , MSL], lot de semence de travail [ <i>working seed lot</i> , WSL]	Culture cellulaire et/ou fermentation	Isolement, purification, modification	Formulation, répartition
4. Sources animales: transgéniques	Protéines recombinantes, MTI	Banque transgénique primaire et de travail	Découpe, mélange et/ou traitement préliminaire	Isolement, purification, et modification	Formulation, répartition

<sup>4</sup> Détails dans les articles 3.2 et 3.3 de la directive 2009/120/CE de la Commission.

<sup>5</sup> JOUE L 33, 8 février 2003, p. 30.

<sup>6</sup> Guide des « bonnes pratiques » en cours d'élaboration.

<sup>7</sup> JOUE L 125, 21 mai 2009, p. 75.

5. Sources végétales : transgéniques	Protéines recombinantes, vaccins, allergènes	Banque transgénique primaire et de travail	Culture, récolte <sup>10</sup>	Extraction initiale, isolement, purification, modification	Formulation, répartition
6. Sources humaines	Enzymes dérivées de l'urine, hormones	Collecte de liquide <sup>11</sup>	Mélange et/ou traitement préliminaire	Isolement et purification	Formulation, répartition
7. Sources humaines et/ou animales	Thérapie génique : cellules génétiquement modifiées	Don, obtention et contrôle du tissu/des cellules initiales <sup>12</sup>	Fabrication du vecteur <sup>13</sup> et purification des cellules et transformation	Modification génétique de cellules <i>ex vivo</i> , création de banque de cellules mère (MCB), banque de cellules de travail (WCB) ou de stock de cellules	Formulation, répartition
	Thérapie cellulaire somatique	Don, obtention et contrôle du tissu/des cellules initiales <sup>13</sup>	Création de banque de cellules mère (MCB), , banque de cellules de travail (WCB) ou de stock de cellules	Isolement, culture, purification de cellules, combinaison avec des composants non cellulaires	Formulation, combinaison répartition,
	Produits issus de l'ingénierie tissulaire	Don, obtention et contrôle du tissu/des cellules initiales <sup>14</sup>	Transformation initiale, isolement et purification, création de banque de cellules mère (MCB), banque de cellules de travail (WCB), de stock de cellules primaires	Isolement, culture, purification de cellules, combinaison avec des composants non cellulaires	Formulation, combinaison, répartition

<sup>8</sup> Voir la section B1 pour l'étendue de l'application des principes BPF.

<sup>9</sup> Voir la section sur le « Système de lots de semences et de banques de cellules » pour l'étendue de l'application des principes BPF.

<sup>10</sup> La ligne directrice HMPC relative aux bonnes pratiques agricoles et de récolte – EMA/HMPC/246616/2005 peut s'appliquer pour la culture, la récolte et la transformation initiale dans les champs ouverts.

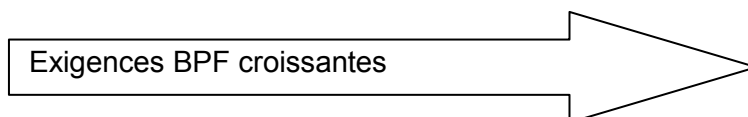
<sup>11</sup> Application des principes des BPF, voir texte explicatif dans « Champ d'application ».

<sup>12</sup> Les tissus et cellules humains doivent être conformes aux dispositions des articles L. 1243-1 et suivants du code de la santé publique et des textes réglementaires pris pour leur application relative à cette étape.

<sup>13</sup> Lorsque ceux-ci sont des vecteurs viraux, les principaux contrôles sont les mêmes que pour la fabrication des virus (rang 2).

<sup>14</sup> JOUE L 294, 25 octobre 2006, p. 32.

Voir le glossaire pour l'explication des acronymes



### Principe

La fabrication des substances actives et des médicaments biologiques implique certaines considérations spécifiques dictées par la nature de ces produits et par les procédés utilisés. Les méthodes selon lesquelles sont fabriqués, contrôlés et administrés les médicaments biologiques rendent nécessaires certaines précautions particulières.

À la différence des médicaments classiques, qui sont fabriqués au moyen de techniques physiques et chimiques capables d'un haut degré de reproductibilité, la fabrication des substances actives et des médicaments biologiques implique des procédés et matières biologiques tels que la culture de cellules ou l'extraction à partir d'organismes vivants. Ces procédés biologiques peuvent présenter une variabilité inhérente, de sorte que la gamme et la nature des sous-produits peuvent varier. Les principes de gestion du risque qualité (*quality risk management* [QRM]) sont donc particulièrement importants pour cette classe de matières, et doivent être appliqués afin de développer une stratégie de contrôle durant toutes les étapes de la fabrication, de façon à minimiser la variabilité et à réduire le risque de contamination et de contamination croisée.

Les matières et les conditions utilisées dans les procédés de culture étant conçues pour permettre la croissance de cellules et de micro-organismes spécifiques, elles offrent aux contaminants microbiens extrinsèques l'opportunité de se développer. De plus, de nombreux produits ont une capacité limitée à résister à un large éventail de techniques de purification, en particulier celles destinées à inactiver ou à éliminer les contaminants viraux adventices. La conception des procédés, des équipements, des installations, des appareils, les conditions de préparation et d'ajout de tampons et de réactifs, l'échantillonnage et la formation des opérateurs constituent des principes primordiaux pour minimiser de tels risques de contamination.

Les spécifications relatives aux produits (telles que celles figurant dans les monographies des pharmacopées, les autorisations de mise sur le marché [AMM] et les autorisations d'essais cliniques [AEC] définissent si les substances et les matières peuvent ou non contenir, et à quelles étapes, une charge microbienne donnée ou si elles doivent être stériles. De même, le processus de fabrication doit être conforme aux autres spécifications édictées dans l'AMM ou dans l'autorisation d'essai clinique (par ex., nombre de générations [doublements, passages] entre le lot de semence ou la banque de cellules).

Pour les matières biologiques qui ne peuvent pas être stérilisées (par ex., par filtration), le procédé doit s'effectuer dans des conditions aseptiques afin de minimiser l'introduction de contaminants. Lorsqu'elles existent, les recommandations du comité des médicaments à usage humain de l'Agence européenne des médicaments concernant la validation des méthodes de fabrication spécifiques, telles que les méthodes d'élimination ou d'inactivation des virus, doivent être consultées. L'application d'une surveillance et de contrôles environnementaux appropriés et, lorsque ceci est faisable, l'utilisation de systèmes de nettoyage et de stérilisation *in situ* couplés à l'utilisation de systèmes fermés peut réduire significativement le risque de contamination accidentelle et de contamination croisée.

Le contrôle inclut habituellement des techniques d'analyse biologique dont la variabilité est en général plus importante que celle des déterminations physico-chimiques. Il est donc crucial d'utiliser un procédé de fabrication robuste, et les contrôles en cours de fabrication revêtent une importance particulière dans la fabrication des substances actives et des médicaments biologiques.

Les médicaments biologiques contenant des tissus ou des cellules d'origine humaine, comme certains MTI, doivent être conformes aux dispositions des articles L. 1243-1 et suivants du code de la santé publique et des textes réglementaires pris pour leur application concernant le don et la sélection biologique transposant la directive 2004/23/CE et la directive 2006/17/CE de la Commission. En accord avec la directive 2006/86/CE de la Commission du 24 octobre 2006 portant application de la directive 2004/23/CE du Parlement européen et du Conseil concernant les exigences de traçabilité, la notification de réactions et d'effets indésirables graves, ainsi que certaines exigences de codification, de transformation, de conservation, de stockage et de distribution des tissus et cellules d'origine humaine<sup>15</sup>, le prélèvement et le contrôle doivent être effectués conformément au système de qualité approprié pour lequel les normes et spécifications sont définies dans son annexe<sup>16</sup>. Par ailleurs, les exigences relatives à la traçabilité mentionnées à l'article R. 1211-19 du code de la santé publique et dans l'arrêté du 14 mai 2010 fixant le contenu des informations permettant d'utiliser des éléments et produits du corps humain à des fins thérapeutiques, ainsi que certaines exigences de codification, de préparation, de conservation, de stockage et de distribution des tissus et cellules d'origine humaine<sup>17</sup>, s'appliquent à partir du donneur (tout en maintenant la confidentialité du donneur) et durant les étapes applicables à l'établissement ou aux organismes mentionnés à l'article L. 1243-2 du code de la santé publique, et continuent de s'appliquer sous la législation régissant les médicaments dans l'établissement où est utilisé le produit.

Les substances actives et les médicaments biologiques doivent être conformes à la dernière version de la note explicative concernant la réduction du risque de transmission des encéphalopathies spongiformes animales (EST) par les médicaments à usage humain et vétérinaire<sup>18</sup>.

---

<sup>15</sup> JOUE L 294, 25 octobre 2006, p. 32.

<sup>16</sup> Guide de bonnes pratiques en cours d'élaboration.

<sup>17</sup> JOUE L 294, 25 octobre 2006, p. 32.

<sup>18</sup> EMA/410/01.

PARTIE A  
ORIENTATIONS GÉNÉRALES

**Personnel**

1. Le personnel (y compris le personnel chargé du nettoyage, de la maintenance ou du contrôle de la qualité [CQ]) travaillant dans des zones où sont fabriqués et contrôlés des substances actives et des médicaments biologiques doit recevoir une formation initiale, puis continue, spécifique aux produits fabriqués et à leur tâches, intégrant les mesures de sécurité propres à protéger le produit, le personnel et l'environnement.

2. L'état de santé du personnel doit être pris en considération pour la sécurité du produit. Le cas échéant, le personnel travaillant à la production, à la maintenance, au contrôle et aux soins des animaux (ainsi qu'à leurs inspections) doit être vacciné avec les vaccins appropriés et subir des contrôles médicaux réguliers.

3. Tout changement de l'état de santé du personnel susceptible d'influer négativement sur la qualité du produit doit amener à l'exclusion de la zone de production, et les enregistrements appropriés doivent être conservés. La production du vaccin BCG et de tuberculines doit être limitée au personnel faisant l'objet d'une surveillance particulière par des contrôles réguliers de leur statut immunologique ou de radiographies thoraciques. La surveillance sanitaire du personnel doit être proportionnelle au risque, et des conseils médicaux doivent être prodigués au personnel manipulant des organismes dangereux.

4. Lorsqu'il s'avère nécessaire de minimiser le risque de contamination croisée, il faut veiller à restreindre le mouvement de tout le personnel (y compris le personnel du CQ, de la maintenance et du nettoyage) sur la base des principes QRM. En général, le personnel ne doit pas passer des zones d'exposition à des micro-organismes vivants, à des organismes génétiquement modifiés, à des toxines ou à des animaux, vers des zones où sont manipulés d'autres produits, des produits inactivés ou des organismes différents. Si ce passage est inévitable, les mesures de contrôle de la contamination doivent reposer sur les principes QRM.

**Locaux et équipement**

5. En tant qu'éléments de la stratégie de contrôle, le degré de contrôle environnemental de la contamination particulière et microbienne des locaux de production doit être adapté à la substance active, au produit intermédiaire ou fini et à l'étape de production, en gardant en mémoire le niveau de contamination potentiel des matières premières et les risques pour le produit. Le programme de surveillance environnementale doit être complété par l'inclusion de méthodes visant à détecter la présence de micro-organismes spécifiques (à savoir : organismes hôtes, levures, moisissures, organismes anaérobies, etc.) lorsque le processus QRM l'indique.

6. Les installations de fabrication et de stockage, les spécifications des procédés et des conditions environnementales doivent être conçues pour empêcher la contamination extrinsèque des produits. La prévention de la contamination est plus appropriée que sa détection et son élimination, bien que la contamination soit vraisemblablement mise en évidence durant des procédés tels que la fermentation et la culture cellulaire. Lorsque les procédés ne sont pas en système clos et que, de ce fait, le produit est exposé à l'environnement immédiat du local (par ex., durant l'ajout de compléments, de milieux, de tampons, de gaz, de manipulations pendant la fabrication de MTI), des mesures de contrôle, y compris des contrôles techniques et environnementaux, doivent être mis en place sur la base des principes QRM. Ces principes QRM doivent prendre en compte les principes et recommandations des sections appropriées de l'annexe I du présent guide des BPF, lors du choix des niveaux de classification environnementales et des contrôles associés.

7. Des zones de production dédiées doivent être utilisées pour la manipulation des cellules vivantes susceptibles de résister dans l'environnement de fabrication. Une zone de production dédiée devra être utilisée pour la fabrication d'organismes pathogènes (à savoir : niveau de sécurité biologique 3 ou 4).

8. La fabrication dans une installation multiproduits peut être acceptable lorsque les considérations ou les mesures suivantes, ou équivalentes (appropriées en fonction des types de produit concernés), font partie intégrante d'une stratégie de contrôle efficace destinée à empêcher toute contamination croisée :

- a) La connaissance des caractéristiques principales de tous les organismes et cellules et de tous les agents adventices (par ex., pathogénicité, détectabilité, persistance, sensibilité à l'inactivation), dans la même installation.

- b) Lorsque la production est caractérisée par de multiples petits lots provenant de différentes matières premières de départ (par ex., produits à base de cellules), les facteurs tels que l'état de santé des donneurs, le risque de perte totale du produit provenant de ou à destination de patients spécifiques, doivent être pris en compte lorsque des travaux simultanés sont envisagés pendant le développement de la stratégie de contrôle.
- c) Les organismes vivants et les spores ne peuvent pas pénétrer dans les zones ou équipements non concernées en identifiant toutes les voies potentielles de contamination croisée, en utilisant des composants à usage unique et en mettant en place des solutions techniques telles que des systèmes fermés.
- d) Les mesures de contrôle visant à éliminer les organismes et les spores avant la fabrication d'autres produits; ces mesures de contrôle doivent également prendre en compte le système de traitement d'air (CTA). Le nettoyage et la décontamination relatifs aux organismes et aux spores doivent être validés.
- e) La surveillance environnementale spécifique aux micro-organismes utilisés, lorsque les micro-organismes sont susceptibles de persister dans l'environnement de fabrication et que des méthodes sont disponibles, est conduite dans des zones adjacentes lors de la fabrication et après achèvement du nettoyage et de la décontamination. Il faut aussi surveiller les risques engendrés par l'utilisation de certains équipements de surveillance (par ex., surveillance des particules en suspension dans l'air) dans les zones de manipulation d'organismes vivants et/ou sporulents.
- f) Les produits, équipements, équipements auxiliaires (par ex., pour l'étalonnage et la validation) et les consommables doivent être entrés et/ou sortis de ces zones de façon à empêcher la contamination d'autres zones, d'autres produits et d'autres étapes de fabrication du produit (par ex., empêcher la contamination de produits inactivés ou d'anatoxines par des produits non inactivés).
- g) La fabrication par campagne.

9. Pour les opérations de finition (secondaires)<sup>19</sup>, la nécessité de disposer d'installations spécifiques dépendra des considérations susmentionnées et de considérations supplémentaires telles que les besoins spécifiques du médicament biologique et des caractéristiques d'autres produits, y compris les produits non biologiques, dans la même installation. D'autres mesures de contrôle pour les opérations de finition peuvent inclure la nécessité d'ajout de séquences spécifiques, des régulations de vitesses de mélange, de temps et de température, des limites d'exposition à la lumière, et des mesures de confinement et de nettoyage en cas de dissémination.

10. Les mesures et les procédures nécessaires au confinement (par ex., pour la sécurité de l'environnement et de l'opérateur) ne doivent pas être incompatibles avec celles relatives à la qualité du produit.

11. Les centrales de traitement d'air doivent être conçues, construites et entretenues afin de minimiser le risque de contamination croisée entre les différentes zones de fabrication et peuvent nécessiter d'être dédiées à une zone. Sur la base des principes QRM, il convient d'envisager l'utilisation de systèmes en « tout air neuf ».

12. Des zones à pression positive doivent être utilisées pour la fabrication des produits stériles, mais l'utilisation de pression négative, dans les zones spécifiques au point d'exposition aux agents pathogènes, est acceptable pour des raisons de confinement. Lorsqu'on utilise des zones de pression négative ou des enceintes de sécurité pour le traitement aseptique des matières comportant un risque particulier (par ex., agents pathogènes), celles-ci doivent être entourées par une zone propre de pression positive de classe appropriée. Ces cascades de pression doivent être clairement définies et surveillées en permanence avec des systèmes d'alarme appropriés.

13. L'équipement utilisé pendant la manipulation des organismes et cellules vivants, y compris ceux utilisés pour l'échantillonnage, doit être conçu pour empêcher toute contamination durant le procédé.

14. Le confinement primaire<sup>20</sup> doit être conçu et contrôlé périodiquement afin de garantir la prévention de fuites d'agents biologiques dans l'environnement de travail immédiat.

15. Des systèmes de « nettoyage en place », de « stérilisation en place » doivent être utilisés lorsque cela est possible. Les vannes situées sur les cuves de fermentation doivent être entièrement stérilisables à la vapeur.

---

<sup>19</sup> Formulation, remplissage et conditionnement.

<sup>20</sup> Voir glossaire principal des BFP relatif au « confinement ».

16. Les filtres à air doivent être hydrophobes, et leur durée de vie prévue doit être validée à l'aide de tests d'intégrité effectués à des intervalles réguliers établis à partir des principes QRM.

17. Les systèmes de drainage doivent être conçus de façon à neutraliser et à décontaminer efficacement les effluents afin de minimiser le risque de contamination croisée. La réglementation locale doit être appliquée afin de minimiser le risque de contamination de l'environnement extérieur en fonction du risque associé au danger biologique des déchets.

18. En raison de la variabilité des produits biologiques ou des procédés de fabrication, les matières premières appropriées/critiques (telles que les milieux de culture et les tampons) doivent être mesurées ou pesées durant la production. Dans ces cas, de petites quantités de ces matières premières peuvent être stockées dans la zone de production pendant une durée déterminée, basée sur des critères définis tels que la durée de fabrication du lot ou de la campagne.

### Animaux

19. Une large gamme d'espèces animales est utilisée dans la fabrication de nombreux médicaments biologiques. Elle peut être divisée en deux grands types :

- a) Groupes vivants, cheptels, élevages ; exemples d'utilisation : vaccin antipoliomyélique (singes), immunosérums pour les venins de serpent et vaccin antitétanique (chevaux, moutons et chèvres), allergènes (chats), vaccin antirabique (lapins, souris et hamsters), produits transgéniques (chèvres, bovins).
- b) Tissus et cellules d'origine animale prélevés *post mortem* et provenant d'établissements tels que les abattoirs ; exemples d'utilisation : cellules xénogéniques provenant de tissus et de cellules d'origine animale, cellules nourricières destinées à activer la croissance de certains MTI, sources provenant des abattoirs pour les enzymes, les anticoagulants et les hormones (moutons et porcs).

On peut en outre utiliser les animaux pour le contrôle de la qualité soit dans des tests génériques tels que les tests pyrogènes, soit pour des tests d'activité spécifique, tels que le vaccin contre la coqueluche (souris), l'effet pyrogène (lapins), le vaccin BCG (cochons d'Inde).

20. Outre le respect de la réglementation régissant les encéphalopathies spongiformes transmissibles (EST), des programmes de surveillance permanents des autres agents adventices dangereux (maladies zoonotiques, maladies d'origine animale) doivent être mis en place et enregistrés. Des conseils auprès de spécialistes doivent être obtenus afin d'instaurer ces programmes. Les cas de maladies survenant chez les animaux sources/donneurs doivent faire l'objet d'investigations en fonction de leur pertinence, notamment pour les animaux en contact les uns avec les autres, utilisés pour un usage continu (pour la fabrication, comme sources de matières premières et de matières premières de départ, pour le contrôle de la qualité et le contrôle de sécurité), les décisions doivent être documentées. Une procédure rétrospective doit être mise en place précisant le processus de prise de décision afin de pouvoir déterminer si la substance active ou le médicament biologique dans lesquels ont été utilisées ou incorporées les matières premières ou matières premières de départ issues de ces animaux sont impactés. Ce processus de prise de décision peut inclure un nouveau contrôle des échantillons de réserve provenant des collectes antérieures du même animal donneur (lorsque ceci est applicable) afin d'établir quel est le dernier don négatif. La période de retrait des agents thérapeutiques utilisés pour traiter les animaux sources/donneurs doit être documentée et utilisée pour décider du retrait de ces animaux du programme pour des périodes définies.

21. Un soin particulier doit être apporté à la prévention et à la surveillance des infections chez les animaux sources/donneurs. Les mesures doivent inclure les sources d'approvisionnement, les installations, l'élevage, la biosécurité, les procédures, les programmes de tests, le contrôle des litières et des aliments. Ceci revêt une importance particulière pour les animaux exempts de germes pathogènes lorsque les exigences de la monographie de la pharmacopée européenne doivent être remplies. La surveillance de l'hébergement et de la santé doit être définie pour les autres catégories d'animaux (par ex., troupeaux ou élevages sains).

22. Pour les produits fabriqués à partir d'animaux transgéniques, la traçabilité depuis la création de ces animaux à partir des animaux sources doit être maintenue.

23. Il faut se conformer aux dispositions en vigueur relatives à la protection des animaux utilisés à des fins expérimentales ou à d'autres fins scientifiques en ce qui concerne les exigences relatives aux locaux, aux soins et à la quarantaine des animaux. L'hébergement des animaux utilisés pour la production et le contrôle de substances actives et de médicaments biologiques doit être séparé des zones de production et de contrôle.

24. Les critères principaux pour les différentes espèces animales doivent être définis, surveillés et enregistrés. Ces critères peuvent inclure l'âge, le poids et l'état de santé des animaux.



25. Les animaux, les agents biologiques et les tests effectués doivent être soumis à un système d'identification afin de prévenir tout risque de confusion et de maîtriser tous les risques identifiés.

### **Documentation**

26. Les matières premières et les matières premières de départ peuvent nécessiter une documentation supplémentaire sur la source, l'origine, la chaîne de distribution, la méthode de fabrication et les contrôles appliqués pour garantir un niveau de contrôle approprié incluant leur qualité microbiologique.

27. Certains types de produits peuvent nécessiter une définition spécifique des matériaux constituant un lot, notamment les cellules somatiques dans le contexte des MTI. Pour les usages autologues et les donneurs compatibles, le produit fabriqué doit être considéré comme un lot.

28. Lorsqu'on utilise des donneurs de cellules ou de tissus d'origine humaine, la traçabilité des matières premières et matières premières de départ est exigée, y compris celle de toutes les substances entrant en contact avec les cellules ou les tissus, jusqu'à la confirmation de la réception des produits au point d'utilisation, tout en maintenant la protection des renseignements personnels des individus et la confidentialité des informations relatives à la santé<sup>21</sup>. Les archives de traçabilité<sup>22</sup> doivent être conservées pendant trente ans après la date d'expiration du médicament. Il faut particulièrement veiller à maintenir la traçabilité des médicaments destinés à des cas spéciaux d'utilisation tels que le don de cellules compatibles. Les dispositions des articles L. 1221-1 et suivants du code de la santé publique et les textes réglementaires pris pour leur application, et notamment les dispositions relatives à la qualification des dons de sang, s'appliquent aux composants sanguins lorsqu'ils sont utilisés comme matières premières ou matières premières de départ dans le processus de fabrication des médicaments. Pour les MTI, les exigences de traçabilité concernant les cellules humaines, y compris les cellules hématopoïétiques, doivent être conformes à l'article R. 1211-19 du code de la santé publique et à l'arrêté du 14 mai 2010 fixant le contenu des informations permettant d'utiliser des éléments et produits du corps humain à des fins thérapeutiques. Les dispositions nécessaires pour obtenir la traçabilité et la période de conservation doivent être intégrées dans les accords techniques passés entre les parties responsables.

### **Production**

29. Compte tenu de la variabilité inhérente de nombreuses substances actives et médicaments biologiques, les démarches destinées à améliorer la robustesse du procédé, et ainsi réduire sa variabilité, et à renforcer la reproductibilité aux différentes étapes du cycle de vie du produit, telles que la conception du procédé, doivent être réévaluées au cours des revues qualité produit.

30. Les conditions de culture, les milieux et les réactifs étant conçus pour activer la croissance des cellules ou des micro-organismes, habituellement à l'état axénique, une attention particulière doit être accordée à la stratégie de contrôle pour s'assurer qu'il existe des étapes robustes permettant de prévenir ou de minimiser la survenue non désirée de charges microbiennes et de métabolites ainsi que d'endotoxines associés. Pour les MTI à base de cellules dont les lots de production sont souvent petits, le risque de contamination entre les préparations cellulaires issues de différents donneurs présentant un état de santé différent doit être contrôlé selon des procédures et des exigences définies.

### **Matières premières et matières premières de départ**

31. La source, l'origine et la conformité des matières premières de départ et des matières premières biologiques (par ex., cryoprotecteurs, cellules nourricières, réactifs, milieux de culture, tampons, sérums, enzymes, cytokines, facteurs de croissance) doivent être clairement définies. Lorsque les contrôles nécessaires prennent du temps, il peut être permis d'utiliser les matières premières de départ avant que les résultats des contrôles soient disponibles, mais le risque d'utiliser une matière première potentiellement défectueuse et l'impact potentiel de celle-ci sur d'autres lots doivent être clairement compris et évalués selon les principes QRM. Dans ces cas, la libération du produit fini est subordonnée aux résultats satisfaisants de ces contrôles. L'identification de toutes les matières premières de départ doit être conforme aux exigences appropriées à leur étape de fabrication. Pour les médicaments biologiques, on peut trouver des orientations supplémentaires dans la partie I et dans l'annexe VIII et, pour les substances actives biologiques, dans la partie II.

---

<sup>21</sup> Article 15 du règlement (CE) n° 1394/2007.

<sup>22</sup> Pour de plus amples informations sur la traçabilité des MTI expérimentaux, voir ENTR/F/2/SF/dn D (2009) 35810 « Directives détaillées relatives aux bonnes pratiques cliniques spécifiques aux médicaments de thérapie innovante ».

32. Le risque de contamination des matières premières et matières premières de départ durant leur passage sur la chaîne d'approvisionnement doit être évalué en accordant une attention particulière à l'encéphalite spongiforme transmissible (EST). Les matières entrant en contact direct avec l'équipement de fabrication ou le produit (comme les milieux utilisés dans les essais de répartition aseptique et les lubrifiants susceptibles d'être en contact avec le produit) doivent aussi être prises en compte.

33. Etant donné que les risques liés à l'introduction de la contamination et les conséquences pour le produit fini sont les mêmes quelle que soit l'étape de fabrication, une stratégie de contrôle, destinée à protéger le produit et la préparation des solutions, des tampons et des autres produits ajoutés, doit être établie en se basant sur les principes et recommandations contenus dans les sections appropriées de l'annexe I. Les contrôles de la qualité des matières premières, des matières premières de départ et du procédé de fabrication aseptique, en particulier pour les produits à base de cellules, pour lesquels la stérilisation finale n'est généralement pas possible et la capacité d'élimination microbienne est limitée, revêtent une très grande importance. Lorsqu'une AMM ou une AEC indique un type et un niveau de charge microbienne admissibles, par exemple au stade de la substance active, la stratégie de contrôle doit prévoir les moyens par lesquels cette charge est maintenue dans les limites spécifiées.

34. Lorsque les matières premières et matières premières de départ requièrent une stérilisation, celle-ci doit s'effectuer si possible par la chaleur. On peut également, si nécessaire, utiliser d'autres méthodes appropriées pour l'inactivation des matières biologiques (par ex., irradiation et filtration).

35. La réduction de la charge microbienne associée à l'obtention de cellules et tissus vivants peut nécessiter l'utilisation d'autres mesures telles que des antibiotiques lors des premières étapes de fabrication. Il faut l'éviter, mais lorsque ceci s'avère nécessaire, leur utilisation doit être justifiée et ils doivent être éliminés lors du procédé de fabrication à l'étape spécifiée dans l'AMM ou l'AEC.

36. Pour les cellules et tissus humains utilisés en tant que matières premières de départ pour les médicaments biologiques :

- a) Leur obtention, leur don et leur contrôle dans l'UE sont régis par la directive 2004/23/CE et ses directives d'application de la Commission. Les sites de collecte situés dans l'UE doivent détenir les autorisations appropriées de(s) l'autorité(s) nationale(s) compétente(s) selon cette directive qui devront être vérifiées dans le cadre de la gestion du fournisseur de matière première de départ.
- b) Lorsque ces cellules ou tissus humains sont importés de pays tiers, ils doivent répondre à des niveaux de qualité et de sécurité prévus par l'article L. 1245-5 et R. 1245-1 et suivants du code de la santé publique et transposant la directive 2004/23/CE. Les exigences relatives à la traçabilité sont prévues à l'article R. 1211-19 du code de la santé publique et dans l'arrêté du 14 mai 2010 fixant le contenu des informations permettant d'utiliser des éléments et produits du corps humain à des fins thérapeutiques et celles relatives à la notification d'effets et d'incidents indésirables graves aux articles R. 1211-29 et suivantes du code de la santé publique.
- c) Il peut y avoir certains cas où le traitement des cellules et tissus, utilisés en tant que matières premières de départ pour des médicaments biologiques, sera fait sur le site de préparation des tissus, par ex. pour obtenir les premières lignées ou banques cellulaires avant de créer une banque cellulaire mère (MCB). Ces étapes de traitement doivent être conformes aux dispositions des articles L. 1243-1 et suivants du code de la santé publique et les textes réglementaires pris pour leur application et transposant la directive 2004/23/CE, qui prévoient l'obligation de disposer d'une personne responsable (PR).
- d) Les tissus et cellules sont libérés par la PR dans l'établissement ou organisme mentionné à l'article L. 1243-2 du code de la santé publique avant d'être envoyés au fabricant du médicament, après quoi s'appliquent les contrôles normaux relatifs aux matières premières de départ des médicaments. Les résultats des contrôles de tous les tissus/cellules fournis par l'établissement ou organisme mentionné à l'article L. 1243-2 du code de la santé publique doivent être mis à la disposition du fabricant du médicament. Ces informations doivent servir à prendre les décisions appropriées relatives à la séparation et au stockage de ces matières. Dans les cas où la fabrication doit commencer avant la réception des résultats des contrôles de l'établissement ou organisme mentionné à l'article L. 1243-2 du code de la santé publique, les tissus et cellules peuvent être envoyés au fabricant du médicament si celui-ci a mis des contrôles en place afin de prévenir une contamination croisée avec les tissus et cellules libérés par la PR dans l'établissement ou organisme mentionné à l'article L. 1243-2 du code de la santé publique.
- e) Le transport des tissus et cellules d'origine humaine sur le site de fabrication doit être précisé par un contrat écrit entre les parties responsables. Les sites de fabrication doivent posséder des preuves documentées du respect des conditions de stockage et de transport spécifiées.

f) Les exigences de traçabilité depuis les établissements ou organismes mentionnés à l'article L. 1243-2 du code de la santé publique vers le(s) destinataire(s) et vice versa, incluant les matières en contact avec les cellules ou tissus doivent être maintenues.

g) Un contrat technique doit être établi entre les parties responsables (par ex. fabricants, établissement ou organisme mentionné à l'article L. 1243-2 du code de la santé publique, promoteurs, exploitant, titulaire de l'AMM) définissant les tâches de chaque partie, notamment de la PR et de la personne qualifiée.

37. En ce qui concerne la thérapie génique<sup>23</sup>:

a) Pour les produits composés de vecteurs viraux, les matières premières de départ sont les composants à partir desquels on obtient le vecteur viral, à savoir la semence primaire virale ou les plasmides servant à transférer les cellules d'encapsidation et la MCB de la lignée cellulaire d'encapsidation.

b) Pour les produits composés de plasmides, de vecteurs non viraux et de micro-organismes génétiquement modifiés autres que des virus ou des vecteurs viraux, les matières premières de départ sont les composants utilisés pour générer la cellule productrice, à savoir, le plasmide, les bactéries hôtes et la MCB de cellules microbiennes recombinantes.

c) Pour les cellules génétiquement modifiées, les matières premières de départ sont les composants utilisés pour obtenir les cellules génétiquement modifiées, à savoir les matières premières de départ servant à fabriquer le vecteur et les préparations de cellules humaines ou animales.

d) Les principes des BPF s'appliquent à partir du système de banque utilisé pour fabriquer le vecteur ou le plasmide servant au transfert de gènes.

38. Lorsqu'on utilise des cellules d'origine humaine ou animale en tant que cellules nourricières dans le procédé de fabrication, il faut mettre en place des contrôles appropriés pour la provenance, les tests, le transport et le stockage, y compris un contrôle de conformité à la directive 2004/23.

### **Système de lot de semence et de banque cellulaire**

39. Afin d'empêcher une dérive non voulue des propriétés qui pourrait résulter de sous-cultures répétées ou de générations multiples, la production de substances et de médicaments biologiques obtenus par culture microbienne, culture cellulaire ou propagation dans des embryons et des animaux, doit être basée sur un système de lots de semence virale et/ou de banques cellulaires initiales et secondaires. Ce système peut ne pas être applicable à tous les types de MTI.

40. Le nombre de générations (doublements, passages) entre le lot de semence ou la banque de cellule, la substance active biologique et le produit fini doit être conformes aux spécifications de l'AMM ou de l'AEC.

41. En tant qu'étapes du cycle de vie du produit, la création des lots de semence et des banques de cellules, y compris des générations initiales ou secondaires, doivent être réalisées dans des conditions appropriées. Cela doit inclure un environnement contrôlé de façon appropriée afin de protéger le lot de semence et la banque de cellules, ainsi que le personnel les manipulant. Durant la création du lot de semence et de la banque de cellules, aucune autre matière vivante ou infectieuse (par ex., virus, lignées cellulaires ou souches cellulaires) ne doit être manipulée simultanément dans la même zone ou par les mêmes personnes. Pour les étapes précédant la création de la banque de semence ou de cellules initiales, durant lesquelles on peut appliquer uniquement les principes des BPF, la documentation prouvant la traçabilité, y compris les documents relatifs aux composants utilisés durant le développement et susceptibles d'avoir un impact potentiel sur la sécurité du produit (par ex., réactifs d'origine biologique), depuis l'approvisionnement initial et le développement génétique, doit être fournie, si cela est applicable. Pour les vaccins, les exigences applicables sont celles de la monographie 2005:153 «Vaccins à usage humain» de la pharmacopée européenne.

42. Suite à la création de banques de cellules mères et de banques de cellules de travail, de lots de semence virale primaires et de lots de semence de travail, des procédures de quarantaine et de libération doivent être suivies. Cette démarche doit inclure la caractérisation et le contrôle approprié des contaminants. Il faut en outre démontrer que ces tests restent toujours appropriés en se basant sur le maintien des caractéristiques et de la qualité des lots de produit successifs. Les preuves de la stabilité et de la capacité de récupération des semences et des banques doivent être documentées et les enregistrements doivent être conservés de façon à permettre l'évaluation des tendances.

43. Les lots de semence et les banques cellulaires doivent être stockés et utilisés de façon à minimiser les risques de contamination (par ex., stockés dans des conteneurs scellés dans la phase

<sup>23</sup> Détails dans la section 3.2 de la partie IV de l'annexe I à la directive 2001/83/CE.

vapeur de l'azote liquide) et d'altération. Les mesures de contrôle pour le stockage des différentes semences et/ou cellules dans la même zone ou le même équipement doivent empêcher le mélange et prendre en considération la nature infectieuse des matières afin de prévenir la contamination croisée.

44. Les médicaments à base de cellules sont souvent produits à partir d'un stock de cellules obtenu à partir d'un nombre limité de passages. Contrairement aux deux systèmes échelonnés de banque de cellules mère et de banque de cellules de travail, le nombre de séries de production à partir d'un stock de cellules est limité par le nombre d'aliquotes obtenus après expansion et ne couvre pas le cycle de vie entier du produit. Les modifications du stock de cellules doivent être couvertes par un protocole de validation.

45. Les conteneurs de stockage doivent être scellés, clairement étiquetés et maintenus à une température appropriée. Un inventaire du stock doit être conservé. La température de stockage doit être enregistrée en continu et lorsqu'on utilise de l'azote liquide, son niveau doit être surveillé. Tout écart par rapport aux limites définies, ainsi que les actions correctives et préventives prises doivent être enregistrées.

46. Il est souhaitable de fractionner les stocks et de conserver les stocks fractionnés à différents emplacements de façon à minimiser le risque de perte totale. Les contrôles effectués à ces emplacements doivent fournir les garanties décrites dans les paragraphes précédents.

47. Les conditions de stockage et de manipulation des stocks doivent être gérées selon les mêmes procédures et paramètres. Une fois qu'ils ont été retirés du système de gestion des lots de semence/de la banque cellulaire, les contenants ne doivent pas retourner dans le stock.

### **Principes de fonctionnement**

48. La gestion des modifications doit, sur une base périodique, prendre en compte les effets, y compris les effets cumulatifs des modifications (par ex., modifications de procédé) sur la qualité, la sécurité et l'efficacité du produit fini.

49. Les paramètres opérationnels critiques (procédé) ou autres paramètres d'entrée affectant la qualité du produit doivent être identifiés, validés, documentés et doivent être suivis pour être maintenus dans les exigences.

50. La stratégie de contrôle pour l'entrée des articles et des matières premières dans les zones de production doit reposer sur les principes QRM. Pour les procédés aseptiques, les articles thermostables et les matières entrant dans une zone propre ou une zone propre/confinée doivent de préférence entrer par un autoclave ou un four double porte. Les articles et matières thermolabiles doivent entrer par un sas ventilé muni de portes à ouverture alternée où ils seront soumis à des procédures de nettoyage de surface efficaces.

La stérilisation des articles et matières dans un autre lieu est acceptable, à condition qu'ils comportent des emballages multiples, appropriés au nombre d'étapes d'entrée dans la zone propre, et qu'ils soient introduits par un sas ventilé avec les précautions de nettoyage de surface appropriées.

51. Les propriétés de fertilité des milieux de culture doivent être démontrées et doivent être appropriées à l'utilisation à laquelle ceux-ci sont destinés. Les milieux doivent, si possible, être stérilisés *in situ*. Des filtres de stérilisation en ligne doivent être utilisés quand cela est possible pour l'ajout en routine dans les fermenteurs des gaz, de milieux, d'acides ou d'alcalis, d'agents antimousses, etc.

52. L'ajout de matières ou de cultures aux fermenteurs et autres cuves, ainsi que l'échantillonnage doivent être effectués dans des conditions soigneusement contrôlées afin d'empêcher toute contamination. Des précautions doivent être prises pour s'assurer que les cuves sont correctement raccordées lors de l'ajout ou de l'échantillonnage.

53. La surveillance continue de certains procédés de production (par ex., fermentation) peut être nécessaire, et les données doivent faire partie du dossier de lot. Lorsqu'on utilise la culture continue, il faut être particulièrement attentif aux exigences de contrôle de la qualité inhérentes à ce type de méthode de production.

54. La centrifugation et le mélange des produits peuvent entraîner la formation d'aérosols, le confinement de ces activités est donc nécessaire pour minimiser la contamination croisée.

55. Les fuites accidentelles, notamment d'organismes vivants, doivent être traitées rapidement et en toute sécurité. Il faut disposer de mesures de décontamination validées pour chaque organisme ou groupe d'organismes associés. Lorsque différentes souches d'une même espèce de bactérie ou

que des virus très similaires sont impliqués, le processus de décontamination peut être validé avec une souche représentative, sauf s'il y a lieu de croire qu'ils peuvent différer significativement dans leur résistance à l'agent (aux agents) impliqué(s).

56. S'ils sont manifestement contaminés par les fuites ou les aérosols, ou si un organisme potentiellement dangereux est impliqué, le matériel de production et de contrôle, y compris les documents papier, doivent être désinfectés de façon adéquate, ou les informations doivent être extraites par d'autres moyens.

57. Dans les cas où l'on procède à l'inactivation ou à l'élimination du virus pendant la fabrication, des mesures doivent être prises pour éviter le risque de recontamination des produits traités par les produits non traités.

58. Pour les produits qui sont inactivés par l'addition d'un réactif (par ex., les micro-organismes durant la fabrication d'un vaccin), le processus doit garantir l'inactivation complète de l'organisme vivant. Outre le mélange minutieux de la culture et de l'agent inactivant, une attention particulière doit être apportée à toutes les surfaces en contact avec le produit exposées à la culture vivante et, si exigé, au transfert du produit dans une seconde cuve.

59. La chromatographie requiert l'utilisation de nombreux équipements. Les principes QRM doivent être appliqués pour concevoir la stratégie de contrôle des matrices, des modules et des équipements associés lorsqu'on les utilise durant la fabrication par campagne et dans des environnements multiproduits. La réutilisation de la même matrice aux différentes étapes du processus est déconseillée. Les critères d'acceptation, les conditions de fonctionnement, les méthodes de régénération, la durée de vie et les méthodes de désinfection ou de stérilisation des colonnes, doivent être définis.

60. Lorsqu'on utilise un équipement et des matières irradiés, l'annexe XII des présentes BPF doit être consultée, pour des lignes directrices plus détaillées.

61. Il doit exister un système garantissant l'intégrité et la fermeture des contenants après remplissage lorsque les produits finaux ou les produits intermédiaires représentent un risque particulier, ainsi que des procédures pour remédier aux fuites ou aux déversements. Les opérations de remplissage et de conditionnement nécessitent l'existence de procédures en place pour maintenir le produit dans les limites spécifiées, par ex. de temps et/ou de température.

62. Les activités de manipulation de flacons contenant des agents biologiques vivants doivent s'effectuer de façon à prévenir la contamination des autres produits ou la dissémination des agents vivants dans l'environnement de travail ou l'environnement extérieur. La viabilité de ces organismes et leur classification biologique doivent être considérées comme faisant partie de la gestion de tels risques.

63. Un soin particulier doit être accordé à la préparation, à l'impression, au stockage et à l'application des étiquettes, notamment à tout texte particulier relatif aux produits spécifiques au patient ou indiquant l'utilisation du génie génétique pour la fabrication produit, figurant sur les emballages primaire et extérieur. Dans le cas des MTI destinés à un usage autologue, l'identifiant unique du patient et la mention «pour usage autologue uniquement» devront figurer sur l'emballage extérieur ou, lorsqu'il n'y a pas d'emballage extérieur, sur l'emballage primaire<sup>24</sup>.

64. La compatibilité des étiquettes avec les températures de stockage ultra-basses doit être vérifiée lorsqu'on utilise de telles températures.

65. Lorsque les informations relatives à la santé du donneur (humain ou animal) deviennent disponibles après le prélèvement de tissus/cellules et que ceci affecte la qualité du produit, cet élément doit être pris en compte dans les procédures de rappel.

### **Contrôle de la qualité**

66. Les contrôles en cours de fabrication revêtent une plus grande importance pour garantir la reproductibilité de la qualité de la substance active et des médicaments biologiques, que pour les produits classiques. Des contrôles en cours de fabrication aux étapes appropriées de la production doivent être effectués afin de contrôler les conditions qui sont importantes pour la qualité du produit fini.

67. Lorsque des produits intermédiaires peuvent être stockés pendant des périodes prolongées (jours, semaines ou plus longtemps), il faut envisager d'inclure des lots de produits finis fabriqués à partir de matières premières maintenues jusqu'au terme de leur période de validité dans le programme de suivi de la stabilité.

---

<sup>24</sup> Article 11 du règlement (CE) n° 1349/2007.

68. Certains types de cellules (par ex., cellules autologues utilisées dans les MTI) peuvent être disponibles en quantités limitées et, lorsque ceci est autorisé dans l'AMM, une stratégie modifiée de contrôle et de rétention d'échantillons peut être élaborée et documentée.

69. Pour les MTI à base de cellules, les contrôles de stérilité doivent être effectués sur des cultures cellulaires ou des banques cellulaires exemptes d'antibiotiques afin d'apporter les preuves de l'absence de contamination bactérienne et fongique, et de pouvoir détecter les germes exigeants lorsque nécessaire.

70. Pour les médicaments biologiques ayant une courte durée de conservation, ce qui, au sens de l'annexe, signifie une période de quatorze jours ou moins, et nécessitant une certification de lot avant la fin de tous les tests de contrôle de la qualité du produit final (par ex., tests de stérilité), une stratégie de contrôle appropriée doit être mise en place. Ces contrôles doivent reposer sur une compréhension approfondie du produit et de la performance du procédé et prendre en compte les contrôles et caractéristiques des matières premières et des matières premières de départ. La description exacte et détaillée de toute la phase de libération, y compris les responsabilités des différentes personnes impliquées dans l'évaluation de la production et des données analytiques, est essentielle. Une évaluation continue de l'efficacité du système d'assurance de la qualité doit être mise en place, incluant les enregistrements conservés, de façon à permettre une évaluation des tendances. Lorsque l'on ne dispose pas de contrôles du produit final en raison de la courte durée de vie de celui-ci, des méthodes alternatives doivent être envisagées afin d'obtenir des données équivalentes qui permettront une certification initiale du lot (par ex., méthodes microbiologiques rapides). La procédure de certification et de libération du lot peut s'effectuer en deux phases ou plus:

- a) Évaluation, par une (des) personne(s) désignée(s), des dossiers de fabrication du lot, des résultats de la surveillance environnementale (quand ils sont disponibles) devant couvrir les conditions de production, de toutes les divergences par rapport aux procédures normales et des résultats analytiques disponibles en vue de la certification initiale par la personne qualifiée.
- b) Évaluation des contrôles analytiques finaux et autres informations disponibles pour la certification finale par la personne qualifiée.

Une procédure doit décrire les mesures à prendre (y compris la liaison avec l'équipe clinique) lorsque l'on obtient des résultats de tests non conformes aux spécifications. Dans de tels cas, une investigation complète doit être menée et les actions correctives et préventives pertinentes prises pour en éviter la répétition doivent être documentées.

PARTIE B

LIGNES DIRECTRICES SPÉCIFIQUES RELATIVES AUX TYPES DE PRODUITS SÉLECTIONNÉS

**B1. Produits d'origine animale<sup>25</sup>**

Cette partie du guide s'applique aux matières animales qui incluent des matières provenant d'établissements tels que les abattoirs. Les chaînes d'approvisionnement pouvant être étendues et complexes, les contrôles basés sur les principes QRM doivent être appliqués, voir également les exigences des monographies de la pharmacopée européenne incluant la nécessité de contrôles spécifiques à des étapes définies. La documentation démontrant la traçabilité de la chaîne d'approvisionnement<sup>26</sup> et les rôles clairement définis des intervenants de la chaîne d'approvisionnement, incluant typiquement une carte suffisamment détaillée et actualisée des processus, doit être établie.

1. Des programmes de surveillance des maladies animales pouvant affecter la santé humaine doivent être mis en place. Les organismes doivent prendre en compte les rapports provenant de sources fiables relatifs à la prévalence nationale des maladies lorsqu'ils établissent leur évaluation des risques et les facteurs d'atténuation. Ces organismes sont notamment l'OIE (Office international des épizooties<sup>27</sup>). Ces données doivent être complétées par des informations relatives à la surveillance de la santé et au(x) programme(s) de contrôle aux niveaux national et local, ces programmes devant inclure les sources (par ex., ferme ou lot de semence) desquelles proviennent les animaux et les mesures de contrôle mises en place lors du transport vers les abattoirs.

2. Lorsqu'on utilise des abattoirs pour se fournir en tissus d'origine animale, il doit être prouvé qu'ils fonctionnent selon des normes équivalentes à celles en vigueur dans l'UE. Il doit être tenu compte des rapports émanant d'organismes tels que l'Office alimentaire et vétérinaire<sup>28</sup> qui vérifient la conformité aux exigences relatives à la qualité et à la sécurité des aliments, à la législation vétérinaire et phytosanitaire de l'UE et des pays tiers exportant vers l'UE.

3. Les mesures de contrôle portant sur les matières premières ou les matières premières de départ dans les établissements tels que les abattoirs doivent inclure des éléments appropriés d'un système de gestion de la qualité afin de garantir un niveau satisfaisant de formation des opérateurs, de traçabilité des matières, de contrôle et de reproductibilité. Ces mesures peuvent provenir de sources autres que les BPF de l'UE, mais il doit être démontré qu'elles garantissent des niveaux de contrôle équivalents.

4. Des mesures de contrôle pour les matières premières et les matières premières de départ doivent être mises en place, pour empêcher des interventions susceptibles d'affecter la qualité des matières ou du moins, pour fournir des preuves de telles activités tout au long de la chaîne de fabrication et d'approvisionnement. Ces mesures incluent les mouvements de matières entre les sites de collecte initiale, la (les) purification(s) partielle(s) et finale(s), les sites de stockage, les plates-formes de distribution, les courtiers et les groupeurs. Les détails de ces dispositions doivent être enregistrés dans le système de traçabilité et toute infraction doit être enregistrée, faire l'objet d'une enquête et les actions mises en œuvre.

5. Des audits réguliers du fournisseur de matières premières ou de matière première de départ doivent être effectués pour vérifier la conformité aux contrôles des matières aux différentes étapes de la fabrication. Les problèmes doivent être analysés de façon aussi approfondie que l'exige leur importance et leur documentation complète doit être disponible. Des systèmes garantissant que des actions correctives et préventives efficaces sont mises en œuvre doivent également être mis en place.

6. Les cellules, tissus et organes destinés à la fabrication de médicaments à base de cellules xénogéniques doivent provenir uniquement d'animaux ayant été élevés en captivité (installation barrière) spécifiquement à cette fin, et l'on ne doit en aucun cas utiliser des cellules, tissus et organes provenant d'animaux sauvages ou d'abattoirs. De même, des tissus d'animaux fondateurs ne doivent pas être utilisés. L'état de santé des animaux doit être surveillé et documenté.

7. Pour les produits de thérapie cellulaire xénogéniques, les lignes directrices appropriées relatives à l'obtention et au contrôle des cellules animales doivent être suivies. Il faut se référer aux recommandations de l'EMA<sup>29</sup> relatives aux médicaments xénogéniques à base de cellules.

---

<sup>25</sup> Voir également exigences de la monographie Ph. Eur., 0333.

<sup>26</sup> Voir chapitre 5 d'EudraLex, volume 4.

<sup>27</sup> [http://www.oie.int/eng/en\\_index.htm](http://www.oie.int/eng/en_index.htm).

<sup>28</sup> [http://ec.europa.eu/food/fvo/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/food/fvo/index_en.htm).

<sup>29</sup> EMA/CHMP/CPWP/83508/2009.

## **B2. Produits allergènes**

Les matières peuvent être fabriquées par extraction de sources naturelles ou par la technologie de l'ADN recombinant.

1. L'origine des matières premières doit être décrite suffisamment en détail pour garantir la reproductibilité de leur approvisionnement, en indiquant par exemple leurs noms commun et scientifique, leur origine, leur nature, les seuils de contamination et la méthode de collecte. Les matières dérivées d'animaux doivent provenir de sources saines. Des contrôles de biosécurité appropriés doivent être mis en place pour les colonies (par ex., acariens, animaux) utilisés pour l'extraction des allergènes. Les produits allergènes doivent être stockés dans des conditions définies pour minimiser leur détérioration.

2. Les étapes du procédé de production, y compris le prétraitement, l'extraction, la filtration, la dialyse, les étapes de concentration ou de cryodessiccation doivent être décrites en détail et validées.

3. Les procédés de modification destinés à la fabrication d'extraits d'allergènes modifiés (par ex. allergoïdes, conjugués) doivent être décrits. Les produits intermédiaires dans le processus de fabrication doivent être identifiés et contrôlés.

4. Les mélanges d'extraits d'allergènes doivent être préparés à partir d'extraits individuels provenant d'une seule source de matières premières. Chaque extrait individuel doit être considéré comme une seule substance active.

## **B3. Produits à base d'immunosérums d'origine animale**

1. Une importance particulière doit être portée au contrôle des antigènes d'origine biologique pour garantir leur qualité, leur reproductibilité et l'absence d'agents adventices. La préparation des matières utilisées pour immuniser les animaux sources (par ex., antigènes, molécules porteuses pour les haptènes, adjuvants, agents stabilisants) et le stockage de ces matières immédiatement avant l'immunisation doivent être conformes à des procédures documentées.

2. L'immunisation, les programmes de prélèvement et de collecte de sang doivent être conformes à ceux approuvés dans l'AMM ou l'AEC.

3. Les conditions de fabrication pour la préparation de sous-fragments d'anticorps (par ex., Fab ou F(ab')<sub>2</sub>) et toute autre modification doivent être conformes aux paramètres validés et approuvés. Lorsque ces enzymes sont constitués de plusieurs composants, leur reproductibilité doit être garantie.

## **B4. Vaccins**

1. Lorsqu'on utilise des œufs, l'état de santé de tous les élevages sources utilisés dans la production d'œufs (que ce soit des élevages exempts de pathogènes spécifiés ou des élevages en bonne santé) doit être garanti.

2. L'intégrité des conteneurs utilisés pour stocker les produits intermédiaires, ainsi que les temps de stockage, doivent être validés.

3. Les cuves contenant des produits inactivés ne doivent pas être ouvertes ni échantillonnées dans des zones contenant des agents biologiques vivants.

4. La séquence d'ajout d'ingrédients actifs, d'adjuvants et d'excipients durant la formulation d'un produit intermédiaire ou fini doit être conforme aux spécifications.

5. Lorsque des organismes nécessitant un niveau de sécurité biologique élevé (par ex., souches de vaccin pandémiques) doivent être utilisés durant la fabrication ou le contrôle, des mesures de confinement appropriées doivent être mises en place. L'autorisation de ces mesures doit être obtenue auprès de l'autorité (des autorités) nationale(s) appropriée(s), et les autorisations doivent être disponibles pour vérification.

## **B5. Produits recombinants**

1. Les conditions de procédé pendant la croissance des cellules, l'expression et la purification des protéines doivent être maintenues dans la plage de paramètres validés afin de garantir un produit reproductible, avec une fourchette définie d'impuretés que le procédé est capable de réduire à des niveaux acceptables. Le type de cellule utilisée dans la production peut nécessiter la mise en œuvre de mesures accrues pour garantir l'absence de virus. Pour la production impliquant une récolte multiple, la période de culture continue doit se situer dans des limites spécifiées.



2. Les processus de purification destinés à éliminer les protéines indésirables des cellules hôtes, les acides nucléiques, les hydrates de carbone, les virus et autres impuretés doivent se situer dans des limites validées définies.

### **B6. Produits à base d'anticorps monoclonaux**

1. Les anticorps monoclonaux peuvent être fabriqués à partir d'hybridomes murins, d'hybridomes humains ou par la technologie de l'ADN recombinant. Des contrôles appropriés des différentes cellules sources (y compris les cellules nourricières si elles sont utilisées) et des matières utilisées pour créer les hybridomes/lignées cellulaires doivent être mis en place, afin de garantir la sécurité et la qualité du produit. Il faut vérifier que ceux-ci se situent dans les limites approuvées. Une attention particulière doit être apportée à l'absence de virus. Il faut noter que les données provenant de produits générés par la même plate-forme technologique de fabrication peuvent être acceptées pour démontrer la conformité.

2. Les critères à surveiller à la fin d'un cycle de production et pour les fins de cycle de production anticipées doivent être vérifiés et se situer dans les limites approuvées.

3. Les conditions de fabrication de la préparation de sous-fragments d'anticorps (par ex., Fab, F(ab')<sub>2</sub>, scFV) et toute autre modification (par ex., radio-marquage, conjugaison, couplage chimique) doivent être conformes aux paramètres validés.

### **B7. Produits issus d'animaux transgéniques**

La reproductibilité de la matière première de départ provenant d'une source transgénique est probablement plus problématique que dans les cas où la matière provient normalement de sources biotechnologiques non transgéniques. Par conséquent, les exigences visant à démontrer la reproductibilité de toutes les caractéristiques du produit d'un lot à l'autre sont plus importantes.

1. Diverses espèces peuvent être utilisées pour produire des médicaments biologiques, lesquels peuvent être exprimés dans les liquides corporels (par ex., le lait) afin d'être collectés et purifiés. Les animaux doivent être clairement et individuellement identifiés, et des mesures alternatives doivent être mises en place en cas de perte du marqueur primaire.

2. Les dispositions relatives à l'hébergement et aux soins des animaux doivent être définies de façon à minimiser l'exposition des animaux aux agents pathogènes et zoonotiques. Des mesures appropriées doivent être établies pour protéger l'environnement extérieur. Un programme de surveillance sanitaire doit être instauré et tous les résultats doivent être documentés, tous les incidents doivent être analysés et leur impact sur le devenir de l'animal et les lots précédents de produit doit être établi. Des précautions doivent être prises pour garantir que tous les produits thérapeutiques utilisés pour traiter les animaux ne contaminent pas le produit.

3. La généalogie des animaux d'origine jusqu'aux animaux servant à la production doit être documentée. Étant donné qu'une lignée transgénique sera dérivée d'un seul animal génétique fondateur, les matières provenant des différentes lignées transgéniques ne doivent pas être mélangées.

4. Les conditions dans lesquelles le produit est récolté doivent être conformes aux conditions de l'AMM ou de l'AEC. Le programme de récolte et les conditions dans lesquelles les animaux peuvent être retirés de la production doivent être conformes aux procédures approuvées et aux limites d'acceptation.

### **B8. Produits issus de plantes transgéniques**

La reproductibilité de la matière première provenant d'une source transgénique est probablement plus problématique que dans les cas où la matière provient normalement de sources biotechnologiques non transgéniques. Par conséquent, les exigences visant à démontrer la reproductibilité de toutes les caractéristiques du produit d'un lot à l'autre sont plus importantes.

1. Des mesures supplémentaires, outre celles indiquées dans la partie A, peuvent être nécessaires pour prévenir la contamination des banques transgéniques initiales et secondaires par des matières végétales étrangères et des agents adventices pertinents. La stabilité du gène, durant un nombre défini de générations, doit être surveillée.

2. Les plantes doivent être clairement et individuellement identifiées, et la présence de caractéristiques végétales-clés, incluant l'état de santé, durant la récolte doit être vérifiée à intervalles définis pendant la période de culture, afin de garantir la reproductibilité du rendement entre les récoltes.

3. Si possible, les mesures de sécurité pour la protection des récoltes doivent être définies de façon à minimiser l'exposition à la contamination par les agents microbiologiques et à la contamination croisée par des plantes non apparentées. Des mesures doivent être mises en place pour

empêcher des substances telles que les pesticides et les engrais de contaminer le produit. Un programme de surveillance doit être instauré et tous les résultats documentés, tous les incidents doivent être analysés et leur impact sur la poursuite de la récolte dans le programme de production doit être établi.

4. Les conditions dans lesquelles les plantes peuvent être retirées de la production doivent être définies. Des limites d'acceptation pour les matières doivent être fixées (par ex., protéines des cellules hôtes), limites susceptibles d'interférer avec le procédé de purification. Il faut vérifier que les résultats se situent dans les limites approuvées.

5. Les conditions environnementales (température, pluie), susceptibles d'affecter les propriétés qualitatives et le rendement de la protéine recombinante depuis le moment de la plantation, puis de la culture à la récolte et au stockage provisoire des matières récoltées, doivent être documentées. Les recommandations sur un système approprié d'assurance de la qualité pour les bonnes pratiques d'agriculture et de récolte fournies dans le document d'orientation du comité des médicaments à base de plantes (HMPC): « Ligne directrice concernant les bonnes pratiques agricoles et les bonnes pratiques de récolte relatives aux matières premières d'origine végétale » doivent être prises en compte.

### **B9. Produits de thérapie génique**

Le point 2.1 de la partie IV de l'annexe à la directive 2001/83/CE contient une définition des médicaments de thérapie génique (TG).

Il existe plusieurs types de médicaments de TG (produits de TG contenant une (des) séquence(s) d'acide nucléique recombinant ou un (des) organisme(s) ou virus génétiquement modifiés, et médicaments de TG contenant des cellules génétiquement modifiées), et tous sont couverts par les principes directeurs de la présente section. Pour les médicaments de TG à base de cellules, certains aspects des principes directeurs de la section B10 de la partie B peuvent être applicables.

1. Les cellules utilisées dans la fabrication des produits de thérapie génique étant obtenues soit à partir d'humains (cellules autologues ou allogéniques) soit à partir d'animaux (cellules xénogéniques), il existe un risque potentiel de contamination par des agents adventices. Une attention particulière doit être apportée à la séparation des matériaux autologues obtenus à partir de donneurs infectés. La robustesse du contrôle et des essais de ces matières de départ, des cryoprotecteurs, des milieux de culture, des cellules et vecteurs, doit être basée sur les principes QRM et être conforme à l'AMM ou à l'AEC. Les lignées cellulaires créées et utilisées pour la production de vecteurs viraux, ainsi que leur contrôle et les essais, doivent également être basées sur les principes QRM. Des lots de semence de virus et des systèmes de banques cellulaires doivent être utilisés lorsque cela est approprié.

2. Les facteurs tels que la nature du matériel génétique, le type de vecteur (viral ou non viral) et le type de cellules influent sur la diversité des impuretés potentielles, des agents adventices et des contaminations croisées et doivent être pris en compte lors de l'élaboration d'une stratégie globale de réduction des risques. Cette stratégie doit être appliquée comme base de conception du procédé, des installations et des équipements de fabrication et de stockage, des procédures de nettoyage et de décontamination, du conditionnement, de l'étiquetage et de la distribution.

3. La fabrication et le contrôle des médicaments de TG posent des problèmes spécifiques quant à la sécurité, à la qualité du produit final, et des problèmes de sécurité pour le receveur et le personnel. Une approche basée sur le risque pour la sécurité de l'opérateur, de l'environnement et du patient, ainsi que des contrôles basés sur le niveau de risque biologique, doivent être mis en œuvre. La législation nationale en vigueur et, le cas échéant, les mesures de sécurité internationales doivent être appliquées.

4. Les flux de personnel (y compris les équipes du CQ et de maintenance) et de matières, y compris celles destinées au stockage et au contrôle (par ex., matières premières, échantillons de produit en cours de fabrication et de produit final, et échantillons de contrôle environnemental), doivent être contrôlés sur la base des principes QRM, si possible en mettant en place des flux unidirectionnels. Cette démarche doit prendre en compte les mouvements entre les zones contenant les différents organismes génétiquement modifiés et les zones contenant les organismes non génétiquement modifiés.

5. Toutes les méthodes particulières de nettoyage et de décontamination requises pour les divers organismes manipulés doivent être prises en compte dans la conception des installations et des équipements. Lorsque cela est possible, le programme de surveillance environnementale doit être mis en place en incluant des méthodes détectant la présence des organismes spécifiques cultivés.

6. Lorsqu'on utilise des vecteurs de réplication limités, il faut mettre en place des mesures empêchant l'introduction de virus de type sauvage susceptibles d'entraîner la formation de vecteurs recombinants compétents pour la réplication.

7. Un plan de secours doit être mis en place pour traiter la fuite accidentelle d'organismes viables. Celui-ci doit comporter des méthodes et des procédures de confinement, de protection des opérateurs, de nettoyage, de décontamination et de retour à l'utilisation des installations en toute sécurité. Une évaluation de l'impact sur les produits présents et sur tous les autres produits dans la zone affectée doit aussi être faite.

8. Les installations de fabrication des vecteurs viraux doivent être séparées des autres zones par des mesures spécifiques. Il faut démontrer que les mesures de séparation sont efficaces. Des systèmes fermés doivent être utilisés quand cela est possible, et la collecte des échantillons, les ajouts et les transferts doivent empêcher la fuite de matériel viral.

9. La fabrication concomitante de différents vecteurs viraux de thérapie génique dans la même zone n'est pas autorisée. La production concomitante de vecteurs non viraux dans la même zone doit être contrôlée sur la base des principes QRM. Il faut démontrer que les procédures de passage entre les campagnes sont efficaces.

10. Une description suffisamment détaillée de la production des vecteurs et des cellules génétiquement modifiées doit être établie pour garantir la traçabilité des produits depuis la matière première (plasmides, gènes d'intérêt et séquences régulatrices, banques cellulaires et stock de vecteurs viraux et non viraux) jusqu'au produit fini.

11. Le transport des produits constitués d'OGM ou en contenant doit être conforme à la législation en vigueur.

12. Les éléments suivants doivent être pris en compte lors du transfert des gènes *ex vivo* aux cellules du receveur :

- a) Le transfert doit avoir lieu dans des installations dédiées à ces activités où sont mises en place des mesures de confinement appropriées.
- b) Des mesures (y compris celles décrites dans le paragraphe 10, partie A) visant à minimiser le risque de contamination croisée et de mélange entre les cellules provenant de différents patients, doivent être prises et elles doivent inclure l'utilisation de procédures de nettoyage validées. L'utilisation concomitante de différents vecteurs viraux doit faire l'objet de contrôles basés sur les principes QRM. On ne peut pas utiliser certains vecteurs viraux (par ex., rétro- ou lentivirus) dans le procédé de fabrication des cellules génétiquement modifiées avant que l'on ait démontré qu'elles sont exemptes de vecteurs contaminants compétents pour la réplication.
- c) Les exigences de traçabilité doivent être maintenues. Il doit exister une définition claire du lot, de la source de cellules jusqu'au(x) conteneur(s) du produit final.
- d) Pour les produits utilisant des moyens non biologiques pour exprimer le gène, leurs propriétés physico-chimiques doivent être documentées et contrôlées.

### **B10. Produits de thérapie cellulaire somatique et xénogénique et produits issus de l'ingénierie tissulaire**

Le point 2.2. de la partie IV de l'annexe I de la directive 2001/83/CE contient la définition des médicaments de thérapie cellulaire somatique, et la définition d'un médicament issu de l'ingénierie tissulaire est donnée dans l'article 2(1)(b) du règlement (CE) n° 1394/2007 du Parlement européen et du Conseil du 13 novembre 2007 relative aux médicaments de thérapie innovante et modifiant la directive 2001/83/CE et la réglementation (CE) n° 726/2004<sup>30</sup>. Pour les produits à base de cellules génétiquement modifiées non classés comme produits de TG, certains aspects des principes directeurs de la section B9 peuvent être applicables.

1. Lorsqu'elles sont disponibles, les sources autorisées (par ex., médicaments autorisés ou dispositifs médicaux marqués CE) de substances additionnelles (comme les produits cellulaires, les biomolécules, les biomatériaux, les supports ou « scaffold », les matrices) doivent être utilisées dans la fabrication de ces produits.

---

<sup>30</sup> JOUE L 324, 10 décembre 2007, p. 121.

2. Lorsque des dispositifs, y compris des dispositifs fabriqués sur mesure, sont incorporés en tant que partie intégrante du produit :

- a) Il doit exister un accord écrit entre le fabricant du médicament et le fabricant du dispositif médical, et cet accord doit contenir des informations suffisantes sur le dispositif médical afin d'éviter l'altération de ses propriétés pendant la fabrication du MTI. Il inclura l'exigence de contrôle des modifications proposées pour le dispositif médical.
- b) L'accord technique doit également exiger l'échange d'informations sur les anomalies de fabrication du dispositif médical.

3. Les cellules somatiques étant obtenues soit à partir d'humains (cellules autologues ou allogéniques) soit à partir d'animaux (cellules xénogéniques), il existe un risque potentiel de contamination par des agents adventices. Il faut appliquer des mesures particulières à la séparation des matériaux autologues provenant de donneurs infectés. La robustesse du contrôle et des tests de mesures mises en place pour ces matières de départ doit être garantie.

4. Les étapes de fabrication doivent être conduites de façon aseptique lorsque l'on ne peut pas stériliser le produit fini à l'aide de méthodes standard comme la filtration.

5. Une attention particulière doit être apportée aux exigences spécifiques à toutes les étapes de cryoconservation, par exemple la vitesse de variation de température durant la congélation et la décongélation. Le type de conteneur de stockage, le placement et le procédé de récupération, doivent minimiser le risque de contamination croisée, préserver la qualité des produits et faciliter leur récupération précise. Des procédures écrites doivent être établies pour sécuriser la manipulation et le stockage des produits avec des marqueurs sériques positifs.

6. Des contrôles de stérilité doivent être effectués sur des cultures cellulaires exemptes d'antibiotiques ou sur des banques de cellules afin de fournir les preuves de l'absence de contamination bactérienne et fongique et prévoir la détection de germes exigeants.

7. Lorsque cela est approprié, un programme de suivi de la stabilité du produit doit être mis en place en utilisant des échantillons de référence et de réserve en quantité suffisante pour permettre d'autres analyses.

GLOSSAIRE DE L'ANNEXE II

Les définitions ne sont précisées que lorsque les termes sont utilisés dans l'annexe II et nécessitent une explication complémentaire. Outre ce glossaire, le glossaire applicable est le glossaire des BPF, si rien d'autre n'est indiqué.

**Adjuvant.** Substance chimique ou biologique renforçant la réponse immunitaire à l'antigène.

**Allergoïdes.** Allergènes chimiquement modifiés pour réduire l'activité des IgE.

**Anticorps.** Protéines produites par les lymphocytes B qui se lient à des antigènes spécifiques. Les anticorps peuvent être divisés en deux types principaux en fonction de différences clés dans leur méthode de fabrication :

- **anticorps monoclonaux (MAb).** Population homogène d'anticorps obtenue à partir d'un seul clone de lymphocytes ou par technologie recombinante, et qui se lie à un seul épitope ;
- **anticorps polyclonaux.** Dérivés de plusieurs clones de lymphocytes, produits chez l'humain et les animaux en réponse aux épitopes sur la plupart des molécules du «non soi».

**Antigènes.** Substances (par ex., toxines, protéines étrangères, bactéries, cellules tissulaires) capables d'induire des réponses immunitaires spécifiques.

**Banque de cellules.** Ensemble de récipients appropriés dont les contenus sont d'une composition uniforme et qui sont stockés dans des conditions définies. Chaque contenant représente un aliquote d'un pool unique de cellules.

**Banque de cellules mère (MCB).** Aliquote d'un pool unique de cellules ayant généralement été préparé à partir du clone de cellules sélectionné dans des conditions définies, réparti en plusieurs récipients et stockés dans des conditions définies. On utilise la MCB pour dériver toutes les banques de cellules secondaires. Lot de semence primaire virale (MVS) – comme ci-dessus, mais concerne les virus ; banque primaire transgénique – comme ci-dessus, mais pour les plantes ou les animaux transgéniques.

**Banque de cellules de travail (WCB).** Pool homogène, utilisé pour la production de micro-organismes ou de cellules répartis uniformément dans un nombre de récipients dérivés d'une MCB et stockés de façon à garantir la stabilité. Lot de semence de travail virale (WVS) – comme ci-dessus, mais concerne les virus ; banque transgénique de travail – comme ci-dessus, mais pour les plantes ou les animaux transgéniques.

**Cellules nourricières.** Cellules utilisées en coculture pour préserver des cellules souches pluri-potentes. Pour la culture de cellules souches embryonnaires humaines, les couches nourricières peuvent typiquement être des fibroblastes embryonnaires de souris (MEFs) ou des fibroblastes humains qui ont été traités pour les empêcher de se diviser.

**Cellules somatiques.** Cellules, autres que les cellules reproductrices (lignée germinale) qui constituent l'organisme d'un humain ou d'un animal. Ces cellules peuvent être des cellules somatiques vivantes autologues (provenant du patient), allogènes (provenant d'un autre être humain) ou xénogènes (provenant d'animaux), ayant été manipulées ou altérées *ex vivo* afin d'être administrées à des humains pour obtenir des effets thérapeutiques, diagnostiques ou préventifs.

**Charge microbienne.** Niveau et type (c'est-à-dire admissible ou non admissible) de micro-organismes présents dans les matières premières, les milieux, les substances biologiques, les produits intermédiaires ou les produits. Elle est considérée comme une contamination lorsque le niveau et/ou le type est supérieur aux spécifications.

**Dissémination volontaire.** L'article L. 533-2 du code de l'environnement définit la dissémination volontaire comme toute introduction intentionnelle dans l'environnement d'un organisme génétiquement modifié ou d'une combinaison d'organismes génétiquement modifiés pour laquelle aucune mesure de confinement particulière n'est prise pour en limiter le contact avec les personnes et l'environnement et pour assurer à ces derniers un niveau élevé de sécurité.

**Excipient.** L'article L. 5138-2 (2°) définit l'excipient comme tout composant d'un médicament autre qu'une substance active et que les matériaux d'emballage.

Exempt de micro-organismes pathogènes spécifiés (SPF). Matières animales (par ex., poulets, embryons ou cultures cellulaires) utilisées pour la production ou le contrôle de la qualité des médicaments biologiques dérivés de groupes (par ex., troupeaux ou cheptels) d'animaux exempts de pathogènes spécifiés. Ces troupeaux ou cheptels sont définis comme étant des animaux partageant un environnement commun et ayant leurs propres soigneurs qui ne sont pas en contact avec des groupes non SPF.

**Ex vivo.** Technique qui consiste à manipuler des tissus ou des cellules hors du corps vivant et à les réintégrer dans le corps vivant.

**Fabrication par campagne.** Fabrication d'une série de lots du même produit en séquence (séparation dans le temps), durant une période de temps donnée, suivie d'une stricte adhésion aux mesures de contrôle et de nettoyage acceptées avant le passage à un autre produit. Les produits ne sont pas fabriqués au même moment, mais peuvent être fabriqués sur le même équipement.

**Gène.** Séquence d'ADN qui code pour une (ou plusieurs) protéine(s).

**Haptène.** Molécule de faible poids moléculaire, non antigénique en elle-même, à moins d'être conjuguée à une molécule «porteuse».

**Hybridome.** Lignée de cellule immortalisée sécrétant les anticorps (monoclonaux) désirés et généralement dérivée par fusion de lymphocytes B avec des cellules tumorales.

**In vivo.** Procédures conduites sur des organismes vivants.

**Installation multiproduits.** Installation qui fabrique, soit simultanément soit en mode campagne, une gamme de différents médicaments et produits, et dans laquelle le(s) train(s) d'équipements peut (peuvent) ou non être dédié(s) à des substances ou produits spécifiques.

**Matières premières.** Pour les substances actives biologiques, on entend par matière première, toute substance utilisée pour la fabrication ou l'extraction de la ou des substances actives mais dont cette substance active n'est pas directement dérivée, comme les réactifs, les milieux de culture, le sérum de veau fœtale, les additifs, les tampons utilisés en chromatographie.

**Matières premières de départ.** On entend par matières premières de départ toutes les matières à partir desquelles la substance active est fabriquée ou extraite. Pour les substances actives biologiques, on entend par matière première de départ toute substance d'origine biologique telle que des micro-organismes, des organes et des tissus d'origine végétale ou animale, des cellules ou liquides biologiques (dont le sang ou le plasma) d'origine humaine ou animale, et des constructions cellulaires biotechnologiques (substrats cellulaires, qu'ils soient recombinants ou non, y compris des cellules souches).

**Médicament biologique.** L'article L. 5121-1 (14°) définit le médicament biologique comme tout médicament dont la substance active est produite à partir d'une source biologique ou en est extraite et dont la caractérisation et la détermination de la qualité nécessitent une combinaison d'essais physiques, chimiques et biologiques, ainsi que la connaissance de son procédé de fabrication et de son contrôle.

**Mono-asepsie (axénique).** Un organisme unique en culture qui n'est pas contaminé par un autre organisme.

**Niveau de biosécurité (BSL).** Conditions de confinement requises pour manipuler en sécurité les organismes présentant des risques différents s'échelonnant entre BSL1 (risque le plus faible, qui n'induirait probablement pas de maladie humaine) et BSL4 (risque le plus élevé, qui induit une maladie grave et qui se propagera probablement: absence de prophylaxie et de traitement efficace disponible).

**Organisme génétiquement modifié (OGM).** L'article L. 531-1 du code de l'environnement définit l'organisme génétiquement modifié comme un organisme dont le matériel génétique a été modifié autrement que par multiplication ou recombinaison naturelles.

**Personne responsable (PR).** Personne désignée selon l'article L. 1243-2-1 du code de la santé publique.

**Plasmide.** Un plasmide est une partie d'ADN habituellement présente dans une cellule bactérienne sous forme d'entité circulaire séparée du chromosome de la cellule; il peut être modifié par des techniques de biologie moléculaire, purifié hors de la cellule bactérienne et utilisé pour transférer l'ADN dans une autre cellule.

**Scaffold.** Support, dispositif ou matrice pouvant fournir une structure pour faciliter la migration, la liaison ou le transport des cellules et/ou des molécules bioactives.

**Stock de cellules.** Cellules primaires multipliées jusqu'à obtention d'un nombre donné de cellules sous forme d'aliquotes et utilisées comme matière première de départ pour la production d'un nombre limité de lots d'un médicament à base de cellules.

**Substance active.** L'article L. 5138-2 (1°) définit la substance active comme toute substance ou tout mélange de substances destiné à être utilisé pour la fabrication d'un médicament et qui, lorsqu'utilisé pour sa production, devient un composant actif de ce médicament exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique en vue de restaurer, corriger ou modifier des fonctions physiologiques, ou d'établir un diagnostic médical.

**Système fermé.** Lorsqu'un médicament ou un produit n'est pas exposé à l'environnement ambiant immédiat pendant sa fabrication.

**Transfert de gène.** Procédé consistant à transférer un gène dans des cellules et impliquant un système d'expression contenu dans un système de délivrance connu comme un vecteur, pouvant être d'origine virale ou non virale. Après le transfert de gène, les cellules génétiquement modifiées sont également appelées cellules transduites.

**Transgénique.** Désigne un organisme contenant un gène étranger dans son patrimoine génétique normal pour l'expression des matières pharmaceutiques biologiques.

**Utilisation confinée.** Toute opération dans laquelle des micro-organismes sont génétiquement modifiés ou dans laquelle des MGM sont cultivés, stockés, transportés, détruits, éliminés ou utilisés de toute autre manière et pour laquelle des mesures de confinement spécifiques sont prises pour limiter le contact de ces micro-organismes avec l'ensemble de la population et l'environnement ainsi que pour assurer à ces derniers un niveau élevé de sécurité.

**Vecteur.** Agent de transmission qui transmet des informations génétiques d'une cellule ou d'un organisme à un autre, par ex., plasmides, liposomes, virus.

**Vecteur viral.** Vecteur dérivé d'un virus et modifié au moyen de techniques de biologie moléculaire de façon à retenir quelques gènes du virus parental, mais pas tous; si les gènes responsables de la capacité de réplication du virus sont supprimés, le vecteur devient incompetent pour la réplication.

**Vérification rétrospective (« Look Back »).** Procédure documentée visant à rechercher les médicaments ou les produits biologiques pouvant être défavorablement affectés par l'utilisation ou l'incorporation de matières animales ou humaines, soit lorsque ces matières ont été trouvées non conformes aux contrôles de libération en raison de la présence d'agent(s) contaminant(s), soit lorsque des conditions de contamination ont pu affecter la source animale ou humaine d'origine.

**Zone.** Ensemble spécifique de locaux dans un bâtiment, associé à la fabrication d'un seul produit ou de produits multiples et possédant un système de traitement de l'air commun.

**Zoonoses.** Maladies animales pouvant être transmises aux humains.