Lignes directrices**du 19 mars 2015****relatives à l'évaluation formalisée du risque visant à déterminer les bonnes pratiques de fabrication appropriées pour les excipients utilisés dans les médicaments à usage humain****(Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE)**

(2015/C 95/02)

Introduction

Les présentes lignes directrices sont fondées sur l'article 47, cinquième alinéa, de la directive 2001/83/CE⁽¹⁾.

Conformément à l'article 46, point f), deuxième alinéa, de la directive 2001/83/CE, le titulaire de l'autorisation de fabrication est tenu de veiller à ce que les excipients soient appropriés pour une utilisation dans des médicaments en déterminant quelles sont les bonnes pratiques de fabrication (BPF) appropriées. La détermination des BPF appropriées pour les excipients utilisés dans les médicaments à usage humain est effectuée sur la base d'une évaluation formalisée du risque, conformément aux présentes lignes directrices. Cette évaluation du risque tient compte des exigences imposées par d'autres systèmes de qualité appropriés, ainsi que de la source et de l'utilisation prévue des excipients, et de précédents cas de défauts de qualité. Le titulaire de l'autorisation de fabrication veille à ce que les BPF appropriées ainsi déterminées soient appliquées. Il documente les mesures prises.

La procédure d'évaluation/de gestion du risque lié à l'excipient devrait être intégrée dans le système de qualité pharmaceutique du titulaire de l'autorisation de fabrication.

Le titulaire de l'autorisation de fabrication devrait conserver sur place la documentation relative à l'évaluation/la gestion du risque aux fins de la détermination des BPF appropriées concernant les excipients, pour permettre la vérification par les inspecteurs BPF. Il convient d'envisager l'échange d'informations pertinentes issues de l'évaluation du risque avec le fabricant de l'excipient dans un souci d'amélioration constante.

Les excipients de médicaments à usage humain autorisés devraient faire l'objet d'une évaluation du risque telle que définie dans les présentes lignes directrices avant le 21 mars 2016.

CHAPITRE PREMIER — CHAMP D'APPLICATION

- 1.1. Les présentes lignes directrices s'appliquent à l'évaluation du risque visant à déterminer les BPF appropriées pour les excipients de médicaments à usage humain. Conformément à l'article 1^{er}, point 3) *ter*, de la directive 2001/83/CE, un excipient est tout composant d'un médicament, autre qu'une substance active et les matériaux d'emballage.
- 1.2. Les présentes lignes directrices ne concernent pas les substances ajoutées pour stabiliser les substances actives qui ne peuvent pas exister indépendamment.

CHAPITRE 2 — DÉTERMINATION DES BPF APPROPRIÉES SELON LE TYPE D'EXCIPIENT ET L'UTILISATION PRÉVUE

- 2.1. Dans le volume 4 d'EudraLex, «Guidelines for Good Manufacturing Practice, Medicinal Products for Human and Veterinary Use» (lignes directrices établissant les bonnes pratiques de fabrication, médicaments à usage humain et à usage vétérinaire), partie III, «GMP related documents» (documents liés aux BPF), «ICH guideline Q9 on Quality Risk Management (ICH Q9)» (ligne directrice ICH Q9 relative à la gestion du risque de qualité), on trouve des principes et des exemples d'outils de gestion du risque de qualité qui peuvent être appliqués à différents aspects de la qualité pharmaceutique, y compris en ce qui concerne les excipients.
- 2.2. Ces principes de gestion du risque de qualité devraient être utilisés pour évaluer les risques liés à la qualité, à la sécurité et à la fonction de chaque excipient et pour classer l'excipient en question, par exemple, selon qu'il présente un risque faible, moyen ou élevé. Il convient d'utiliser à cet effet des outils de gestion du risque de qualité, tels que ceux qui figurent dans EudraLex, volume 4, partie III, ICH Q9 (tels que le système HACCP d'analyse des risques et de maîtrise des points critiques).
- 2.3. Pour chaque excipient de chaque fabricant auquel il a recours, le titulaire de l'autorisation de fabrication devrait préciser les risques pour la qualité, la sécurité et la fonction de chaque excipient depuis sa source — à savoir, animale, minérale, végétale, synthétique, etc. — jusqu'à son incorporation dans le produit fini, sous sa forme pharmaceutique. Les facteurs à prendre en considération devraient notamment inclure:
 - i) l'encéphalopathie spongiforme transmissible;
 - ii) la possibilité de contamination virale;

(¹) Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain (JO L 311 du 28.11.2001, p. 67).

- iii) la possibilité de contamination microbiologique ou par des endotoxines/pyrogènes;
 - iv) la possibilité, en général, de présence de toute impureté provenant des matières premières de départ, notamment des aflatoxines ou des pesticides, ou produite dans le cadre du procédé et transférée, par exemple les solvants résiduels et les catalyseurs;
 - v) l'assurance de stérilité des excipients présentés comme stériles;
 - vi) la possibilité que l'excipient contienne des impuretés provenant d'autres procédés, en l'absence d'équipement et/ou d'installations spécifiques;
 - vii) le contrôle de l'environnement et les conditions de transport et de stockage, y compris, s'il y a lieu, la gestion de la chaîne du froid;
 - viii) la complexité de la chaîne d'approvisionnement;
 - ix) la stabilité de l'excipient;
 - x) la preuve de l'intégrité du conditionnement.
- 2.4. En outre, en ce qui concerne l'utilisation et la fonction de chaque excipient, le titulaire de l'autorisation de fabrication devrait tenir compte des éléments suivants:
- i) la forme pharmaceutique et l'utilisation du médicament contenant l'excipient;
 - ii) la fonction de l'excipient dans la formule, par exemple, lubrifiant dans un comprimé ou agent conservateur dans une formule liquide, etc.;
 - iii) la proportion de l'excipient dans la composition du médicament;
 - iv) la consommation journalière de l'excipient par le patient;
 - v) les défauts de qualité ou les altérations frauduleuses connus concernant l'excipient, aussi bien à un niveau global qu'à celui d'une entreprise locale;
 - vi) le fait que l'excipient est ou non un mélange;
 - vii) les effets connus ou potentiels sur les caractéristiques essentielles pour la qualité du médicament;
 - viii) d'autres facteurs dont la pertinence pour garantir la sécurité des patients est identifiée ou avérée.
- 2.5. Après avoir défini et documenté le profil de risque de l'excipient, le titulaire de l'autorisation de fabrication devrait définir et documenter les éléments figurant dans EudraLex, volume 4, qui doivent selon lui être en place afin de contrôler et de maintenir la qualité de l'excipient, par exemple l'annexe 1 et/ou l'annexe 2, partie II: «Basic Requirements for Active Substances used as Starting Materials» (exigences de base pour les substances actives utilisées en tant que matières premières).
- 2.6. Ces éléments varient en fonction de la source, de la chaîne d'approvisionnement et de l'utilisation prévue de l'excipient, mais le titulaire de l'autorisation de fabrication devrait au minimum tenir compte des principes BPF suivants:
- i) l'établissement et la mise en application d'un système de qualité pharmaceutique efficace;
 - ii) un personnel compétent et dûment qualifié en nombre suffisant;
 - iii) des descriptions de postes détaillées pour les dirigeants et le personnel d'encadrement responsable des activités liées à la fabrication et à la qualité;
 - iv) des programmes de formation pour tout le personnel concerné par les activités de fabrication et de qualité;
 - v) des programmes de formation en matière de santé, d'hygiène et d'habillement en fonction des opérations prévues;
 - vi) la mise à disposition de locaux et d'équipements adaptés aux opérations prévues et leur entretien approprié;

- vii) des systèmes documentaires couvrant tous les procédés et spécifications pour les différentes opérations de fabrication et de qualité;
- viii) des systèmes de codage et d'identification des matières premières de départ, des produits intermédiaires et des excipients pour garantir une traçabilité complète;
- ix) un programme de qualification des fournisseurs;
- x) un système de contrôle de la qualité de l'excipient et un responsable, indépendant de la production, pour la libération des lots;
- xi) la conservation d'enregistrements concernant les matières entrantes et les excipients et d'échantillons d'excipients pendant les durées prévues dans EudraLex, volume 4, partie II;
- xii) des systèmes garantissant que toute activité sous-traitée fait l'objet d'un contrat écrit;
- xiii) l'existence d'un système efficace permettant l'examen des réclamations et le rappel des excipients;
- xiv) un système de gestion des modifications et des déviations;
- xv) un programme d'auto-inspection;
- xvi) le contrôle de l'environnement et des conditions de stockage.

CHAPITRE 3 — DÉTERMINATION DU PROFIL DE RISQUE DU FABRICANT DE L'EXCIPIENT

- 3.1. Après la détermination des BPF appropriées, il y a lieu d'analyser les écarts entre les BPF requises, d'une part, et les activités et les capacités du fabricant de l'excipient, d'autre part.
- 3.2. Les données/éléments à l'appui de cette analyse des écarts devraient provenir d'un audit ou d'informations reçues du fabricant de l'excipient.
- 3.3. Il y a lieu de prendre en considération la certification des systèmes de qualité et/ou des BPF obtenue par le fabricant de l'excipient ainsi que les normes en fonction desquelles elle a été octroyée, étant donné que cette certification peut satisfaire aux conditions requises.
- 3.4. Tout écart observé entre les BPF requises et les activités et capacités du fabricant de l'excipient devrait être documenté. En outre, le titulaire de l'autorisation de fabrication devrait procéder à une nouvelle évaluation du risque afin de déterminer le profil de risque (faible, moyen ou élevé, par exemple) du fabricant de l'excipient. Il convient de suivre, à cette fin, les indications figurant dans EudraLex, volume 4, partie III, ICH Q9. Les outils de gestion du risque de la qualité tels que ceux qui y sont énumérés, notamment le système HACCP, devraient être utilisés.
- 3.5. Le titulaire de l'autorisation de fabrication devrait disposer de plusieurs stratégies, allant de l'acceptation au refus en passant par le contrôle, pour les différents profils de risque et mettre en place, sur cette base, une stratégie de contrôle telle que l'audit, l'obtention de documents et la réalisation d'essais.

CHAPITRE 4 — CONFIRMATION DE L'APPLICATION DE BPF APPROPRIÉES

- 4.1. Une fois que les BPF appropriées concernant l'excipient et le profil de risque du fabricant de l'excipient ont été définis, un examen continu des risques devrait être réalisé sur la base de critères tels que:
 - i) le nombre de défauts par rapport au nombre de lots d'excipient reçus;
 - ii) le type et la gravité de ces défauts;
 - iii) le suivi et l'analyse tendancielle de la qualité de l'excipient;
 - iv) la perte d'une certification du système de qualité et/ou des BPF par le fabricant de l'excipient;
 - v) l'observation des tendances des attributs qualitatifs du médicament, en fonction de la nature et du rôle de l'excipient;
 - vi) les changements intervenus chez le fabricant de l'excipient en matière d'organisation, de procédures ou au niveau technique/du procédé;

vii) un audit ou un nouvel audit du fabricant de l'excipient;

viii) des questionnaires.

Sur la base des résultats de l'analyse des risques, la stratégie de contrôle établie devrait être réexaminée et révisée si nécessaire.