

## **Chapitre 6 : Contrôle de la Qualité**

### **Principe**

Le présent chapitre doit être lu conjointement à toutes les sections pertinentes du guide des BPF.

Le contrôle de la qualité concerne l'échantillonnage, l'établissement de spécifications et l'analyse, ainsi que l'organisation, l'établissement des documents et des procédures de libération qui garantissent que les essais nécessaires et appropriés ont bien été effectués, que les matériels ne sont pas libérés en vue de leur utilisation, ni les produits libérés en vue de leur vente ou de leur distribution, avant que leur qualité n'ait été jugée satisfaisante. Le contrôle de la qualité ne se limite donc pas aux activités de laboratoire, mais doit participer à toutes les décisions qui peuvent concerner la qualité du produit. L'indépendance du contrôle de la qualité par rapport à la production est un élément fondamental de son bon fonctionnement.

### **Généralités**

- 6.1.** Chaque titulaire d'une autorisation de fabrication doit se doter d'un département de contrôle de la qualité. Ce département doit être indépendant des autres et placé sous l'autorité d'une personne possédant des qualifications et une expérience appropriées et disposant d'un ou plusieurs laboratoires de contrôle. Des moyens suffisants doivent être disponibles afin de garantir la mise en œuvre efficace et fiable de toutes les dispositions prises par le contrôle de la qualité.
- 6.2.** Les principales tâches attribuées au responsable du contrôle de la qualité sont résumées au chapitre 2. Le département du contrôle de la qualité a dans son ensemble d'autres attributions telles que l'établissement, la validation et la mise en œuvre de toutes les procédures du contrôle de la qualité, la supervision du contrôle des échantillons de référence et/ou de rétention de matériels et des produits finis le cas échéant, la vérification de l'étiquetage correcte des containers des matériels et produits finis, le contrôle de la stabilité des produits, une participation aux investigations effectuées à la suite de réclamations concernant la qualité des produits, etc. Toutes ces opérations doivent suivre des procédures écrites et, le cas échéant, doivent être enregistrées.
- 6.3.** L'évaluation des produits finis doit prendre en compte l'ensemble des éléments pertinents, y compris les conditions de production, les résultats des contrôles en cours de fabrication, l'examen des documents de fabrication (conditionnement compris), la conformité aux spécifications du produit fini et l'examen du conditionnement final.
- 6.4.** Le personnel du département de contrôle de la qualité doit avoir accès aux zones de production pour prélever des échantillons et mener les investigations nécessaires.

### **Bonnes Pratiques de Laboratoire de Contrôle de la Qualité**

- 6.5.** Les locaux et équipements des laboratoires de contrôle de la qualité doivent répondre aux critères généraux et spécifiques correspondants détaillés au chapitre 3. Les équipements des laboratoires ne doivent pas être systématiquement déplacés entre zones à haut risque afin d'éviter toute contamination croisée accidentelle. Notamment, les laboratoires de microbiologie doivent être aménagés de sorte à minimiser le risque de contamination croisée.

**6.6.** Le personnel, les locaux et le matériel des laboratoires doivent être adaptés aux tâches imposées par la nature et l'importance des opérations de fabrication. Le recours à des laboratoires extérieurs, conformément aux principes détaillés au chapitre 7, Analyse en sous-traitance, est acceptable pour des raisons particulières, mais ce recours doit être mentionné dans les dossiers du contrôle de la qualité.

### **Documentation**

**6.7.** La documentation du laboratoire de contrôle de la qualité doit suivre les principes énoncés au chapitre 4. Une partie importante de la documentation a trait au contrôle de la qualité et les éléments suivants doivent être facilement disponibles pour ce département :

- i. les spécifications ;
- ii. les procédures décrivant l'échantillonnage, l'analyse et les enregistrements (y compris les documents de travail et/ou les cahiers de laboratoire), l'enregistrement et la vérification ;
- iii. les procédures et les enregistrements concernant l'étalonnage/la qualification des instruments et la maintenance du matériel ;
- iv. une procédure d'investigation des résultats hors spécifications et des résultats hors tendances ;
- v. les rapports de contrôle et/ou les certificats d'analyse ;
- vi. les données concernant la surveillance de l'environnement (air, eau et autres utilités), lorsque cela s'impose ;
- vii. les dossiers de validation des méthodes de contrôle, le cas échéant.

**6.8.** Tout document du contrôle de la qualité concernant un lot doit être conservé conformément aux principes établis au chapitre 4 sur l'archivage de la documentation relative au lot.

**6.9.** Il est conseillé de conserver certaines données (par exemple : les résultats d'analyses, les rendements, les données de surveillance de l'environnement) de façon à permettre l'étude de leur évolution dans le temps. Tous les résultats hors tendances ou résultats hors spécifications doivent être traités et faire l'objet d'investigations.

**6.10.** Outre l'information faisant partie du dossier de lot, d'autres données originales comme les cahiers de laboratoire et/ou les enregistrements doivent être conservés et pouvoir être retrouvés facilement.

### **Échantillonnage**

**6.11.** Le prélèvement d'échantillons doit être effectué selon des procédures écrites et approuvées précisant :

- i. la méthode d'échantillonnage ;
- ii. le matériel à utiliser ;
- iii. la quantité d'échantillons à prélever ;
- iv. les instructions pour toute sous-division de l'échantillon ;
- v. le type et la nature du récipient à utiliser pour le prélèvement ;
- vi. l'identification des contenants prélevés ;
- vii. toute précaution particulière à observer, spécialement lors de l'échantillonnage de produits stériles ou dangereux ;
- viii. les conditions de stockage ;

- ix. les instructions de nettoyage et de stockage du matériel de prélèvement.
- 6.12.** Les échantillons doivent être représentatifs du lot de matériels ou de produits dont ils sont issus. D'autres échantillons peuvent également être prélevés, pour surveiller les étapes les plus critiques d'un procédé de fabrication (par exemple : le début ou la fin d'un procédé de fabrication). Le plan d'échantillonnage utilisé doit être justifié de manière appropriée et basé sur une approche de gestion du risque.
- 6.13.** Les récipients contenant les échantillons doivent porter une étiquette mentionnant le contenu, le numéro de lot, la date de prélèvement et les contenants dans lesquels les échantillons ont été prélevés. Ces récipients doivent être manipulés de sorte à minimiser le risque de contamination croisée et de protéger les échantillons de mauvaises conditions de stockage.
- 6.14.** Des informations complémentaires sur les échantillons de référence et les échantillons de rétention sont données à l'annexe 19.

### **Contrôle**

- 6.15.** Les méthodes d'analyse doivent être validées. Un laboratoire ayant recours à une méthode d'analyse et n'ayant pas procédé à la validation initiale est tenu de vérifier le caractère approprié de la méthode d'analyse. Toutes les opérations de contrôle décrites dans l'autorisation de mise sur le marché ou le dossier technique doivent être réalisées conformément aux méthodes approuvées.
- 6.16.** Les résultats obtenus doivent être enregistrés. Les résultats des paramètres identifiés comme attributs qualité ou critiques doivent être évalués et vérifiés en vue de s'assurer de leur cohérence. Tout calcul doit être soigneusement vérifié.
- 6.17.** Les contrôles effectués doivent être enregistrés et les enregistrements comprendre au moins les données suivantes :
- i. le nom du matériel ou du produit et, le cas échéant, son dosage;
  - ii. le numéro de lot et, le cas échéant, le nom du fabricant et/ou du fournisseur ;
  - iii. les références aux spécifications correspondantes et aux procédures de contrôle;
  - iv. les résultats des analyses, y compris les observations et les calculs ainsi que les références à tout certificat d'analyse ;
  - v. les dates des contrôles ;
  - vi. les initiales des opérateurs ;
  - vii. les initiales des personnes qui ont vérifié les analyses et les calculs, le cas échéant;
  - viii. une décision claire d'acceptation ou de refus (ou toute autre décision sur le statut du produit), la date et la signature du responsable désigné ;
  - ix. la référence aux équipements utilisés.
- 6.18.** Tous les contrôles en cours de fabrication, y compris ceux qui sont effectués en zone de production par du personnel de production, doivent être réalisés selon des méthodes approuvées par le contrôle de la qualité et les résultats doivent être enregistrés.
- 6.19.** Une attention particulière doit être portée à la qualité des réactifs de laboratoire, des solutions titrées, de la verrerie graduée, des substances de référence et des milieux de culture. Leur préparation et leur contrôle doivent se faire selon des procédures écrites. Le niveau des contrôles doit être proportionné à leur utilisation et aux données de stabilité disponibles.
- 6.20.** Les substances de référence doivent être appropriées à l'usage auquel elles sont

destinées. La qualification et la certification de ces substances de référence doivent être clairement mentionnées et documentées. En cas d'existence de substances de référence officielles issues d'une source officiellement reconnue, celles-ci doivent être utilisées de préférence en tant que substances de référence primaires, sauf si cela se justifie pleinement (l'utilisation de substances secondaires est admise lorsque leur traçabilité par rapport aux substances primaires a été démontrée et documentée). Ces substances de référence officiellement répertoriées doivent être utilisées pour l'objet défini dans la monographie correspondante, sauf autorisation contraire de la part de l'autorité nationale compétente.

- 6.21.** Les réactifs de laboratoire, les solutions titrées, les substances de référence et les milieux de culture doivent porter la date de leur préparation et la date de leur ouverture, ainsi que la signature de la personne qui s'est chargée de leur préparation. La date de péremption des réactifs et des milieux de culture doit être indiquée sur l'étiquette, de même que les conditions particulières de conservation. De plus, pour les solutions volumétriques, la dernière date de titrage et le titre en cours doivent être indiqués.
- 6.22.** Si nécessaire, la date de réception de toute substance utilisée pour les analyses (par exemple : les réactifs, les solutions et les substances de référence) doit être indiquée sur le récipient. Les instructions pour l'utilisation et la conservation doivent être respectées. Dans certains cas, il peut s'avérer nécessaire d'effectuer une identification et/ou d'autres contrôles des réactifs lors de leur réception ou avant leur emploi.
- 6.23.** Les milieux de culture doivent être préparés conformément aux exigences du fabricant, sauf justification scientifique contraire. La performance de tous les milieux de culture doit faire l'objet d'une vérification avant leur emploi.
- 6.24.** Les milieux microbiologiques et les souches utilisés doivent être décontaminés selon une procédure standard et éliminés de manière à prévenir toute contamination croisée et rétention de résidus. La durée de conservation des milieux microbiologiques doit être définie, documentée et scientifiquement justifiée.
- 6.25.** Les animaux destinés au contrôle des composants, matériels ou produits finis doivent être, le cas échéant, placés en quarantaine avant leur utilisation. Ils doivent être gardés et surveillés, de manière à s'assurer qu'ils conviennent bien à l'utilisation prévue. Ils doivent être identifiés et faire l'objet d'un enregistrement approprié retraçant l'historique de leur utilisation.

### ***Programme de suivi de la stabilité***

- 6.26.** Après leur mise sur le marché, la stabilité des médicaments doit être surveillée selon un programme approprié continu permettant la détection de tout problème de stabilité (par exemple : tout changement du taux des impuretés ou du profil de dissolution) relatif à la formulation du produit dans son conditionnement final.
- 6.27.** L'objet du programme de suivi de la stabilité est de surveiller le produit pendant toute sa durée de validité et de déterminer s'il est, et si on s'attend à ce qu'il reste, toujours conforme aux spécifications définies dans les conditions de stockage indiquées sur l'étiquetage.
- 6.28.** Ces dispositions s'appliquent principalement aux médicaments dans leur conditionnement final, mais il peut être envisagé d'inclure également les produits vrac dans ce programme. Par exemple, quand un produit vrac est stocké pendant une longue période avant d'être conditionné et/ou expédié d'un site de production vers un site de conditionnement, l'impact sur la stabilité du produit conditionné doit être évalué et étudié dans les conditions ambiantes. De plus, le programme doit inclure les produits intermédiaires qui sont stockés et utilisés pendant des périodes prolongées. Les études de stabilité sur les produits reconstitués sont menées pendant la phase de développement et ne nécessitent pas un programme de suivi de la stabilité. Cependant, si nécessaire, le suivi de la stabilité des produits reconstitués

peut également être réalisé.

- 6.29.** Le programme de suivi de la stabilité doit être établi dans un protocole écrit suivant les principes énoncés au chapitre 4 et les résultats doivent faire l'objet d'un rapport. Les équipements utilisés pour mener ce programme (notamment les enceintes climatiques) doivent être qualifiés et entretenus conformément aux principes du chapitre 3 et de l'annexe 15.
- 6.30.** Le protocole établissant le programme de suivi de la stabilité doit s'appliquer à toute la durée de validité du produit et doit inclure notamment les paramètres suivants :
- i. le nombre de lot(s) par dosage et les différentes tailles de lots, le cas échéant ;
  - ii. les méthodes appropriées de contrôles physico-chimiques, microbiologiques et biologiques ;
  - iii. les critères d'acceptation ;
  - iv. les références aux méthodes de contrôle ;
  - v. la description du/des système(s) de fermeture des contenants ;
  - vi. les intervalles de fréquence des contrôles (échéances d'analyses) ;
  - vii. la description des conditions de stockage (les conditions ICH/VICH normalisées pour les essais à long terme, compatibles avec l'étiquetage du produit, doivent être utilisées) ;
  - viii. tout autre paramètre spécifique du médicament.
- 6.31.** Le protocole pour le programme de suivi de la stabilité peut être différent de celui de l'étude de stabilité initiale à long terme déposé dans le dossier d'autorisation de mise sur le marché à condition que cela soit justifié et documenté dans le protocole (par exemple la fréquence des contrôles ou lors de la mise à jour des recommandations ICH/VICH).
- 6.32.** Le nombre de lots et la fréquence des contrôles doivent fournir suffisamment de données pour permettre une analyse de tendance. Sauf exception dûment justifiée, au moins un lot par an doit être inclus dans le programme d'études de stabilité, incluant chaque produit fabriqué, chaque dosage et chaque type de conditionnement primaire si cela est pertinent (sauf si aucun lot n'a été fabriqué durant cette année). Pour les produits dont le programme de suivi de la stabilité nécessite normalement l'utilisation d'animaux et lorsqu'aucune méthode alternative validée n'est disponible, la fréquence des contrôles peut tenir compte d'une approche de type bénéfice-risque. Le principe d'une approche matricielle ou d'encadrement des résultats peut être appliqué si cela est scientifiquement justifié dans le protocole.
- 6.33.** Dans certains cas, il est nécessaire d'inclure des lots supplémentaires dans le programme de suivi de la stabilité. Par exemple, une étude de stabilité doit être conduite après tout changement ou déviation significatif du procédé de fabrication ou de conditionnement. Tout retraitement partiel ou total et toute opération de récupération de produit doivent être également pris en compte.
- 6.34.** Les résultats des études de stabilité doivent être mis à la disposition des personnes occupant des postes-clés, en particulier à la ou aux personnes qualifiées. Lorsque les études de stabilité sont menées sur un site différent du site de fabrication du produit vrac ou du produit fini, un contrat écrit doit être établi entre les parties concernées. Les résultats des études de stabilité doivent être disponibles sur le site de fabrication pour permettre leur examen par l'autorité compétente.
- 6.35.** Les résultats hors spécifications ou les tendances anormales significatives doivent faire l'objet d'une investigation. Tout résultat hors spécification confirmé ou toute dérive significative affectant les lots de produits libérés sur le marché doit être communiqué à l'autorité compétente. L'impact éventuel sur les lots mis sur le marché doit être examiné selon les principes du chapitre 8 du présent guide et en concertation

avec les autorités compétentes.

**6.36.** Une synthèse de toutes les données du programme obtenues, incluant toute conclusion provisoire, doit être rédigée et conservée. Cette synthèse doit être soumise à une revue périodique.

### ***Transfert technique des méthodes d'analyse***

**6.37.** Avant de transférer une méthode de contrôle, le site à l'origine du transfert doit vérifier que la ou les méthode(s) de contrôle sont conformes à celles décrites dans l'autorisation de mise sur le marché ou le dossier technique correspondant. La validation initiale de la ou des méthodes de contrôle doit être passée en revue afin de s'assurer de sa conformité aux exigences ICH/VICH en vigueur. Une analyse des écarts doit être réalisée et documentée afin d'identifier toute validation supplémentaire éventuellement requise avant le lancement du processus de transfert technique.

**6.38.** Le transfert des méthodes d'analyse d'un laboratoire (le laboratoire à l'origine du transfert) à un autre laboratoire (le laboratoire destinataire) doit être décrit dans un protocole détaillé.

**6.39.** Le protocole de transfert doit inclure notamment les paramètres suivants :

- i. identification de l'analyse à effectuer et la ou les méthode(s) de contrôle à transférer ;
- ii. identification des besoins de formation supplémentaires ;
- iii. identification des substances de référence et des échantillons à contrôler ;
- iv. identification de toute condition particulière de transport et de stockage des éléments de contrôle ;
- v. les critères d'acceptation, qui doivent être basés sur l'étude de validation actuelle de la méthodologie et conformément aux exigences ICH/VICH.

**6.40.** Les déviations au protocole doivent être investiguées avant la clôture du processus de transfert technique. Le rapport de transfert technique doit documenter le résultat du processus de manière comparative et identifier les zones nécessitant une nouvelle validation de la méthode de contrôle, le cas échéant.

**6.41.** Si nécessaire, les exigences décrites dans d'autres guidances européennes spécifiques doivent être prises en compte lors du transfert de méthodes d'analyse particulières (par exemple la spectrométrie proche infrarouge).