

Réalisation des inspections dans les entreprises qui fabriquent ou qui distribuent des médicaments ou qui prélèvent du sang

Document valable à partir du :	26.05.2020	
Numéro du document :	I-SMI.RL.01f	Version 3.0
Classification :	Publique	
Remplace le document :	I-SMI.RL.01_02	du: 19.02.2020
Documents SMI supérieurs :	--	
Documents QMI référencés :	--	

Approbation

	Date:	Signature:
Auteur :	<u>13.05.2020</u>	<u>Christian Schärer</u>
Vérification technique :	<u>14.05.2020</u>	<u>Federico Cimini</u>
Vérification formelle (Libération VS-QMI) :	<u>15.05.2020</u>	<u>Michelle Scheidegger</u>
Approbation Directeur Swissmedic :	<u>26.05.2020</u>	<u>Raimund Bruhin</u>

Index

1.	Objectif et champ d'application	3
2.	Principes de base	3
3.	Définitions et abréviations	3
4.	Responsabilité	4
5.	Description	4
5.1	Généralités	4

5.2	Planification	7
5.3	Fréquence des inspections	7
5.4	Préparation/Avis.....	8
5.5	Réalisation	9
5.6	Réunion finale	11
5.7	Dossiers.....	11
5.8	Rapport d'inspection	11
5.9	Plan d'actions correctives et préventives.....	13
5.10	Distant assessment (Évaluation à distance).....	13
5.11	Gestion de la conformité	14
5.12	Assurance-qualité des activités des services d'inspection.....	14
6.	Modifications apportées à la version précédente.....	15

1. Objectif et champ d'application

La présente directive a pour objet de fixer les règles applicables en matière de réalisation des inspections dans les entreprises qui prélèvent du sang, qui fabriquent ou qui distribuent des médicaments et qui détiennent ou souhaitent obtenir une autorisation au sens des art. 5 (fabrication), 18 (importation, exportation, commerce à l'étranger, courtier/agent), 28 (commerce de gros) ou 34 (sang et produits sanguins) de la loi sur les produits thérapeutiques (LPT_h ; RS 812.21). La présente directive entend harmoniser les procédures et la fréquence des inspections ainsi que les activités de suivi desdites inspections, afin de permettre aux services d'inspection compétents en Suisse et à Swissmedic, en tant qu'autorité responsable de l'octroi des autorisations, de se doter d'une approche cohérente dans l'évaluation et la prise de décision. Elle repose sur les règles fixées dans l'art. 63 de l'OAMéd (RS 812.212.1).

Swissmedic pourra être amené à élaborer, en collaboration avec l'ICC (Inspectorates' Coordinating Committee), des procédures supplémentaires visant à fournir des indications plus détaillées concernant les principes posés dans le présent document.

2. Principes de base

- La présente directive s'appuie sur le document de l'Union européenne intitulé « Compilation of Union Procedures on Inspections and Exchanges of Information » ainsi que sur les documents du PIC/S pertinents, et a été adaptée aux conditions suisses.
- La présente directive est édictée sur la base de l'art. 63 OAMéd.

3. Définitions et abréviations

Les définitions énoncées dans la LPT_h, l'OAMéd et les directives détaillées mentionnées dans les annexes de l'OAMéd (rassemblées dans la présente directive sous le terme « **bonnes pratiques** » ou **BPF/BPD**) s'appliquent à la présente directive, de même que les définitions qui suivent :

OAMéd	Ordonnance sur les autorisations dans le domaine des médicaments (RS 812.212.1).
Inspection	Évaluation par échantillonnage sur site de la conformité aux exigences légales applicables en Suisse conformément à la LPT _h et à l'OAMéd (y compris les directives détaillées citées dans les annexes de l'OAMéd) et réalisée par des délégués des services d'inspection compétents en Suisse.
Rapport d'inspection	Rapport rédigé par le délégué représentant les autorités d'inspection compétentes, et documentant l'évaluation réalisée en vue d'évaluer la conformité de l'entreprise aux exigences légales en vigueur. Pour plus d'informations sur le rapport d'inspection, se reporter aux règles spécifiques mentionnées dans la présente directive.
Proposition du service d'inspection	Proposition à Swissmedic, en tant qu'autorité compétente en matière d'octroi des autorisations d'exploitation et de délivrance des certificats, envoyée par le service d'inspection ayant réalisé une inspection. Cette proposition comporte les conclusions concernant la conformité de l'entreprise aux exigences légales en vigueur en Suisse, requises pour l'obtention d'une autorisation. Elle repose sur les résultats de l'inspection mais aussi sur le

	plan d'action arrêté par l'entreprise suite à l'inspection, afin de mettre en œuvre les mesures correctives nécessaires.
LPT _h	Loi sur les produits thérapeutiques (RS 812.21).
Inspections des laboratoires de contrôle de la qualité	Évaluation sur site de la conformité aux bonnes pratiques de laboratoire de contrôle de la qualité, qui fait en principe partie de l'inspection des bonnes pratiques de fabrication (BPF). Les laboratoires de contrôle de la qualité sous contrat, agréés selon l'art. 5 LPT _h , sont également soumis à ce type d'inspections. Sont exclues de la présente directive les inspections de laboratoire visant à vérifier le bon respect des principes de bonnes pratiques de laboratoire (BPL).
Distant assessment (Évaluation à distance)	Évaluer la conformité d'une entreprise aux normes applicables sur la base de documents/photos/enquêtes sans être sur place, comme alternative aux inspections dans des situations spécifiques

4. Responsabilité

Le présent document s'applique aux services d'inspection soumis à l'art. 60 LPT_h, pour lesquels il revêt un caractère contraignant.

5. Description

5.1 Généralités

1. L'inspecteur a pour principale mission d'assurer la protection de la santé publique conformément aux dispositions légales en vigueur en Suisse.
2. L'inspecteur a pour fonction de garantir le respect par les entreprises des directives et des principes des bonnes pratiques, des dispositions applicables en matière d'autorisations ainsi que des obligations légales en vigueur. La participation d'un spécialiste à l'inspection pourra être envisagée.
3. L'inspecteur a pour objectif principal d'établir si les divers composants du système d'assurance-qualité sont efficaces et à même d'assurer la conformité avec les principes des bonnes pratiques. Lors d'inspections de titulaires d'autorisations de mise sur le marché (AMM) de médicaments, il est opportun de vérifier si les médicaments sont conformes à la partie relative à la qualité du dossier d'AMM approuvée par Swissmedic, et donc aux conditions dans lesquelles le produit a été autorisé par Swissmedic. L'inspecteur vérifie également si l'autorisation correspond aux activités actuellement effectuées dans l'entreprise. Concernant les activités dont il ne peut pas contrôler l'accomplissement parce qu'elles n'ont pas été exercées depuis plus de douze mois, il doit en faire état dans le rapport d'inspection et dans la proposition d'autorisation adressée à Swissmedic (art. 42, al. 2 OAMéd). De plus, l'attention de l'inspecteur doit se porter sur la détection d'éventuelles irrégularités (p. ex. l'exercice de tâches soumises à autorisation, sans toutefois y être autorisé ; la mise sur le marché de médicaments soumis à AMM, mais non autorisés ; la fabrication ou la mise sur le marché de médicaments falsifiés).
4. L'inspecteur doit s'efforcer de créer un climat positif pendant l'inspection.

5. L'inspecteur doit garder à l'esprit qu'il influe sur le processus de décision. Il doit répondre aux questions posées sans jouer le rôle de consultant.
6. Le rôle d'un inspecteur ne se limite pas à déceler des défauts (erreurs, insuffisances ou divergences). Il doit au contraire s'efforcer de relier ses constatations à des explications en relation avec les exigences pertinentes des bonnes pratiques.
7. Plusieurs types d'inspections pourront être réalisés en fonction des activités de l'entreprise concernée et de la problématique concrète.

La teneur des inspections varie en fonction des objectifs visés. L'inspection peut ainsi se concentrer par exemple sur le bon respect des BPF/BPD en général, ou sur la fabrication et/ou la distribution d'un médicament spécifique, un procédé de fabrication et/ou de distribution en particulier.

Les inspections générales de BPF/BPD (également appelées inspections de base, ordinaires, périodiques, prévues ou de routine, y compris l'inspection initiale) ont pour objet d'examiner l'ensemble ou une partie seulement d'un système de BPF/BPD et sont réalisées avant l'octroi ou l'extension d'une autorisation d'exploitation au sens des art. 5, 18, 28 et 34 LPT h à l'entreprise, puis de façon périodique selon les besoins. Ce type d'inspection peut également se révéler nécessaire en cas de modification essentielle des locaux, des installations, des équipements, etc. et/ou si de précédentes inspections avaient fait état de non-conformités. À cette fin, Swissmedic peut attribuer des mandats d'inspection.

Pour permettre l'évaluation de la conformité avec les conditions de l'autorisation d'exploitation, l'inspection générale de BPF/BPD portera en principe sur les éléments suivants :

Inspection des bonnes pratiques de fabrication (BPF):

- Gestion de la qualité
(p. ex. principes du système d'assurance-qualité, évaluation rétrospective de la qualité des produits, gestion du changement, conformité avec l'autorisation)
- Personnel et tâches de la ou des personnes responsables
(y compris compétences, formation continue, hygiène, surveillance directe par le responsable technique)
- Locaux et équipements (y compris p. ex. maintenance, surveillance et qualification)
- Documentation
(y compris p. ex. approbation et suivi des documents, intégrité des données)
- Production
(y compris p. ex. formules de fabrication et spécifications, instructions et archives médicales, qualification et validation)
- Contrôle de la qualité
(y compris p. ex. prélèvements, tests, validation, traitement des résultats hors spécifications, programmes de stabilité permanents)
- Activités sous-traitées
(y compris p. ex. définition des responsabilités, compétence du mandant, qualification des fournisseurs, des prestataires de services et des fabricants sous contrat)
- Procédure de libération des lots (technique)
- Stockage, transports
- Procédure de traitement des réclamations et des retraits
- Auto-inspections

Inspection des bonnes pratiques de distribution (BPD) :

- Gestion de la qualité
(p. ex. principes du système d'assurance-qualité)
- Personnel
(y compris p. ex. compétences, formation continue et hygiène)
- Documentation
(y compris p. ex. approbation et suivi des documents)
- Locaux et équipements utilisés pour le stockage et les livraisons
(y compris p. ex. maintenance, surveillance des conditions de stockage et de livraison, étalonnage des appareils de surveillance)
- Opérations (y compris p. ex. qualification des fournisseurs et des clients)
- Stockage, transport
- Documents de distribution eu égard à la traçabilité
(y compris p. ex. relevés des entrées et sorties de marchandises)
- Délimitation des responsabilités dans les rapports contractuels liés à la distribution (y compris p. ex. les activités de logistique telles que le stockage et le transport).
- Pour les titulaires d'AMM seulement :
conformité avec l'autorisation (y compris p. ex. libération sur le marché) et rôle du ou des responsables (y compris p. ex. définition des responsabilités et évaluation du mandataire en cas de fabrication sous contrat)
- Procédure de traitement des réclamations et des retraits, pharmacovigilance
- Retours
- Auto-inspections

Des réinspections (également appelées inspection de suivi) peuvent s'avérer judicieuses afin de vérifier que les mesures correctives demandées à l'issue de l'inspection précédente ont dûment été introduites.

Des inspections spécifiques aux produits ou aux processus (également appelées inspections spéciales ou ciblées sur la résolution de problèmes) peuvent être requises pour vérifier si l'entreprise respecte les conditions fixées dans le dossier d'AMM (p. ex. inspection préalable à une autorisation ou postérieure à celle-ci) ou pour enquêter sur un problème spécifique sur place (p. ex. inspections pour des motifs spécifiques tels que des réclamations, des défauts de qualité ou des doutes concernant la conformité d'une entreprise avec les dispositions légales).

8. L'examen sur site par les inspecteurs est essentiel pour estimer le degré de respect des BPF/BPD eu égard à la diversité des structures (infrastructures et structures de gestion), aux produits et procédés de production ainsi qu'aux méthodes d'analyse et procédures de distribution.
9. Une approche cohérente est primordiale pour garantir une évaluation judicieuse du respect par les entreprises des règles de BPF/BPD.
10. Les inspections peuvent perturber le bon fonctionnement de l'entreprise. C'est pourquoi les inspecteurs doivent veiller à ne pas compromettre la qualité des produits, à planifier leurs tâches et à faire preuve de circonspection.
11. Dans le cadre de leurs activités d'inspection, les inspecteurs sont amenés à avoir accès à des informations confidentielles. Conformément à l'art. 61 LPT_H, les inspecteurs sont alors tenus, à l'instar de toute personne chargée de l'exécution de la LPT_H, de traiter ces informations avec toute l'intégrité et le soin requis.

5.2 Planification

12. Planification des inspections : Le service d'inspection compétent en vertu de l'art. 60 LPT^h doit planifier les inspections et établir un calendrier. Ce dernier doit garantir que les entreprises à inspecter ou leurs sites seront contrôlés sur la base des risques et que la fréquence des inspections dans les entreprises sera respectée comme prévu. Dans ce cadre, le service d'inspection compétent utilisera une approche systématique de planification et de réalisation d'inspections basées sur les risques. Il doit également veiller à ce que les ressources disponibles soient suffisantes pour que le calendrier des inspections puisse être suivi de manière optimale. Lorsqu'une grande entreprise a différents bâtiments et/ou sites, on peut envisager de diviser le contrôle de l'entreprise en plusieurs sous-inspections.

5.3 Fréquence des inspections

13. Si l'inspection n'a pas lieu sur la base d'un mandat d'inspection de Swissmedic en lien avec une demande d'octroi ou de modification d'une autorisation d'exploitation, les dates d'inspection sont fixées par les services d'inspection compétents après une évaluation des risques. Dans ce cadre, la fréquence des inspections générales de BPF/BPD devrait être la suivante :

Activité	Fréquence des inspections
Prélèvement de sang et fabrication de produits sanguins labiles	Tous les 2 ans
Fabrication de principes actifs pharmaceutiques ou de formes galéniques (y compris fabrication, conditionnement et analyses sous contrat)	Tous les 2 ans
Importation, y compris autorisation de libération sur le marché	Tous les 2 ans
Commerce de gros, y compris autorisation de libération sur le marché	Tous les 2 ans
Fabrication d'aliments médicamenteux*	Tous les 3 ans
<small>*Sauf éleveurs de bétail ajoutant des prémélanges médicamenteux aux aliments de leurs propres animaux dans des proportions telles qu'elles couvrent le besoin maximal d'une journée ; la présente directive ne s'applique pas dans ce cas</small>	
Prélèvement de sang pour la transfusion autologue ou fabrication de produits sanguins labiles pour la transfusion autologue	Tous les 3 ans
Importation hors autorisation de libération sur le marché*	Tous les 4 ans
<small>*avec ou sans attribution de mandats de fabrication</small>	
Commerce de gros hors autorisation de libération sur le marché*	Tous les 4 ans
<small>*avec ou sans attribution de mandats de fabrication</small>	
Exportation*	Tous les 4 ans
<small>*avec ou sans attribution de mandats de fabrication</small>	
Commerce à l'étranger	Tous les 4 ans
Courtier ou agent	Tous les 4 ans

Pour l'évaluation des risques inhérents à chaque entreprise, qui est à la base de la planification de la fréquence et de la durée des inspections générales de BPF/BPD, il convient de tenir compte tout particulièrement des activités de l'entreprise concernée (produits et formes galéniques fabriquées et/ou distribuées, unités et substances traitées, mais aussi personnel, locaux et équipements impliqués dans le processus de fabrication) ainsi que des résultats obtenus lors des inspections précédentes de BPF/BPD. Pour la planification des inspections, les services d'inspection compétents utilisent des outils de gestion des risques appropriés afin de définir des priorités concernant la fréquence des inspections, l'ampleur ainsi que le choix des sites ou des activités et d'en tenir compte en conséquence dans le plan d'inspection. Des directives internationales (p. ex. PIC/S PI 037) décrivent une procédure de

prise en compte des risques intrinsèques et des risques liés à la conformité.

Le tableau de fréquences ci-dessus s'applique aux entreprises satisfaisant de manière acceptable aux exigences en matière de BPF/BPD. Sur la base de l'évaluation des risques, il peut être envisagé d'allonger les intervalles entre deux inspections pour les entreprises pour lesquelles il a été établi à l'occasion d'inspections précédentes qu'elles respectent les règles de BPF/BPD ainsi que pour les établissements de structure simple et de taille réduite. Toutefois, l'intervalle entre deux inspections ne pourra dépasser de plus d'un an la fréquence indiquée dans le tableau ci-dessus, dans la mesure où renoncer à une certaine continuité pourrait contribuer à un certain laxisme dans l'application des bonnes pratiques en place ou mener à des écarts importants. On optera, dans ce cas, pour des inspections moins approfondies (plus brèves) plutôt que moins fréquentes.

Il peut être envisagé de réduire l'intervalle entre deux inspections et/ou de prolonger la durée d'une inspection dans les entreprises ayant des difficultés à satisfaire aux exigences posées.

Les grandes entreprises peuvent être inspectées en plusieurs sous-inspections (p. ex. spécifiques aux sites), une inspection générale des BPF/BPD complète devant cependant être réalisée au moins tous les cinq ans.

5.4 Préparation/Avis

14. Préparation des inspections : Avant de réaliser une inspection, le ou les inspecteurs doivent se familiariser avec l'entreprise concernée.

Cette familiarisation pourra englober les procédures suivantes :

- Examen de la dernière version du dossier maître du site (site master file) (sur demande).
- Contrôle des produits ou du type de produits fabriqués et/ou distribués par l'entreprise.
- Vérification des rapports des inspections précédentes.
- Mandats d'inspection.
- Vérification des mesures éventuelles de suivi découlant des inspections précédentes.
- Familiarisation avec les éléments pertinents de l'autorisation d'exploitation.
- Examen d'éventuelles informations concernant des retraits de produits et des défauts de qualité, et d'autres renseignements depuis la dernière inspection.
- Contrôle de tous les échantillons analysés depuis la dernière inspection par l'un des laboratoires officiels de l'autorité compétente, le cas échéant.
- Étude de toutes les normes ou directives spéciales s'appliquant au site à inspecter.
- Contrôle aléatoire d'aspects pertinents du dossier d'autorisation d'un ou de plusieurs produits qui doivent être examinés pendant l'inspection (pour les titulaires d'AMM).
- Examen des demandes de modification et de tout document connexe.
- Étude de tout autre document demandé avant la réalisation de l'inspection.

Un aide-mémoire pourra être rédigé et utilisé en vue de l'inspection. Il permet d'éviter d'oublier des aspects importants de l'inspection.

Il est recommandé aux inspecteurs de préparer un plan d'inspection, qui pourra contenir les points suivants :

- Portée et objectifs de l'inspection, en tenant compte des inspections précédentes.
- Identification du responsable technique (qui assume la responsabilité technique générale) et des autres personnes directement responsables de l'assurance-qualité, de la production, du contrôle de la qualité, de la libération, de la distribution et, le cas échéant, de la pharmacovigilance.

- Identification des membres de l'équipe d'inspection et de leurs rôles respectifs – sauf si un seul inspecteur est concerné.
- Lieu et date de l'inspection – identification des structures organisationnelles à inspecter.
- Le cas échéant : échantillons à prélever.
- Date prévue pour la réunion de clôture de l'inspection (réunion finale).
- Dates prévues pour les étapes suivantes.

Le choix des priorités ainsi que la profondeur de l'examen des thèmes se basent sur les risques.

15. Avis d'inspection : Le service d'inspection compétent est habilité à procéder à tout moment à des inspections (même en cas de travail en équipe). En principe, il avertit l'entreprise au préalable. En étant prévenue à l'avance du ou des jours ainsi que de la durée prévue de l'inspection dans ses locaux, l'entreprise, connaissant les objectifs visés, mettra plus facilement le personnel et la documentation correspondants à la disposition des inspecteurs. Toutefois, il peut s'avérer judicieux de procéder à des inspections à l'improviste, en particulier si l'efficacité d'une inspection annoncée peut être mise en doute.

5.5 Réalisation

16. Réunion d'ouverture : Avant d'entamer l'inspection, l'inspecteur doit en principe rencontrer la direction et les membres-clés du personnel de l'entreprise, afin de se présenter lui-même et de présenter le ou les délégués des autorités officielles ou spécialistes qui l'accompagnent et de discuter de son plan d'inspection (bien évidemment sujet à modification sans avertissement).

Pendant cette réunion d'ouverture, l'inspecteur doit :

- souligner l'objet et l'étendue de l'inspection et préciser les bases légales de l'inspection ;
- vérifier la structure organisationnelle de l'entreprise (organigramme) ;
- identifier une partie des documents qui pourront être requis pendant l'inspection.

Pendant cette même réunion, l'inspecteur peut demander à l'entreprise de :

- décrire le système de gestion de la qualité et expliquer la politique de l'entreprise en la matière ;
- expliquer les principaux changements introduits (locaux, équipements, produits et personnel) depuis la dernière inspection ;
- mentionner les changements prévus ;
- expliquer comment les défauts ont été corrigés si cette information n'a pas déjà été transmise au service d'inspection compétent ;
- nommer les personnes chargées de l'aider dans la réalisation de ses tâches ;
- mettre au besoin une salle à sa disposition (avec table et siège).

Dans certains cas, il peut s'avérer nécessaire de procéder immédiatement à l'inspection, dès l'arrivée sur place.

17. Inspection des locaux : Il est souvent utile de faire une première visite rapide des locaux afin de se familiariser avec le site et ses principaux changements. Cette première visite peut être complétée par une seconde visite plus détaillée, destinée cette fois à déterminer si l'agencement et la conception des locaux et des équipements sont adaptés et si leur mode d'utilisation est conforme aux procédures opérationnelles visées.

Chez les fabricants : L'inspecteur suit en principe l'ordre logique du processus de fabrication – matières premières, entrée des marchandises dans l'entrepôt, sortie des marchandises

vers les sites de production, zones de contrôle de la qualité des produits finis libérés, entreposage dans l'entrepôt – en tenant compte des directives détaillées des bonnes pratiques de fabrication (BPF).

Dans les entreprises prélevant du sang ou fabriquant des produits sanguins : L'inspecteur suit en principe le circuit du donneur et des produits jusqu'à la distribution ou la fourniture des produits, en passant par les espaces réservés à la collecte et à la production, en prenant en compte les directives spécifiques détaillées en relation avec le prélèvement de sang et la fabrication de produits sanguins.

Chez les distributeurs de médicaments : L'inspecteur suit en principe le processus logique qui va de l'entrée des marchandises à leur expédition, en passant par leur stockage dans l'entrepôt, en tenant compte des directives détaillées des bonnes pratiques de distribution (BPD) et des devoirs de diligence applicables. Il accordera une attention particulière aux zones séparées et clairement identifiables réservées aux marchandises retournées et refusées.

Dans les entreprises libérant des produits sur le marché (p. ex. *titulaires d'AMM*), il convient d'examiner surtout le statut des produits stockés (mise en quarantaine de produits entrants non libérés, identification claire de marchandises libérées et zones séparées et clairement marquées pour les art. retournés et refusés) en tenant compte des exigences détaillées fixées dans l'OAMéd et dans les directives de BPD.

Il peut être judicieux dans certains cas de se concentrer tout particulièrement sur un département de l'entreprise si celui-ci fait état de problèmes ou de besoins spéciaux, p. ex. s'il s'agit d'un service fabriquant uniquement des formes galéniques stériles ou non stériles. Il faut alors également prévoir d'inspecter les équipements ad hoc tels que eau, vapeur, systèmes de ventilation et d'évacuation de la poussière ainsi que les installations techniques en place.

Il peut être utile de prendre des photos.

L'inspecteur s'entretient généralement de ses observations durant son inspection, dès qu'elles surviennent, avec les membres-clés du personnel, les superviseurs et les opérateurs afin d'établir les faits, de faire connaître les problèmes et d'évaluer les connaissances et les compétences de ses interlocuteurs.

18. Contrôle de la documentation : Le système de documentation, qui repose sur les spécifications, les formules de fabrication et les instructions concernant le traitement et le conditionnement, les procédures et les dossiers à toutes les étapes de la production, du contrôle de la qualité et de la distribution, doit être vérifié à l'aide d'exemples particuliers à la fois pendant utilisation et après compilation concernant un lot complet ou encore des rapports de distribution.
19. Activités sous-traitées : Les activités confiées à un tiers ainsi que les responsabilités des différentes parties concernées doivent être clairement identifiées. Le contrat signé entre le mandant et le mandataire doit être examiné dans la perspective du respect des règles détaillées de BPF/BPD.
20. Réclamations, retraits de produits, pharmacovigilance, retours : Le système d'enregistrement et de contrôle des réclamations ainsi que le système de retraits de lots de médicaments, mis en place en Suisse comme à l'étranger, doivent également être examinés pendant l'inspection, de même que certains éléments du système de pharmacovigilance et le traitement des retours.

Le fichier des réclamations doit être examiné. Les rapports rédigés concernant les défauts et les retraits doivent être discutés.

21. Auto-inspection : Il convient d'étudier le système mis en place par l'entreprise pour assurer ses auto-inspections.

5.6 Réunion finale

22. A l'issue de l'inspection, il résume son impression générale et ses conclusions à l'occasion d'une réunion finale avec les représentants de l'entreprise. En font en principe partie notamment le responsable technique, les membres-clés du personnel et tout ou partie des cadres dirigeants si ceux-ci diffèrent des membres-clés du personnel.

23. La réunion finale constitue une étape essentielle de l'inspection. Elle est l'occasion d'expliquer quelles sont les non-conformités constatées.

24. En règle générale, toutes les anomalies constatées sont mentionnées pendant cette réunion, afin que l'entreprise puisse dissiper d'éventuels malentendus, entreprendre les corrections et autres mesures requises aussi rapidement que possible et définir un plan d'action. Il convient de souligner la présence ou l'absence de défauts critiques, bien que la classification des anomalies – dans la mesure où elle est effectuée pendant l'inspection – soit provisoire et puisse donc être différente de celle qui sera consignée dans le rapport d'inspection rédigé par l'inspecteur après réévaluation et référencement des données. L'inspecteur doit également faire savoir à l'entreprise que la conclusion définitive concernant le respect des directives de BPF/BPD concernées peut dépendre du plan d'actions correctives et préventives (plan CAPA) présenté par l'entreprise. C'est pourquoi cette conclusion n'est pas documentée dans le rapport d'inspection. Elle sert de fondement en vue de la rédaction d'une proposition envoyée par le service d'inspection à la division Swissmedic responsable des autorisations.

25. Mesures immédiates et prélèvement d'échantillons : Si nécessaire, l'inspecteur peut prendre des mesures administratives immédiatement et/ou prélever des échantillons pendant l'inspection, qui sont envoyés à un laboratoire accrédité pour analyse (de préférence à l'OMCL de Swissmedic). Lorsqu'un échantillon est analysé dans un autre établissement, le service d'inspection en informe Swissmedic.

5.7 Dossiers

26. Les rapports d'inspection se fondent sur les données recueillies pendant l'inspection (notes, photos, etc.). Ces documents doivent être conservés jusqu'à ce que l'évaluation du plan d'actions correctives et préventives proposé par l'entreprise à l'issue de cette inspection soit acceptée ou clôturée par le service d'inspection compétent.

5.8 Rapport d'inspection

27. Tout rapport d'inspection doit comporter les indications suivantes : informations d'ordre général sur l'entreprise (en particulier sur ses activités et procédures opérationnelles), description de la portée de l'inspection, description de l'inspection en elle-même et observations qui en découlent. Toutes les irrégularités sont listées, même si elles sont corrigées pendant l'inspection. Dans ce cas, cela peut être mentionné dans le rapport. Les défauts constatés doivent être référencés et classés dans l'une des catégories suivantes. Lors de la classification, on utilisera les principes de la gestion des risques, en tenant compte du produit et/ou du processus :

Défaut critique

- Toute irrégularité entraînant ou susceptible d'entraîner un risque significatif de fabrication ou de distribution d'un produit qui est nocif pour la santé de la personne ou de l'animal traité(e) avec ce produit, ou qui pourrait engendrer un résidu nocif pour la santé chez un animal utilisé pour la production alimentaire.
- Toute irrégularité dans le cas où il existe des soupçons quant au fait que le fabricant ou le distributeur pourrait être impliqué dans des activités frauduleuses, dans la présentation de faits erronés ou dans la contrefaçon de produits ou la falsification de données.
- Il peut s'agir également d'une combinaison de plusieurs défauts « majeurs » qui, pris séparément, ne sont pas critiques mais qui, ensemble, peuvent constituer un défaut critique ou indiquer une défaillance des systèmes d'assurance-qualité, ce qui doit être expliqué et commenté en conséquence dans le rapport d'inspection.

Défaut majeur

- Il s'agit d'une irrégularité non critique
- et
- qui conduit ou pourrait conduire à un produit non conforme à l'autorisation de mise sur le marché ou à l'autorisation de l'essai clinique, aux spécifications du produit et aux exigences de la pharmacopée
- ou
- qui permet ou pourrait permettre la distribution d'un produit qui ne satisfait pas aux exigences requises
- ou
- qui ne garantit pas une mise en œuvre efficace des systèmes de contrôle de BPF/BPD nécessaires
- ou
- qui représente une violation grave des bonnes pratiques ou de toute autre exigence applicable
- ou
- qui constitue une dérogation essentielle par rapport aux principes fixés dans l'autorisation
- ou
- qui indique l'absence de procédures satisfaisantes pour assurer la libération technique ou la libération sur le marché ou le non-respect de ses engagements par le responsable technique
- ou
- une combinaison de plusieurs « autres » défauts qui, pris séparément, ne peuvent être qualifiés différemment mais qui, ensemble, peuvent constituer un défaut majeur et qui, à ce titre, doivent être présentés et commentés comme tels.

Autre défaut

- Toute irrégularité qui ne peut être jugée critique ou majeure mais qui révèle le non-respect des bonnes pratiques ou de toute autre exigence applicable.

Un défaut peut être classé dans la catégorie « Autres » soit parce qu'il est jugé mineur, soit parce que les informations disponibles sont insuffisantes pour le qualifier de majeur ou de critique.

L'observation répétée de défauts déjà mentionnés lors de précédentes inspections indique que l'entreprise n'a pas mis en œuvre les mesures suggérées à l'issue de la précédente inspection ou qu'elle n'a pas pris les mesures appropriées dans les délais requis pour permettre d'éviter que de telles irrégularités ne se reproduisent. Cela conduit généralement à une classification plus stricte des défauts.

28. Lorsqu'un défaut ne peut être classifié de manière suffisamment claire, il est possible de se référer aux instructions énoncées dans le document PI 040 du PIC/S pour la classification.
29. Si des défauts sont susceptibles d'avoir des répercussions sur la sécurité des patients, il convient d'examiner d'autres mesures immédiatement et, si nécessaire, de les mettre en œuvre avant même de disposer d'un rapport d'inspection final.
30. Le rapport comprendra un récapitulatif faisant état des défauts critiques. Toute mesure administrative ayant déjà été prise ou susceptible de l'être doit également être mentionnée. L'original du rapport sera envoyé à l'entreprise dans laquelle a eu lieu l'inspection. Swissmedic en recevra une copie. L'envoi à d'autres administrations se fera conformément aux dispositions consignées par écrit du système de gestion de la qualité du service d'inspection. Les informations doivent être traitées confidentiellement (art. 61-63 LPTh).
31. Swissmedic pourra édicter des directives supplémentaires s'appliquant aux rapports d'inspection ainsi qu'au référencement et à la classification des défauts.

5.9 Plan d'actions correctives et préventives

32. Avec l'envoi du rapport d'inspection, l'entreprise sera invitée à rédiger une réponse écrite prenant la forme d'un plan d'actions correctives et préventives (plan CAPA) dans un délai fixé par le service d'inspection. Ce délai sera en principe de 4 semaines de travail maximum. Dans sa réponse, l'entreprise devra présenter un calendrier ainsi que les mesures prévues pour corriger efficacement les défauts décrits dans le rapport. Ce courrier devra être signé par le responsable technique et, idéalement, par une personne habilitée à signer pour l'entreprise (p. ex. selon le registre du commerce). Après réception et évaluation du plan de mesures correctives soumis, le service d'inspection compétent adressera une proposition à la division responsable des autorisations d'exploitation chez Swissmedic.
33. Le service d'inspection pourra demander des documents / informations supplémentaires ou l'apport d'améliorations au plan CAPA. Une inspection sera formellement clôturée lorsque le service d'inspection aura clôturé l'évaluation du plan CAPA (y compris documents / informations supplémentaires), dans la mesure où le résultat de l'inspection ne justifie pas une clôture anticipée de la procédure d'inspection. La nécessité d'une inspection de suivi dans un avenir proche en vue de vérifier la mise en œuvre des mesures correctives ou d'autres mesures devra être examinée par le service d'inspection compétent.
34. Les actions entreprises par Swissmedic tiendront compte de la proposition de l'inspecteur et dépendront de la nature et de l'étendue du non-respect des règles posées.

5.10 Distant assessment (Évaluation à distance)

35. Dans les cas où les inspections ne peuvent être effectuées sur place, par exemple en raison de risques inacceptables pour les inspecteurs (pour des raisons politiques, de santé, de sécurité ou autres), une décision fondée sur le risque peut être prise, soit de reporter une inspection, soit de procéder à une « évaluation à distance », en tenant compte de la date de la dernière inspection. Une évaluation à distance ne doit pas remplacer plus d'une fois une inspection sur place.
36. Une évaluation à distance peut être effectuée sur la base d'un entretien documenté avec l'entreprise et/ou en examinant les documents pertinents qui avaient été demandés à l'entreprise. Le processus d'évaluation à distance, depuis le lancement de la procédure d'inspection jusqu'à la clôture de la procédure d'inspection n'est en principe pas différent d'une inspection sur place, à l'exception du fait que les inspecteurs ne sont pas physiquement sur

place et qu'une visite de l'usine n'est donc pas possible. D'autres approches, utilisant par exemple des photographies ou des vidéos prises par l'entreprise à titre d'illustration uniquement, peuvent être utiles. L'examen de documents pertinents soigneusement sélectionnés doit être suffisamment approfondi pour évaluer la conformité au BPF/BPD du site ou de l'activité concernés, en tenant également compte des antécédents de l'entreprise en matière de conformité au BPF/BPD.

37. Le résultat de l'évaluation doit être documenté dans un rapport d'inspection, équivalent aux inspections normales. Dans le rapport, il doit être mentionné que l'inspection a été effectuée comme une évaluation à distance.
38. Pour les nouveaux sites/entreprises impliqués dans la fabrication ou la distribution avec le stockage qui n'ont jamais été inspectés auparavant, une évaluation à distance n'est normalement pas autorisée. Toutefois, si l'on peut supposer que la population en tirera un bénéfice important, Swissmedic peut accorder une exception et procéder à une évaluation à distance afin de déterminer si le site peut être autorisé sans inspection préalable. Une inspection sur place doit être effectuée dès que les circonstances le permettent. Si l'évaluation à distance ne permet pas une évaluation correcte, l'inspecteur peut décider d'arrêter la procédure. Si le résultat de l'évaluation à distance ne permet pas l'octroi du certificat BPF/BPD, un arrêt de la procédure doit être déclenché jusqu'à ce qu'une inspection sur place soit possible.
39. Si une inspection est effectuée en tant qu'évaluation à distance, cela doit être indiqué sur la proposition du service d'inspection. Si un certificat BPF/BPD est délivré sur la base d'une évaluation à distance, cela sera mentionné sur le certificat.
40. Il est important de souligner que les fabricants et les distributeurs doivent continuer à se conformer aux dispositions légales et aux exigences en matière de bonnes pratiques. Des inspections (y compris des évaluations à distance) peuvent être lancées à tout moment et, en cas de non-conformité, des mesures réglementaires appropriées seront déclenchées.

5.11 Gestion de la conformité

41. Dans le cadre de la procédure d'inspection, le service d'inspection compétent aura si nécessaire également recours à des procédures appropriées pour améliorer la conformité d'une entreprise ne présentant qu'une conformité tout juste acceptable à plusieurs reprises ou ne corrigeant pas suffisamment les défauts constatés. Parmi ces procédures figurent des mesures telles que les inspections de suivi, la réduction de l'intervalle entre deux inspections, la demande de rapports intermédiaires concernant la correction de défauts, et de preuves appropriées concernant la mise en œuvre de mesures correctives, etc. Ces mesures font partie des procédures d'inspection ordinaires. Si ces mesures ne suffisent pas, le service d'inspection compétent décidera si la situation entraîne une proposition d'autorisation négative à Swissmedic et si des mesures administratives correspondantes sont nécessaires, ou si, bien que la conformité soit tout juste suffisante, la mise en œuvre de mesures de gestion de la conformité appropriées doit toutefois être proposée à Swissmedic. Swissmedic déclenchera alors un processus de gestion de la conformité et examinera les mesures à même d'améliorer la conformité en temps voulu et d'éviter la mise en œuvre de mesures administratives de suspension ou de retrait de l'autorisation.

5.12 Assurance-qualité des activités des services d'inspection

42. En vertu de l'art. 60 LPTh, Swissmedic répond du système d'inspections en Suisse et, à ce titre, est décisionnaire en matière d'agrément des services d'inspection des BPF/BPD en Suisse conformément à l'art. 58 OAMéd. Pour qu'un service d'inspection soit reconnu, il doit

satisfaire aux exigences posées aux art. 56 et 57 OAMéd. Conformément à l'art. 56 OAMéd, les services d'inspection doivent disposer d'un système d'assurance-qualité et être accrédités. Le système d'assurance-qualité mis en place doit tenir compte des principes énoncés dans le document PI 002 « Quality system requirements for pharmaceutical inspectorates » publié par la PIC/S (Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme) et garantir la conformité des inspections avec les règles fixées dans la présente directive. En ce qui concerne les accréditations, la norme ISO 17020 s'applique. De plus, en vertu de l'art. 57 OAMéd, les inspecteurs doivent disposer des qualifications requises et être indépendants des entreprises qu'ils inspectent. Le respect de cette dernière règle constitue d'ailleurs l'une des conditions sine qua non de l'obtention d'une accréditation selon la norme ISO 17020. Swissmedic considère donc que les services d'inspection sont agréés dès lors qu'ils bénéficient d'une accréditation selon la norme ISO 17020.

43. Afin de garantir une approche cohérente en toutes occasions entre les différents services d'inspection agréés, Swissmedic organise, réalise ou surveille les activités contribuant à l'harmonisation des activités d'inspection, qu'elles soient effectuées par ses soins ou par n'importe quel service d'inspection agissant sous sa responsabilité. Ces activités peuvent inclure :

- Des réunions régulières avec des représentants des services d'inspection compétents (Inspectorates' Coordinating Committee ou ICC).
- Des formations communes avec les différents services d'inspection compétents.
- Des inspections conjointes de divers services d'inspection suisses et/ou étrangers.
- La participation à des inspections.

6. Modifications apportées à la version précédente

- Chap. 3 : Définition de l'évaluation à distance
- Chap. 5.10 : Nouveau chapitre concernant les évaluations à distance