

Garantie de l'identité des matières premières pour chaque contenant : exigences à remplir

Document valable à partir du :	02.05.2022	
Numéro du document :	I-SMI.TI.10f	Version 5.0
Classification :	Publique	
Remplace le document :	I-SMI.TI.10_04	du : 08.08.2018
Documents SMI supérieurs:	--	
Documents QMI référencés :	--	

Approbation

	Date :	Signature :
Auteur :	<u>01.04.2022</u>	<u>Georges Meseguer</u>
Vérification technique :	<u>01.04.2022</u>	<u>Federico Cimini</u>
Vérification formelle (Libération VS-QMI) :	<u>02.05.2022</u>	<u>Michelle Scheidegger</u>

Index

1.	Objectif et champ d'application	2
2.	Principes de base	2
3.	Définitions et abréviations	2
4.	Interprétation.....	2
4.1	Rappel des faits	2
4.2	Exigences à remplir	3
4.3	Exigences spécifiques.....	3
4.4	Documentation.....	5
5.	Modifications apportées à la version précédente.....	5

1. Objectif et champ d'application

Le présent document définit les exigences auxquelles doivent répondre les fournisseurs de matières premières qui souhaitent garantir l'identité de ces derniers pour chaque contenant, comme le prévoient les « Règles des Bonnes Pratiques de Fabrication de médicaments en petites quantités », et qui ont introduit une demande en ce sens auprès de Swissmedic.

Cette interprétation technique s'adresse aux services d'inspection suisses qui effectuent des inspections sous la responsabilité de Swissmedic (à savoir les Services d'inspection de Swissmedic ainsi que ceux des cantons dans les domaines relevant de leur compétence au sens de l'art. 60 LPTh), ci-après désignés par le terme « services d'inspection ».

2. Principes de base

- I-307.RL.01 documents pour les services d'inspection, chapitre 5.4.3
- Loi sur les produits thérapeutiques (LPTh ; RS 812.21)
- Version actuelle de la Pharmacopée Helvétique, chapitre 20.1 : Règles des Bonnes Pratiques de Fabrication de médicaments en petites quantités (chapitre 6.4 « Contrôle »)
- PIC/S Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products (PE 009), en particulier annexe 8 « Sampling of Starting and Packaging Materials » (sections 1-4), et partie II « GMP Guide for Active Pharmaceutical Ingredients »
- Guide des bonnes pratiques de fabrication pour les médicaments à usage humain et les médicaments à usage vétérinaire de la Commission européenne (EudraLex, volume 4), en particulier annexe 8 « Echantillonnage des matières premières et des articles de conditionnement » (sections 1-4), et partie II « Bonnes pratiques de fabrication pour les principes actifs »
- ICH Guideline Q1A (R2) Stability Testing of New Drug Substances and Products

3. Définitions et abréviations

Ph. Helv. Pharmacopoea Helvetica (Pharmacopée suisse)

4. Interprétation

4.1 Rappel des faits

Selon l'art. 8 de la loi sur les produits thérapeutiques (LPTh ; RS 812.21), les médicaments et les excipients mis sur le marché doivent satisfaire aux exigences de la Pharmacopée. En outre, il est précisé au ch. 20.1.A.2 de la Ph. Helv. que la fabrication des médicaments au sens de l'art. 9, al. 2, let. a- c^{bis} LPTh doit respecter les Règles des Bonnes Pratiques de Fabrication de médicaments en petites quantités.

Quiconque utilise des matières premières en vue de fabriquer des médicaments au sens de l'art. 9, al. 2, let. a- c^{bis} LPTh doit s'assurer que ces dernières répondent aux exigences requises en matière de qualité (ch. 20.1.6.2, al. 4 Ph. Helv. : « le responsable technique ... répond de la qualité des matières premières »).

Lorsque le fabricant ou le fournisseur garantit la conformité des matières premières aux exigences de qualité au moyen d'un certificat pour chaque lot, on peut limiter le contrôle aux analyses d'identité (ch. 20.1.6.4, al. 3 Ph. Helv.).

On ne peut renoncer au contrôle d'identité des matières premières que lorsque le fournisseur peut le garantir pour chaque contenant et que les mesures d'assurance-qualité nécessaires ont été approuvées par Swissmedic (ch. 20.1.6.4, al. 3 Ph. Helv.).

L'utilisateur des matières premières ne peut donc renoncer à contrôler l'identité de celles-ci que lorsque l'autorisation d'exploitation de son fournisseur habilite explicitement ce dernier à garantir l'identité des matières premières pour chaque contenant. Dans le cas contraire, quiconque utilise des matières premières est tenu de procéder à ce contrôle.

4.2 Exigences à remplir

Lorsqu'un fabricant de matières premières décide de la libération de matières premières, cela signifie qu'il peut confirmer dans un **certificat de lot** que ces derniers répondent aux exigences de qualité et - dans le cas de principes actifs pharmaceutiques - ont été fabriquées conformément aux BPF. Cependant, ce certificat ne dispense pas l'utilisateur de la matière première en question de l'obligation de contrôler l'identité des matières premières certifiées, éventuellement en la confirmant par ses propres analyses, conformément aux Règles des BPF.

Si un fabricant souhaite utiliser des matières premières pour fabriquer des médicaments au sens de l'art. 9, al. 2, let. a- c^{bis} LPT^h, les Règles des Bonnes Pratiques de Fabrication de médicaments en petites quantités lui permettent de renoncer aux analyses d'identité pour autant que l'autorisation de fabrication que possède le fabricant qui remplit les contenants des matières premières l'habilite explicitement à **garantir pour chaque contenant** l'identité des matières premières au sens du ch. 20.1.6.4, al. 3 Ph. Helv.

Pour Swissmedic, une entreprise doit impérativement remplir les **exigences** fondamentales mentionnées ci-dessous pour pouvoir obtenir une autorisation de procéder à la garantie de l'identité des matières premières pour chaque contenant :

1. avoir été inspectée conformément aux exigences spécifiques de la présente interprétation technique ;
2. être en possession d'une autorisation d'exploitation valable pour fabriquer des médicaments et pour le commerce de gros de médicaments non prêts à l'emploi ;
3. effectuer elle-même le remplissage des matières premières dans les contenants ainsi que l'étiquetage de ces derniers ;
4. satisfaire aux exigences définies dans les Lignes directrices des BPF applicables (incluant la garantie de la stabilité des matières premières remplies, voir ch. 17.4 et 17.5 des Règles des BPF partie II), et prendre des mesures particulières d'assurance de la qualité qui sont appropriées pour permettre d'assurer l'identité de la matière première de telle manière que l'utilisateur de celui-ci puisse renoncer à l'examen d'identité.

Si le détenteur d'une autorisation de fabrication introduit auprès de Swissmedic une demande de garantie de l'identité des matières premières pour chaque contenant, il y a lieu de vérifier, dans le cadre d'une **inspection**, que les conditions à remplir pour obtenir l'autorisation (voir ci-dessus) sont effectivement remplies, et que les mesures d'assurance de la qualité qui sont prises suffisent pour pouvoir garantir l'identité d'une matière première pour chacun des contenants, et ce jusqu'à ce qu'il soit employé par l'utilisateur final. Les exigences décrites doivent être interprétées *stricto sensu*, et aucune interprétation différente par rapport à ces dernières ne peut être acceptée.

4.3 Exigences spécifiques

En ce qui concerne le respect des conditions définies dans les Lignes directrices des BPF applicables (voir chapitre 4.2), ainsi que les mesures appropriées d'assurance de la qualité qu'il y a lieu de prendre pour compenser l'absence d'analyses d'identité par l'utilisateur, il est impératif de satisfaire aux exigences suivantes :

1. Le système d'emballage et d'étiquetage doit offrir différentes garanties :
 - a) les mesures prises sont documentées d'une manière reproductible, des études de stabilité ou la répétition de tests sont effectuées, lorsque les principes actifs ou les produits intermédiaires auront été transférés de leur emballage original dans un autre emballage, afin de confirmer ou modifier la date de péremption donnée originellement sur l'emballage ;
 - b) homogénéité du contenu, rempli au cours d'une campagne de remplissage dans les contenants, c'est à dire qu'il provient du même lot de matière première ;
 - c) l'identité de chaque contenant d'un lot de matière première reçu est analysée (pour les excipients, le nombre des contenants analysés peut être réduit, cette réduction étant justifiée par une évaluation des risques documentée) ;
 - d) intégrité de l'emballage assurée par des mesures adéquates (capuchon scellé par exemple) ;
 - e) correspondance entre la déclaration qui figure sur l'étiquette et le contenu ;
 - f) certificat d'analyse valable sans équivoque pour la matière première emballée ;
 - g) nom et adresse complète du fabricant d'origine de la matière première et de l'entreprise qui a procédé au remplissage dans les contenants finaux indiqués sur l'emballage ainsi que sur le certificat d'analyse.

Les processus correspondants doivent être contrôlés de manière critique et détaillée dans le cadre de l'inspection.
2. L'ensemble des contenants remplis au cours d'une même campagne de remplissage forme un lot en soi (lot de remplissage). Les contenants appartenant à ce lot de remplissage doivent être identifiables sans équivoque ni confusion possible. Si un certificat d'analyse est émis pour chaque contenant, alors une identification de chaque contenant doit être possible et figurer sur chacun des contenants et des certificats.
3. Le certificat d'analyse émis doit se référer à la campagne de remplissage ou à chaque contenant (et pas seulement au lot de matière première rempli) et mentionner que le certificat d'analyse garantit exclusivement l'identité du contenant pour des médicaments qui tombent dans le domaine d'application du ch. 20.1.6.4 al. 3 Ph. Helv. (médicaments selon l'art. 9, al. 2, let. a- c^{bis} LPT^h).
4. Le certificat d'analyse ne peut en aucun cas être remplacé par des spécifications.
5. Le système d'étiquetage doit, de préférence, permettre l'identification de chaque étiquette et de chaque contenant à l'aide d'un code barre.
6. Il incombe en principe à l'entreprise de se charger elle-même de l'impression des étiquettes, et de ne déléguer cette tâche qu'à titre exceptionnel. Si tel est le cas, le mandataire doit être audité régulièrement.
7. Il y a lieu de tenir un registre des étiquettes imprimées avec documents à l'appui (réconciliation des étiquettes).
8. Les poids des lots de matières premières qui ont été, au cours d'une campagne de remplissage, transvasés dans des contenants doivent également être consignés dans un registre avec documents à l'appui.
9. Toute déviation ou non-conformité doit faire l'objet d'un examen approfondi et donner lieu à des mesures correctrices. Un rapport écrit devra ensuite être dressé.
10. L'entreprise détermine, en application du ch. 17 des lignes directrices BPD, si le destinataire est autorisé à fabriquer des médicaments qui tombent dans le domaine d'application du ch. 20.1.6.4 al. 3 Ph. Helv. (médicaments selon l'art. 9, al. 2, let. a- c^{bis} LPT^h). Une distribution à autres distributeurs n'est pas admissible.

4.4 Documentation

L'habilitation d'une entreprise à garantir l'identité des matières premières pour chaque contenant conformément au ch. 20.1.6.4, al. 3 Ph. Helv. figure dans l'autorisation d'exploitation délivrée par Swissmedic à la rubrique des activités de fabrication autorisées.

5. Modifications apportées à la version précédente

- Général : Remplacé le terme distribution en gros par distribution (seulement dans la version allemande)
- Général : Remplacé l'abréviation art., al., let. par les mots article, alinéa, lettre (seulement dans la version allemande)