

### CHAPITRE 2.3.3.

## EXIGENCES MINIMALES POUR L'ORGANISATION ET LA GESTION D'UNE INSTALLATION DE PRODUCTION DE VACCINS

---

### RÉSUMÉ

*Ce chapitre décrit les exigences en matière de gestion pour la fabrication de vaccins vétérinaires, en accord avec le Chapitre 1.1.8 Principes de production des vaccins vétérinaires. Les fabricants utiliseront ces recommandations comme base pour l'élaboration de règles spécifiques adaptées à leurs besoins individuels. De nombreux principes généraux de gestion des laboratoires énoncés au chapitre 1.1.1 Gestion des laboratoires vétérinaires sont applicables à la production de vaccins, incluant des aspects tels que responsabilités, gestion exécutive, infrastructures, ressources humaines et conformité.*

*Le fabricant doit disposer d'un personnel qualifié et en nombre suffisant pour mener à bien toutes les tâches dont la responsabilité lui incombe. Les responsabilités individuelles doivent être clairement comprises par les intéressés et formalisées. Tous les membres du personnel doivent être sensibilisés aux principes des bonnes pratiques de fabrication (BPF) qui les concernent. Il convient d'assurer leur formation initiale et continue et d'y inclure les instructions d'hygiène en rapport avec l'activité concernée. Des procédures appropriées doivent être en place pour gérer les risques biologiques, pour protéger le personnel, pour éviter que des agents biologiques dangereux ne sortent des installations et pour empêcher la contamination des produits au sein des installations.*

*Les locaux et le matériel doivent être situés, conçus, construits, adaptés et entretenus en fonction des opérations à effectuer. Leur agencement et leur conception doivent viser à minimiser le risque d'erreurs et à permettre un nettoyage et un entretien efficaces afin d'éviter les contaminations croisées, le dépôt de poussières ou de saletés et, de manière générale, tout effet négatif sur la qualité des produits.*

*Une bonne documentation (incluant des enregistrements électroniques) constitue un élément essentiel du système d'assurance de la qualité et un facteur clé pour une exploitation conforme aux exigences des BPF. Le type de documents et de supports électroniques utilisés doit être entièrement défini dans le système de gestion de la qualité du fabricant. L'objectif principal du système documentaire utilisé doit être d'établir, de contrôler, de surveiller et d'enregistrer toutes les activités ayant un impact direct ou indirect sur tous les aspects de la qualité des produits. En plus de garantir un enregistrement suffisant des différents processus ainsi que l'évaluation de toute observation, le système de gestion de la qualité doit contenir des instructions suffisamment détaillées pour permettre la compréhension partagée des exigences.*

*Toute activité externalisée doit être définie de manière appropriée, convenue et contrôlée afin d'éviter tout malentendu susceptible de conduire à un produit ou à un travail de qualité insuffisante. Un contrat écrit doit couvrir les activités externalisées, les produits ou les opérations auxquels elles sont liées ainsi que les dispositions techniques prises à leur sujet. Toutes les dispositions prises en matière d'activités externalisées, incluant toute proposition de modification technique ou autres dispositions, doivent être conformes aux réglementations en vigueur et à l'autorisation de mise sur le marché du produit concerné. Lorsque le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et le fabricant sont différents, des mesures appropriées doivent être mises en place, en tenant compte des principes décrits dans ce chapitre.*

*Toutes les réclamations et autres informations concernant des produits potentiellement défectueux doivent être examinées avec attention, selon des procédures écrites. Un système doit être en place*

pour examiner les réclamations et, le cas échéant, procéder à un rappel rapide et efficace des produits défectueux ou soupçonnés de l'être.

Des auto-inspections doivent être conduites afin de contrôler la mise en œuvre et le respect des principes des BPF et de proposer les mesures correctives nécessaires.

## 1. Règles pour le personnel

L'élaboration et le maintien d'un système d'assurance qualité satisfaisant tout comme la qualité de la production des vaccins vétérinaires repose sur l'ensemble du personnel. Pour cette raison, le fabricant doit disposer d'un personnel qualifié et en nombre suffisant pour mener à bien toutes les tâches dont la responsabilité lui incombe. Les responsabilités individuelles doivent être clairement comprises par les intéressés et formalisées. Tous les membres du personnel doivent être sensibilisés aux principes des bonnes pratiques de fabrication (BPF) qui les concernent. Il convient d'assurer leur formation initiale et continue et d'y inclure les instructions d'hygiène en rapport avec l'activité concernée.

### 1.1. Règles générales

- i) Le fabricant doit disposer d'un personnel en nombre suffisant, ayant les qualifications nécessaires ainsi qu'une expérience pratique. L'étendue des responsabilités confiées à une seule personne ne doit entraîner aucun risque pour la qualité.
- ii) Le fabricant doit se doter d'un organigramme. Les membres du personnel occupant des postes à responsabilités doivent avoir leurs tâches spécifiques détaillées dans des fiches de fonction écrites ; ils doivent être investis de l'autorité nécessaire pour exercer leurs responsabilités. Leurs missions peuvent être déléguées à des remplaçants désignés possédant les qualifications adéquates. Il ne doit pas y avoir de lacune ou de chevauchement inexpliqué dans les responsabilités du personnel concerné par l'application des BPF.

#### 1.1.1. Postes clés

- i) Les postes clés incluent le responsable de la production, le responsable du contrôle de la qualité, le responsable du conditionnement et de la distribution, le responsable des services techniques et la ou les personnes responsables de la libération des lots. Les postes clés doivent normalement être occupés par du personnel travaillant à temps plein. Les responsables des services production et contrôle de la qualité doivent être indépendants l'un de l'autre. Au sein des grandes organisations, il peut s'avérer nécessaire de déléguer certaines de ces fonctions.

#### 1.1.2. Formation

- i) Le fabricant doit assurer la formation de tout le personnel appelé à pénétrer dans les zones de production ou dans les laboratoires de contrôle (personnel technique, d'entretien et de nettoyage inclus) de même que de toute autre personne dont les activités pourraient affecter la qualité du produit.
- ii) Outre l'instruction de base sur la théorie et la pratique des BPF, les membres du personnel nouvellement recrutés doivent recevoir une formation adaptée aux tâches qui leur sont assignées. Leur formation continue doit également être assurée et son efficacité pratique périodiquement évaluée. Les programmes de formation doivent être disponibles et approuvés par une personne qualifiée. Les enregistrements de formation doivent être conservés.
- iii) Il convient d'assurer une formation spéciale aux personnes travaillant dans les zones où les contaminations peuvent constituer un risque particulier, par exemple les zones à atmosphère contrôlée ou les zones où sont manipulés des produits hautement actifs, toxiques, infectieux ou sensibilisants (voir paragraphe 2.4. *Exigences spécifiques pour la production de vaccins*).
- iv) Les visiteurs ou le personnel non formé ne doivent pas, de préférence, être introduits dans les zones de production et de contrôle de la qualité. Si cela s'avère indispensable, une

information suffisante doit leur être donnée au préalable, en particulier au sujet de l'hygiène personnelle et des éventuelles exigences en matière de vêtements protecteurs. Ces personnes doivent être étroitement encadrées.

- v) Le concept d'assurance qualité et toutes les mesures de nature à en améliorer la compréhension et la mise en œuvre doivent être discutés en détail au cours de séances de formation.

### 1.1.3. Hygiène du personnel

- i) Des programmes détaillés consacrés à l'hygiène doivent être établis et adaptés aux différents besoins de l'entreprise. Ils doivent comporter des procédures relatives à la santé, à l'hygiène et à l'habillement du personnel. Ces procédures doivent être comprises et observées de façon très stricte par toute personne appelée, pour son travail, à pénétrer dans les zones de production et de contrôle. Les programmes d'hygiène doivent être promus par la direction et discutés de manière approfondie au cours de séances de formation.
- ii) Tous les membres du personnel doivent subir une visite médicale lors de l'embauche. Il est de la responsabilité du fabricant de prévoir des instructions garantissant que tout état de santé pouvant avoir de l'importance pour la qualité des produits lui soit signalé. Après cette première visite médicale, d'autres visites devront être pratiquées en fonction du type de travail et de l'état de santé du personnel.
- iii) Il convient de prendre les dispositions nécessaires en vue d'éviter qu'une personne souffrant d'une maladie infectieuse ou présentant des plaies non recouvertes sur des zones exposées du corps soit employée à la fabrication de vaccins.
- iv) Toute personne pénétrant dans une zone de fabrication doit porter des vêtements protecteurs adaptés aux opérations qui s'y déroulent.
- v) Dans les zones de production et de stockage, il est interdit de boire, de manger, de mastiquer du chewing-gum ou de fumer ainsi que de garder de la nourriture, des boissons, des articles de fumeur ou des médicaments personnels. D'une manière générale, toute pratique contraire à l'hygiène doit être prohibée dans les zones de fabrication ainsi que dans toute zone où les produits pourraient en être affectés.
- vi) Le contact direct entre les mains de l'opérateur et les produits non protégés doit être évité, de même qu'avec les éléments du matériel qui entrent en contact avec les produits.
- vii) Le personnel doit être invité à utiliser les lavabos mis à sa disposition.
- viii) Les exigences particulières spécifiques à la fabrication de préparations aseptiques ou stériles sont décrites au paragraphe 2.4 *Exigences spécifiques pour la production des vaccins*.

## 1.2. Règles spécifiques pour le personnel impliqué dans la fabrication de vaccins

- i) Le personnel (y compris le personnel chargé du nettoyage et de l'entretien) travaillant dans des zones où des produits immunologiques sont fabriqués doit recevoir une formation et des informations sur l'hygiène et la microbiologie. Il doit recevoir une formation supplémentaire spécifique sur les produits avec lesquels il travaille.
- ii) Les titulaires de postes à responsabilité doivent être expressément formés dans certains ou dans tous les domaines requis.
- iii) Le personnel doit être protégé d'une éventuelle infection avec les agents biologiques utilisés dans l'entreprise. Lorsqu'il s'agit d'agents biologiques connus pour causer des maladies chez les humains, des mesures adéquates doivent être prises pour éviter toute infection du personnel travaillant avec ces agents ou avec les animaux de laboratoire.
- iv) Le cas échéant, le personnel doit être vacciné et subir des contrôles médicaux.

- v) Il convient de prendre des dispositions appropriées pour éviter que des agents biologiques ne soient répandus hors des locaux par le personnel servant de porteur. Selon le type d'agent biologique, ces dispositions peuvent comporter un changement complet de vêtements et l'obligation de se doucher avant de quitter la zone de production.
- vi) Pour les produits immunologiques, les risques de contamination ou de contamination croisée par le personnel sont particulièrement importants.
- vii) Les contaminations par le personnel seront évitées au moyen d'un ensemble de dispositions et de procédures garantissant l'utilisation de vêtements de protection appropriés durant les différentes étapes du processus de production.
- viii) Les contaminations croisées par le personnel de production seront évitées au moyen d'un ensemble de dispositions et de procédures garantissant que le personnel ne passe pas d'une zone à l'autre sans avoir pris les précautions nécessaires pour écarter tout risque de contamination. Au cours d'une journée de travail, les membres du personnel ne devraient pas passer d'une zone où ils peuvent avoir été exposés à des micro-organismes vivants ou à des animaux à une zone où d'autres produits ou micro-organismes sont manipulés. Lorsqu'un tel passage est inévitable, des procédures de décontamination clairement définies, incluant le changement de vêtements et de chaussures ainsi qu'une douche, si nécessaire, seront suivies par le personnel affecté à ce type de production.
- ix) Le personnel qui, pour contrôler des cultures dans des récipients scellés dont la surface a été décontaminée, pénètre dans une zone de confinement où aucun micro-organisme n'a pas été manipulé en circuit ouvert au cours des 12 dernières heures ne constitue pas un risque de contamination, à moins que les micro-organismes impliqués ne soient qualifiés d'exotiques.

## 2. Exigences concernant les locaux et le matériel

Les locaux et le matériel doivent être situés, conçus, construits, adaptés et entretenus de façon à convenir au mieux aux opérations à effectuer. Leur agencement et leur conception doivent tendre à minimiser les risques d'erreurs et à permettre un nettoyage et un entretien efficaces en vue d'éviter les contaminations croisées, le dépôt de poussières ou de saletés et, de manière générale, toute atteinte à la qualité des produits.

Les locaux et le matériel utilisés pour des opérations critiques doivent être qualifiés<sup>1</sup>.

Les exigences supplémentaires concernant les locaux et le matériel utilisés pour les préparations en conditions d'asepsie sont décrites dans 2.4 *Exigences spécifiques pour la production des vaccins*.

### 2.1. Généralités

- i) Les locaux doivent être situés dans un environnement qui, tenant compte des mesures prises pour protéger la fabrication, ne présente qu'un risque minimal de contamination des substances ou des produits. Les activités de recherche et de développement impliquant des micro-organismes dont la manipulation n'est pas autorisée dans ces locaux doivent être réalisées dans des bâtiments totalement séparés des installations de production.
- ii) Les locaux doivent être soigneusement entretenus, en s'assurant que les opérations de réparation et d'entretien ne présentent aucun risque pour la qualité des produits. Les locaux doivent être nettoyés et, dans la mesure du possible, désinfectés selon des procédures écrites détaillées.
- iii) L'éclairage, la température, l'humidité et la ventilation doivent être appropriés afin de ne pas affecter, directement ou indirectement, les médicaments durant leur fabrication ou leur stockage, ni le bon fonctionnement du matériel.

---

1 Cette qualification doit être faite selon les règles fixées par le PIC/S (voir Références).

- iv) Les locaux doivent être conçus et équipés en vue d'empêcher au maximum l'entrée d'insectes et d'autres animaux.
- v) Des mesures doivent être prises en vue d'empêcher l'entrée de personnes non autorisées. Les zones de production, de stockage et de contrôle de la qualité ne doivent pas être utilisées comme lieu de passage par le personnel qui n'y travaille pas.

## **2.2. Zones de stockage**

- i) Les zones de stockage doivent être de taille suffisante pour permettre un stockage ordonné des différentes catégories de substances et de produits : matières premières et articles de conditionnement, produits intermédiaires, vrac et finis, produits en quarantaine, libérés, refusés, retournés ou rappelés.
- ii) Les zones de stockage doivent être conçues ou adaptées en vue d'assurer de bonnes conditions de stockage. Elles doivent notamment être propres, sèches et maintenues dans des limites acceptables de température. Lorsque des conditions de stockage spéciales sont requises (par exemple température, humidité), celles-ci doivent être validées, mesurées et contrôlées.
- iii) Les quais de réception et de distribution doivent permettre la protection des substances et des produits contre les intempéries. Les zones de réception doivent être conçues et équipées de façon à permettre, si nécessaire, le nettoyage des containers avant leur stockage.
- iv) Lorsqu'une zone distincte est réservée à la quarantaine, celle-ci doit être clairement identifiée et son accès réservé au personnel autorisé. Tout autre système remplaçant cette quarantaine physique doit procurer un niveau de sécurité équivalent.
- v) Normalement, le prélèvement des échantillons des matières premières s'effectue dans une zone séparée. S'il est effectué dans la zone de stockage, il sera réalisé de manière à éviter toute contamination ou contamination croisée.
- vi) Des zones distinctes doivent être réservées au stockage des substances et produits refusés, rappelés ou retournés.
- vii) Les substances ou produits hautement actifs doivent être stockés dans des zones sûres et sécurisées.
- viii) Les articles de conditionnement imprimé sont des éléments critiques pour la conformité des vaccins et une attention particulière doit être portée à leur stockage dans un lieu sûr et sécurisé.

## **2.3. Locaux de production – exigences générales**

- i) Les locaux doivent être, de préférence, disposés de manière à permettre la production dans des zones reliées selon l'ordre logique des opérations et selon les niveaux de propreté requis.
- ii) L'agencement des espaces réservés à la fabrication et au stockage en cours de production doit permettre de disposer le matériel et les produits de sorte à minimiser les risques de confusion entre les différents médicaments ou leurs constituants, à éviter les contaminations croisées et à diminuer le risque d'omission ou d'erreur dans le déroulement des différentes étapes de fabrication ou de contrôle.
- iii) Lorsque des matières premières, des articles de conditionnement primaire, des produits intermédiaires ou des produits en vrac sont directement en contact avec l'air ambiant, les surfaces intérieures (murs, sols et plafonds) doivent être lisses, exemptes de fissures ou de joints ouverts et ne doivent pas libérer de particules ; elles doivent permettre un nettoyage aisé et efficace ainsi que, si nécessaire, une désinfection.
- iv) Les canalisations, les appareils d'éclairage, les conduites de ventilation et les autres équipements doivent être conçus et situés de sorte à éviter la création de recoins difficiles à nettoyer. Dans la

mesure du possible, ils doivent être accessibles par l'extérieur des zones de fabrication pour en assurer l'entretien.

- v) Les canalisations d'évacuation doivent être de taille adéquate et être munies de siphons anti-retour. Les canalisations ouvertes doivent être évitées dans la mesure du possible mais, lorsqu'elles se justifient, elles doivent être peu profondes afin d'en faciliter le nettoyage et la désinfection.
- vi) Les zones de production doivent être correctement ventilées par des installations de traitement de l'air (température, humidité et, le cas échéant, filtration) adaptées à la fois aux produits manipulés, aux opérations effectuées et à l'environnement extérieur.
- vii) La pesée des matières premières s'effectue normalement dans une salle de pesées distincte et conçue à cet effet.
- viii) Aux endroits où il y a production de poussière (par exemple lors de l'échantillonnage, de la pesée, du mélange, de la fabrication ou du conditionnement de formes sèches), il convient de prendre des dispositions spécifiques pour éviter les contaminations croisées et faciliter le nettoyage.
- ix) Les locaux de conditionnement des vaccins doivent avoir été conçus à cette fin et organisés de sorte à éviter les risques de confusion ou de contamination croisée.
- x) Les zones de production doivent être bien éclairées, en particulier lorsque des contrôles visuels sont effectués sur la ligne de production.
- xi) Les contrôles en cours de fabrication peuvent se faire en zone de production pour autant qu'ils ne présentent pas de risque pour la production.

### **2.3.1. Locaux annexes**

- i) Les zones de repos et de restauration doivent être séparés des autres zones.
- ii) Les vestiaires et les sanitaires doivent être facilement accessibles et adaptées au nombre d'utilisateurs. Les toilettes ne doivent pas communiquer directement avec les zones de production ou de stockage.
- iii) Les ateliers d'entretien doivent être aussi éloignés que possible des zones de production. Lorsque des pièces détachées ou des outils sont conservés dans une zone de production, ils seront rangés dans des locaux ou armoires réservés à cet effet.

### **2.3.2. Zones de contrôle de la qualité**

- i) Les laboratoires de contrôle de la qualité doivent normalement être séparés des zones de production. Ceci est particulièrement important pour les laboratoires dédiés au contrôle des produits biologiques, microbiologiques et des radio-isotopes, qui devraient également être séparés les uns des autres.
- ii) Les laboratoires de contrôle doivent être conçus en fonction des opérations qui y sont effectuées. Ils seront suffisamment spacieux pour éviter toute confusion ou contamination croisée et disposeront d'un espace de stockage convenable pour les échantillons et les dossiers.
- iii) Des locaux distincts peuvent s'avérer nécessaires pour protéger les appareils sensibles des vibrations, des interférences électriques ou de l'humidité par exemple.
- iv) Des exigences spéciales sont imposées aux laboratoires où l'on manipule des substances particulières, tels les échantillons de produits biologiques ou radioactifs.
- v) Les animaleries doivent être bien isolées des autres zones ; elles doivent disposer d'une entrée séparée (accès aux animaux) et d'installations de traitement de l'air.

## 2.4. Exigences spécifiques pour la production des vaccins

### 2.4.1. Zones de production

- i) Les locaux doivent être conçus de manière à contrôler les risques encourus par le produit et par l'environnement. Ceci peut être réalisé par l'utilisation de locaux de confinement, de zones d'atmosphère contrôlée, de zones de confinement d'atmosphère contrôlée ou de zones contrôlées<sup>2</sup>.
- ii) Les agents biologiques vivants doivent être manipulés dans des zones de confinement. Le degré de confinement dépendra de la pathogénicité du micro-organisme et du fait qu'il entre ou non dans la classification des agents exotiques.
- iii) Les agents biologiques inactivés, de même que les cellules non infectées isolées d'organismes multicellulaires et, dans certains cas, les milieux stérilisés par filtration sont manipulés dans des zones d'atmosphère contrôlée.
- iv) Les opérations en circuit ouvert faisant intervenir des produits ou des composants qui ne subiront pas de stérilisation ultérieure doivent être effectuées à un poste de travail placé sous flux laminaire, selon les règles de préparation aseptique des produits stériles.
- v) Les autres opérations où des agents biologiques vivants sont manipulés (contrôle de la qualité, recherche et développement, activités de diagnostic, etc.) doivent être confinées et séparées de manière appropriée si les opérations de production se font dans le même bâtiment. Le degré de confinement dépendra de la pathogénicité de l'agent biologique et du fait qu'il soit ou non classé parmi les agents exotiques. Dès lors que des activités diagnostiques sont réalisées, il existe un risque d'introduire des micro-organismes fortement pathogènes. Le degré de confinement doit donc être suffisant pour faire face à ce type de risques. Un confinement peut également être requis si le contrôle de la qualité ou d'autres activités sont effectués à proximité immédiate des bâtiments utilisés pour la production.
- vi) Les locaux de confinement doivent être faciles à désinfecter et doivent répondre aux caractéristiques suivantes :
  - a) une absence de sortie d'air directe vers l'extérieur ;
  - b) un système de ventilation avec des gradients de pression négatifs. L'air sera aspiré au travers de filtres HEPA (*high-efficiency particulate air*) et ne sera pas recyclé, sauf pour la même zone et avec une filtration HEPA supplémentaire (normalement, cette condition est remplie en faisant passer l'air remis en circulation à travers les filtres HEPA de la zone). Un recyclage de l'air d'une zone à l'autre peut être admis pour autant que l'air passe par deux filtres HEPA, l'intégrité du premier des deux étant continuellement surveillée, et que des mesures adéquates soient prévues pour évacuer en toute sécurité l'air extrait en cas de défaillance;
  - c) l'air provenant des zones de fabrication où sont manipulés des micro-organismes exotiques doit être ventilé à travers deux jeux de filtres HEPA montés en série et ne doit pas être remis en circulation;
  - d) un système destiné à recueillir et à désinfecter les effluents liquides (voir paragraphe 2.4.4. *Désinfection – élimination des déchets*);
  - e) des vestiaires conçus et utilisés comme des sas et équipés de sanitaires s'il y a lieu. Le gradient de pression d'air doit être tel qu'aucune circulation d'air ne soit possible entre la zone de travail et l'environnement extérieur et qu'il n'y ait aucun risque de contamination des vêtements personnels portés en dehors de ces zones ;
  - f) un système de sas destiné au passage du matériel, aménagé de manière à éviter toute circulation d'air contaminé entre la zone de travail et l'environnement extérieur

---

2 Les exigences minimales pour l'homologation des zones propres sont données par la norme ISO 14644 et décrites dans le guide PIC/S GMP (voir Références).

ainsi que tout risque de contamination du matériel à l'intérieur du sas. La taille du sas doit permettre une décontamination de surface correcte du matériel qui le traverse. L'installation d'une minuterie sur le dispositif de verrouillage des portes doit être envisagée afin que le matériel y reste pendant un temps suffisant pour que la décontamination soit efficace.

- g) un autoclave à deux portes, « en barrière », afin de retirer les déchets en toute sécurité et d'introduire les articles stériles.
- vii) Les installations de traitement des eaux et les systèmes de distribution doivent être conçus, construits et entretenus de sorte à assurer un approvisionnement fiable en eau de qualité appropriée. Elles ne doivent pas être exploitées au-delà de la capacité pour laquelle elles ont été prévues. L'eau pour les préparations injectables (EPI) doit être produite, stockée et distribuée de manière à éviter toute croissance microbienne, par exemple au moyen d'une circulation constante à une température supérieure à 70°C.
- viii) Les dispositifs de passage du matériel et les vestiaires sont équipés de mécanismes de fermeture ou d'autres systèmes appropriés empêchant l'ouverture simultanée de plusieurs portes. Les vestiaires reçoivent de l'air filtré aux mêmes normes que la zone de travail et sont équipés d'un système d'aspiration permettant une circulation d'air adéquate, indépendante de celle de la zone de travail. En règle générale, les sas destinés au matériel seront ventilés de la même manière mais des sas non ventilés, ou seulement équipés d'une admission d'air, peuvent être admis.
- ix) Les opérations de production telles que l'entretien des cellules, la préparation des milieux ou la culture des virus susceptibles d'être une source de contamination doivent être effectuées dans des zones séparées. Les animaux et les produits d'origine animale doivent être manipulés avec les précautions appropriées.
- x) Les zones de production où sont manipulés des agents biologiques particulièrement résistants à la désinfection (par exemple les bactéries sporulées) doivent être indépendantes et exclusivement consacrées à cette activité jusqu'à ce que les agents biologiques aient été inactivés.
- xi) A l'exception des opérations de mélange et de répartition consécutives (par exemple pour les vaccins multivalents), un seul agent biologique doit être manipulé à la fois dans une zone.
- xii) Les zones de production doivent être conçues de manière à permettre une désinfection entre les campagnes, au moyen de méthodes validées.
- xiii) La production d'agents biologiques peut avoir lieu dans des zones contrôlées pour autant qu'elle soit effectuée à l'intérieur d'un dispositif entièrement fermé et stérilisé par la chaleur. Tous les raccords seront également stérilisés par la chaleur après avoir été mis en place et avant d'être démontés. Les raccords peuvent être réalisés sous flux d'air laminaire à condition qu'ils soient peu nombreux, que des techniques d'asepsie correctes soient utilisées et qu'il n'y ait pas de risque de fuite. Les paramètres utilisés pour la stérilisation précédant le démontage des raccords doivent être validés pour les micro-organismes utilisés. Différents produits peuvent être placés dans différents biogénérateurs (fermenteurs) installés dans la même zone, à condition que toutes les précautions soient prises pour éviter les contaminations croisées. Toutefois, les micro-organismes qui font l'objet d'exigences particulières en matière de confinement doivent être placés dans des zones réservées.
- xiv) L'accès aux zones de production doit être limité au personnel autorisé. Des procédures écrites claires et concises seront affichées aux emplacements appropriés.
- xv) La description du site de production et des bâtiments doit être suffisamment détaillée (à l'aide de plans ou d'explications écrites) pour que la désignation et les conditions d'utilisation de toutes les pièces soient correctement identifiées, tout comme les agents biologiques qui y sont manipulés. La circulation des personnes et des produits doit aussi être clairement indiquée.
- xvi) Les activités menées à proximité du site doivent également être mentionnées.



- xvii) Les plans des zones de confinement et des zones à atmosphère contrôlée doivent décrire le système de ventilation, indiquant les arrivées et les sorties, les filtres et leurs spécifications, le nombre de renouvellements d'air à l'heure et les gradients de pression. Ces plans doivent préciser les gradients de pression qui sont contrôlés par un indicateur de pression.

#### **2.4.2. Animaux et animaleries**

- i) Les animaleries doivent être séparées des autres locaux de production et conçues de manière appropriée.
- ii) L'état de santé des animaux utilisés pour la production doit être défini, contrôlé et consigné. Certains animaux requièrent d'être manipulés conformément aux instructions données dans les monographies spécifiques (p.ex. les animaux exempts de pathogènes spécifiques [SPF]).
- iii) Les animaux, les agents biologiques et les essais effectués doivent faire l'objet d'un système d'identification de sorte à prévenir tout risque de confusion et à maîtriser tous les risques éventuels.
- iv) Les animaleries où sont placés les animaux destinés ou utilisés à la production doivent répondre aux dispositions prévues pour les zones de confinement ou d'atmosphère contrôlée et doivent être séparées des autres animaleries.
- v) Les animaleries où sont placés les animaux utilisés pour les contrôles de la qualité à l'aide d'agents biologiques pathogènes doivent répondre aux conditions de confinement appropriées.
- vi) Les espèces animales installées dans les animaleries ou ailleurs sur le site doivent être identifiées.

#### **2.4.3. Matériel**

- i) Le matériel utilisé doit être conçu et construit en fonction des exigences particulières à la fabrication de chaque produit.
- ii) Avant d'être mis en service, le matériel doit être qualifié et validé ; par la suite, il sera régulièrement entretenu et validé.
- iii) Si nécessaire, le matériel doit garantir un confinement primaire satisfaisant des agents biologiques.
- iv) Si nécessaire, le matériel doit être conçu et construit pour permettre une décontamination ou une stérilisation facile et efficace.
- v) Le matériel clos utilisé pour le confinement primaire des agents biologiques doit être conçu et construit de manière à prévenir toute fuite ou toute formation de gouttelettes ou d'aérosols.
- vi) Les entrées et les sorties de gaz doivent être protégées de manière à garantir un confinement adéquat, par exemple en utilisant des filtres hydrophobes stérilisants.
- vii) L'introduction ou le retrait de substances doit se faire à l'aide d'un système fermé susceptible d'être stérilisé ou, éventuellement, sous un flux laminaire approprié.
- viii) Si nécessaire, le matériel doit être correctement stérilisé avant l'emploi, de préférence à l'aide de vapeur sèche pressurisée. D'autres méthodes peuvent être admises si la nature du matériel empêche la stérilisation à la vapeur. Il est important de ne négliger aucun élément de matériel isolé comme les centrifugeuses de paillasse ou les bains-marie.
- ix) Le matériel utilisé pour la purification, la séparation ou la concentration doit être stérilisé ou désinfecté au moins entre différents produits. Les conséquences des méthodes de stérilisation sur le fonctionnement du matériel doivent être évaluées afin de déterminer la durée de vie de ce dernier.
- x) Toutes les procédures de stérilisation doivent être validées.

- xi) Le matériel doit être conçu de manière à éviter tout mélange entre différents micro-organismes ou produits. Les canalisations, les vannes et les filtres doivent être identifiés selon leur fonction.
- xii) Les récipients infectés et non infectés de même que, d'une manière générale, les différents micro-organismes et cellules sont placés dans des incubateurs différents. L'usage du même incubateur pour différents types de cellules ou de micro-organismes ne se conçoit qu'en présence de mesures adéquates de fermeture, de décontamination de surface et de ségrégation des récipients.
- xiii) Les récipients de culture doivent notamment être étiquetés individuellement. Le nettoyage et la désinfection de ces objets peut présenter des difficultés particulières et fera l'objet d'une attention spéciale.
- xiv) Le matériel destiné au stockage des agents ou des produits biologiques doit être conçu et utilisé de manière à éviter toute possibilité de mélange. Tous les articles stockés doivent être étiquetés clairement et sans ambiguïté, dans des récipients étanches. Les articles comme les lots de cellules, de semences ou de micro-organismes doivent être stockés dans des récipients dédiés.
- xv) Certains appareils comme ceux qui nécessitent des contrôles de température doivent être équipés d'un système d'enregistrement ou d'alarme.
- xvi) Pour éviter les pannes, un système d'entretien préventif, couplé à une analyse des variations des données enregistrées, doit être mis en place.
- xvii) Le chargement des lyophilisateurs s'effectuera dans une zone de confinement ou d'atmosphère contrôlée adéquate. Le déchargement des lyophilisateurs est source de contamination pour l'environnement immédiat. C'est pourquoi l'utilisation de lyophilisateurs à porte unique nécessite une décontamination de la pièce d'atmosphère contrôlée avant d'y introduire un autre lot de fabrication, à moins que ce dernier ne contienne le même micro-organisme. Les lyophilisateurs à deux portes doivent être stérilisés après chaque cycle, à moins qu'ils ne s'ouvrent dans une zone d'atmosphère contrôlée.
- xviii) La stérilisation des lyophilisateurs doit être faite avant l'emploi, de préférence à la vapeur sèche pressurisée. Lors de fabrication par campagnes, ils doivent être stérilisés au moins après chaque campagne.

#### 2.4.4. Désinfection – élimination des déchets

- i) La désinfection ou l'élimination des déchets et des effluents peut revêtir une importance particulière lors de la fabrication de produits immunologiques. Une attention particulière sera apportée aux procédures et au matériel dans le but d'éviter toute contamination de l'environnement ainsi que pour permettre leur validation ou leur qualification.

### 3. Règles afférentes à la documentation

La documentation relative aux locaux doit figurer dans un **état des lieux de l'établissement** et être facilement accessible.

#### 3.1. Principes

Une bonne documentation constitue un élément essentiel du système d'assurance de la qualité et est primordiale pour assurer la conformité des opérations aux exigences BPF. Les différents types de documents et de supports utilisés doivent être définis au sein du système de gestion de la qualité du fabricant. La documentation peut exister sous des formes variées, incluant les supports papier, électroniques ou photographiques. L'objectif principal du système documentaire utilisé doit être d'établir, de contrôler, de surveiller et d'enregistrer toutes les activités ayant un impact direct ou indirect sur tous les aspects de la qualité des produits. En plus de garantir un enregistrement suffisant des différents processus ainsi que l'évaluation de toute observation, le système de gestion de la qualité doit contenir des instructions suffisamment détaillées pour permettre la compréhension des exigences, ceci afin de pouvoir démontrer la mise en œuvre des différentes exigences au fur et à mesure de la production.

Deux principaux types de documents sont utilisés pour gérer et enregistrer la conformité aux BPF : les instructions (consignes, exigences) et les enregistrements ou rapports.

Des contrôles appropriés doivent être mis en œuvre pour garantir la précision, l'intégrité, la disponibilité et la lisibilité des documents. Les instructions ne doivent pas comporter d'erreur et doivent être disponibles par écrit. Ceci concerne également les enregistrements électroniques à partir desquels les données doivent pouvoir être restituées sous forme directement lisible.

### 3.2. Documentation nécessaire

- i) **Etat des lieux de l'établissement:** document décrivant les activités du fabricant soumises aux BPF.

#### 3.2.1. Instructions

- i) Les **spécifications** décrivent en détail les exigences auxquelles les produits et substances utilisés ou obtenus au cours de la fabrication doivent se conformer. Elles servent de base à l'évaluation de la qualité.
- ii) Les **formules de fabrication, les instructions de fabrication, de conditionnement et de contrôle** détaillent l'ensemble des matières premières, équipements et systèmes informatisés (s'il y a lieu) à utiliser et précisent toutes les instructions de fabrication, de conditionnement, d'échantillonnage et de contrôle. Les contrôles en cours de fabrication et les techniques d'analyse des procédés doivent être également décrits, le cas échéant, ainsi que leurs critères d'acceptation.
- iii) Les **protocoles** donnent des instructions pour exécuter et enregistrer certaines opérations particulières.
- iv) Des **cahiers des charges** sont agréés entre le donneur d'ordre et le sous-traitant pour les activités externalisées.

#### 3.2.2. Enregistrements ou rapports

- i) Les **enregistrements** apportent la preuve des différentes actions effectuées pour démontrer la conformité aux instructions, incluant les opérations entreprises, les anomalies, les investigations, et, dans le cas de la production de lots, un historique de chaque lot de produit, du démarrage de sa fabrication jusqu'à sa distribution. Les enregistrements incluent l'ensemble des données brutes utilisées pour créer d'autres enregistrements. Pour les enregistrements électroniques réglementaires, les utilisateurs doivent définir les informations correspondant à des données brutes. Au minimum, l'ensemble des informations ayant trait à des décisions concernant la qualité sera considéré comme des données brutes.
- ii) Les **certificats d'analyse** fournissent un résumé des résultats des contrôles effectués sur les échantillons de produits ou de matériel ainsi qu'une évaluation de leur conformité aux spécificités établies.
- iii) Les **rapports** documentent la réalisation d'exercices particuliers, de projets ou d'investigations, ainsi que leurs résultats, conclusions et recommandations.

### 3.3. Création et contrôle de la documentation

- i) Chaque type de document doit être défini et respecté. Les exigences s'appliquent de manière identique à toutes les formes de support documentaire. Les systèmes complexes doivent être compris de tous, bien documentés, validés et des contrôles adéquats doivent être mis en place. De nombreux documents (instructions ou enregistrements) peuvent exister sous des formes hybrides, certains de leurs éléments étant sous forme électronique et d'autres sous forme papier. Les interactions et les mesures de contrôle doivent être définies pour les documents maîtres, les copies officielles, le traitement et l'enregistrement des données, que ce soit pour des systèmes hybrides ou homogènes. Des contrôles appropriés pour les documents électroniques tels que modèles, formulaires et documents maîtres doivent être mis en œuvre. Des contrôles appropriés doivent aussi être mis en place pour garantir l'intégrité et l'authenticité des enregistrements durant toute leur durée d'archivage.

- ii) Les documents doivent être soigneusement conçus, préparés, revus et distribués. Ils doivent être en conformité avec les éléments pertinents des dossiers de spécification des produits et des dossiers d'autorisation de fabrication ou de mise sur le marché, selon le cas. La reproduction de documents de travail à partir des documents maîtres ne doit pas permettre l'introduction d'une quelconque erreur au cours du processus de reproduction.
- iii) Les documents contenant des instructions doivent être approuvés, signés et datés par les personnes appropriées et autorisées. Le contenu des documents doit être sans ambiguïté et identifiable de façon unique. La date de prise d'effet sera également définie.
- iv) Les documents contenant des instructions doivent être présentés de façon ordonnée et être faciles à vérifier. Le style et la langue des documents doivent correspondre à l'usage auquel ils sont destinés. Les Procédures Opératoires Normalisées (PON), les instructions et les méthodes de travail doivent être rédigées dans un style obligatoirement directif.
- v) Les documents inclus dans le système de gestion de la qualité doivent être régulièrement révisés et tenus à jour.
- vi) Les documents ne doivent pas être manuscrits; par ailleurs, lorsqu'un document nécessite l'inscription de données, l'espace qui leur est réservé doit être suffisant.

### **3.4. Bonnes pratiques documentaires**

- i) Les saisies manuscrites doivent être faites de manière claire, lisible et indélébile.
- ii) Les enregistrements doivent être effectués ou finalisés au moment où chaque action est réalisée et de manière à ce que toutes les opérations significatives concernant la fabrication des vaccins puissent être tracées.
- iii) Toute correction apportée à un document doit être signée et datée; la correction doit permettre la lecture de la mention originale. Le cas échéant, le motif de la correction doit être noté.

### **3.5. Archivage des documents**

- i) Chaque enregistrement doit être clairement défini au regard de l'opération de fabrication à laquelle il se rapporte; sa localisation doit également être clairement définie. Des contrôles sécurisés, validés s'il y a lieu, doivent être mis en place afin de garantir l'intégrité des enregistrements pendant toute leur durée d'archivage.
- ii) Des exigences spécifiques s'appliquent aux dossiers de lots qui doivent être conservés un an au-delà de la date de péremption du lot correspondant ou au moins 5 ans après la certification du lot par la personne autorisée, le délai le plus long s'appliquant. Dans le cas des vaccins expérimentaux, les dossiers de lot doivent être conservés au moins 5 ans après l'achèvement ou l'interruption formelle du dernier essai clinique au cours duquel le lot a été utilisé.

Pour les documents autres que les dossiers de lot, la durée d'archivage dépendra de l'activité commerciale à laquelle ils sont reliés. Les documents essentiels contenant des données brutes (par exemple relatives à la validation ou à la stabilité) venant en appui des informations contenues dans l'autorisation de mise sur le marché seront archivés tant que celle-ci reste en vigueur. Il peut être considéré comme acceptable de retirer certains documents (tels, par exemple, les données brutes de validation ou de stabilité) dès lors que ces données ont été remplacées par un ensemble complet de données nouvelles.

De plus amples informations et détails en matière de documentation sont disponibles dans le guide des BPF PIC/S (PIC/S, PE 009-11 [Part I], voir Références).

## **4. Règles afférentes aux activités externalisées**

### **4.1. Principes**

Toute activité externalisée doit être définie de manière appropriée, convenue et contrôlée afin d'éviter tout malentendu susceptible de conduire à un produit ou à un travail de qualité insuffisante.

### **4.2. Généralités**

- i) Un contrat écrit doit couvrir les activités externalisées, les produits ou les opérations auxquels elles sont liées ainsi que les dispositions techniques prises à leur sujet.
- ii) Toutes les dispositions prises en matière d'activités externalisées, incluant toute proposition de modification technique ou autres dispositions, doivent être conformes aux réglementations en vigueur et à l'autorisation de mise sur le marché du produit concerné, s'il y a lieu.
- iii) Lorsque le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et le fabricant sont différents, des dispositions appropriées doivent être prises, en tenant compte des principes décrits dans ce chapitre.

### **4.3. Le donneur d'ordre**

- i) Le système qualité pharmaceutique du donneur d'ordre doit inclure le contrôle et la revue de toute activité externalisée. Le donneur d'ordre a la responsabilité finale de veiller à ce que des processus soient en place pour garantir la maîtrise des activités externalisées. Ces processus doivent intégrer les principes de gestion du risque qualité.
- ii) Avant d'externaliser des activités, le donneur d'ordre a la responsabilité d'évaluer la légalité, l'aptitude et la compétence du sous-traitant à mener à bien les activités externalisées. Le donneur d'ordre a également la responsabilité de s'assurer, par le biais du contrat, que les principes et les lignes directrices des BPF sont respectés.
- iii) Le donneur d'ordre doit fournir au sous-traitant toutes les informations et les connaissances nécessaires à la réalisation correcte des opérations sous contrat, conformément aux réglementations en vigueur et à l'autorisation de mise sur le marché du produit concerné. Le donneur d'ordre doit s'assurer que le sous-traitant est pleinement conscient des éventuels problèmes associés au produit ou au travail demandé, susceptibles de présenter des risques pour ses locaux, ses équipements, son personnel ou pour d'autres substances ou produits.
- iv) Le donneur d'ordre doit évaluer, surveiller et examiner l'exécution du travail du sous-traitant ainsi que l'identification et la mise en œuvre de toute amélioration nécessaire.
- v) Le donneur d'ordre a la responsabilité de la revue et de l'évaluation des enregistrements et des résultats liés aux activités externalisées. Il doit aussi s'assurer, par lui-même ou sur la base des informations fournies par la personne qualifiée employée par le sous-traitant, que tous les produits et substances qui lui sont livrés par le sous-traitant ont été traités conformément aux BPF et à l'autorisation de mise sur le marché.

### **4.4. Le sous-traitant**

- i) Le sous-traitant doit être en mesure d'effectuer de manière satisfaisante le travail confié par le donneur d'ordre et doit disposer des locaux, des équipements, des connaissances et de l'expérience appropriés ainsi que d'un personnel compétent.
- ii) Le sous-traitant doit garantir que tous les produits, substances et les informations techniques et scientifiques qui lui ont été confiés conviennent pour le travail à effectuer.
- iii) Le sous-traitant ne doit pas sous-traiter à un tiers tout ou partie du travail qui lui a été confié par contrat sans l'évaluation et l'autorisation préalables de ces dispositions par le donneur d'ordre. Les

dispositions prises entre le sous-traitant et un tiers doivent garantir que les informations et les connaissances, y compris celles provenant des évaluations de l'aptitude du tiers, soient disponibles de la même manière qu'elles le sont entre le donneur d'ordre et le sous-traitant initial.

- iv) Le sous-traitant ne doit pas procéder à des modifications non autorisées, en dehors des termes du contrat, susceptibles d'affecter défavorablement la qualité des activités externalisées pour le donneur d'ordre.
- v) Le sous-traitant doit comprendre que les activités externalisées, y compris l'analyse des contrats, peuvent faire l'objet d'inspections par les autorités compétentes.

#### **4.5. Le contrat**

- i) Un contrat doit être établi entre le donneur d'ordre et le sous-traitant, précisant leurs responsabilités respectives et les processus de communication relatifs aux activités externalisées. Les aspects techniques du contrat doivent être établis par des personnes compétentes, possédant des connaissances appropriées en matière de sous-traitance d'activités et de BPF. Toutes les dispositions concernant les activités externalisées doivent être conformes aux réglementations en vigueur et à l'autorisation de mise sur le marché pour le produit concerné, ainsi qu'agrées par les deux parties.
- ii) Le contrat doit préciser clairement qui réalise chaque étape de l'activité externalisée, p. ex. gestion des connaissances, transfert de technologie, chaîne d'approvisionnement, sous-traitance, qualité et achat des substances, analyse et libération des substances, production et contrôle de la qualité (y compris les contrôles en cours de fabrication, l'échantillonnage et l'analyse).
- iii) Tous les enregistrements liés aux activités externalisées, par exemple ceux relatifs à la fabrication, à l'analyse et à la distribution ainsi que les échantillons de référence, doivent être conservés par le donneur d'ordre ou mis à la disposition de ce dernier. Tous les enregistrements pertinents pour évaluer la qualité d'un produit en cas de réclamation ou de suspicion d'un défaut, ou pour enquêter en cas de suspicion de falsification, doivent être accessibles et décrits dans les procédures correspondantes du donneur d'ordre.
- iv) Le contrat doit permettre au donneur d'ordre d'auditer les activités externalisées, qu'elles soient effectuées par le sous-traitant ou par ses sous-traitants mutuellement agréés.

### **5. Règles afférentes aux réclamations et au rappel des produits**

#### **5.1. Principes**

Toutes les réclamations et autres informations concernant des produits potentiellement défectueux doivent être examinées avec attention, selon des procédures écrites. Un système doit être en place pour examiner les réclamations et, le cas échéant, procéder à un rappel rapide et efficace des produits défectueux ou soupçonnés de l'être.

#### **5.2. Réclamations**

- i) Une personne doit être désignée responsable pour traiter les réclamations et décider des mesures à prendre ; elle doit disposer d'un appui suffisant en personnel pour l'assister.
- ii) Des procédures écrites doivent être établies, décrivant les mesures d'évaluation des risques à prendre, y compris la nécessité d'envisager un rappel, dans le cas d'une réclamation concernant le défaut éventuel d'un produit.
- iii) Toute réclamation concernant le défaut d'un produit doit être enregistrée, avec tous ses détails initiaux, et soigneusement investiguée. La personne responsable du contrôle de la qualité doit normalement être impliquée dans l'analyse de ce type de problèmes.

- iv) Lorsqu'un défaut est découvert ou suspecté dans un lot, un ingrédient ou dans le matériel utilisé, il faut envisager de contrôler les autres lots afin de déterminer s'ils sont aussi affectés. Ceci concerne en particulier les lots qui pourraient contenir des reprises du lot défectueux.
- v) Toutes les décisions et les mesures prises suite à une réclamation doivent être consignées ; le dossier du lot correspondant doit en faire mention.
- vi) Les dossiers des réclamations doivent être régulièrement réexaminés pour y rechercher tout indice de problème ponctuel ou récurrent qui mériterait l'attention, voire le rappel des produits commercialisés.
- vii) Il y a lieu d'accorder une attention particulière afin de savoir si la réclamation est le résultat d'une contrefaçon.
- viii) Les autorités compétentes doivent être informées dès que possible des mesures que le fabricant entend prendre suite à un défaut de fabrication, à la détérioration d'un produit, à la détection d'une contrefaçon ou à tout autre problème sérieux de qualité avec un produit.

### 5.3. Rappels

- i) Une personne doit être désignée responsable de l'exécution et de la coordination des rappels ; elle doit disposer d'un appui suffisant en personnel pour gérer tous les aspects des rappels selon le degré d'urgence approprié. La personne responsable doit normalement être indépendante des activités de vente et de marketing.
- ii) Des procédures écrites concernant l'organisation des rappels doivent être établies, régulièrement révisées et mises à jour si nécessaire.
- iii) Les rappels doivent pouvoir être entrepris rapidement et à tout moment, et les consommateurs informés de manière efficace.
- iv) Les autorités compétentes de tous les pays où les produits ont pu être distribués doivent être rapidement informées de toute intention de rappel d'un produit défectueux ou soupçonné de l'être.
- v) Les dossiers de distribution doivent être facilement accessibles pour la ou les personnes responsables des rappels et doivent contenir suffisamment d'informations sur les grossistes ou sur les clients approvisionnés directement (adresses, adresses électroniques, numéros de téléphone et de télécopie pendant et hors des heures de travail, quantités et lots livrés), même lorsqu'il s'agit de produits exportés ou d'échantillons gratuits de médicaments.
- vi) Les produits rappelés doivent être identifiés et stockés séparément dans une zone sécurisée dans l'attente d'une décision sur leur devenir.
- vii) Le déroulement du processus de rappel doit être consigné et faire l'objet d'un rapport final, incluant le recouplement entre les quantités livrées et les quantités récupérées de produit.
- viii) L'efficacité des dispositions prises pour les rappels doit être évaluée régulièrement.

## 6. Règles afférentes à l'auto-inspection

### 6.1. Principes

Des auto-inspections doivent être conduites afin de contrôler la mise en œuvre et le respect des principes des BPF énoncés dans ce guide, et de proposer les mesures correctives nécessaires.

- i) Les questions de personnel, les locaux, le matériel, les documents, la production, le contrôle de la qualité, la distribution des vaccins, les dispositions prises pour traiter les réclamations et les rappels ainsi que le système d'auto-inspection doivent être examinés à intervalles réguliers,

suyant un programme préétabli, de façon à vérifier leur conformité avec les principes d'assurance de la qualité.

- ii) Des auto-inspections doivent être conduites de manière indépendante et approfondie par une ou des personnes compétentes désignées par l'entreprise. Des audits indépendants effectués par des experts externes peuvent également s'avérer utiles.
- iii) Toutes les auto-inspections doivent faire l'objet d'un compte rendu. Les rapports doivent contenir toutes les observations faites durant les inspections ainsi que, le cas échéant, les propositions de mesures correctives. Des comptes rendus concernant les mesures prises ultérieurement doivent également être rédigés.

## RÉFÉRENCES

INTERNATIONAL ORGANISATION FOR STANDARDIZATION (ISO) (1999). ISO 14644-1:1999. Cleanrooms and associated controlled environments – Part 1: Classification of air cleanliness. International Organization for Standardization (ISO), [www.iso.org](http://www.iso.org).

INTERNATIONAL ORGANISATION FOR STANDARDIZATION (ISO) (2000). ISO 14644-2:2000. Cleanrooms and associated controlled environments – Part 2: Specifications for testing and monitoring to prove continued compliance with ISO 14644-1. International Organization for Standardization (ISO), [www.iso.org](http://www.iso.org).

PHARMACEUTICAL INSPECTION CO-OPERATION SCHEME (PIC/S). Guide to good manufacturing practice for medicinal products. Pharmaceutical Inspection Convention, PIC/S, Geneva, Switzerland.

\*

\* \*

**NB:** VERSION ADOPTÉE PAR L'ASSEMBLÉE MONDIALE DES DÉLÉGUÉS DE L'OMSA EN MAI 2016.