

Inspectorat de la Direction générale des
produits de santé et des aliments
Édifice Graham Spry, 3^e étage
250, avenue Lanark
Indice de l'adresse 2003D
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Le 4 janvier 2008

07-129001-926

À: TOUS LES INTÉRESSÉS

Il me fait plaisir de vous annoncer que Santé Canada a adopté le document révisé du PIC/S intitulé "Annexes au guide des Bonnes pratiques de fabrication pour les produits pharmaceutiques-Annexe 17, Libération en fonction des paramètres" qui est maintenant disponible sur le site Web de la Conformité et application de la loi de Santé Canada à l'adresse suivante:

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/index_f.html

Cette directive, qui remplace la dernière version de 2001, traite de l'élimination de l'épreuve de stérilité et des autres types d'analyses du produit fini reliées à la libération en fonction de paramètres. Présentement, le Règlement sur les aliments et drogues (C.01.065 (b) (ii)) permet l'utilisation de la libération en fonction de paramètres seulement pour l'élimination de l'épreuve de stérilité. Par conséquent, les parties de ce document qui traitent de l'élimination des autres types d'analyses du produit fini ne seront pas considérées, puisque l'analyse d'un médicament dans sa forme posologique définitive, selon ses spécifications et avant sa mise en vente, demeure une exigence réglementaire au Canada.

Cette ligne directrice devrait être employée, lorsqu'une demande d'autorisation est soumise visant à éliminer l'épreuve de stérilité et la remplacer par la libération en fonction de paramètres. Veuillez noter que l'élimination de l'épreuve de stérilité sera considérée seulement dans les cas où les médicaments sont stérilisés en phase terminale dans leur contenant définitif, ainsi que suite à la soumission et l'approbation de données considérées acceptables selon le présent document.

En tant que membre de cette organisation, l'Inspectorat de la Direction générale des produits de santé et des aliments (IDGPSA) peut adopter et mettre en oeuvre des lignes directrices du PIC/S. Ceci a pour but d'obtenir une harmonisation globale des standards et des procédures techniques relatives aux Bonnes pratiques de fabrication (BPF).

... \2

Ce document ne constitue pas une partie de la Loi des aliments et drogues (Loi) ou des Règlements sur les Aliments et drogues (Règlements) et dans l'éventualité où il y aurait contradiction et incompatibilité entre la Loi ou les Règlements et ce document, la Loi ou les Règlements auront préséances. Ce document est un document administratif destiné à faciliter la conformité des parties réglementées avec la Loi, les règlements et les politiques administratives applicables. Ce document n'est pas destiné à fournir un avis légal en regard à l'interprétation de la Loi ou des Règlements. Si une partie réglementée a des questions concernant leurs obligations ou responsabilités légales sous la Loi ou les Règlements, ils devraient demander l'avis d'un conseiller légal.

Tout commentaire à propos de ce guide peut être acheminé par écrit au gestionnaire de l'Unité d'inspection BPF des médicaments de l'Inspectorat de la DGPSA, édifice Graham Spry, indice de l'adresse 2002B, 250, avenue Lanark, Ottawa (Ontario), K1A 0K9, par téléphone au (613) 957-1492, par télécopieur au 613-957-6709, ou par courriel à GMP_questions_BPF@hc-sc.gc.ca.

La Directrice générale

Original signé par

Diana Dowthwaite



PHARMACEUTICAL INSPECTION CONVENTION
PHARMACEUTICAL INSPECTION CO-OPERATION SCHEME

PE 009-6 (annexes)
5 avril 2007

**ANNEXES AU GUIDE DES BONNES PRATIQUES
DE FABRICATION POUR LES PRODUITS
PHARMACEUTIQUES**

© PIC/S Avril 2007

La reproduction est interdite pour but commercial.
La reproduction pour usage interne est autorisée
à condition que la source du document soit reconnue.

Éditeur: Secrétariat PIC/S
14, rue du Roveray
CH-1207 Genève

Courriel: info@picsheme.org
Site web: <http://www.picsheme.org>

NOTE : Ce document est une traduction effectuée par l'Inspectorat de la Direction générale des produits de santé et des aliments, Santé Canada.

LIBÉRATION EN FONCTION DE PARAMÈTRES

1. PRINCIPES

- 1.1 La définition de libération en fonction de paramètres utilisée dans la présente annexe a été établie d'après celle que l'Organisation européenne pour la qualité a proposée : « Système de libération visant à assurer que le produit offre la qualité voulue à la lumière des données recueillies pendant le procédé de fabrication et conformément aux exigences spécifiques des BPF relativement à la libération en fonction de paramètres. »
- 1.2 La libération en fonction de paramètres doit se conformer aux exigences fondamentales des BPF, aux annexes applicables et aux lignes directrices suivantes.

2. LIBÉRATION EN FONCTION DE PARAMÈTRES

- 2.1 Il est reconnu qu'un ensemble complet d'analyses et de contrôles en cours de fabrication peuvent fournir une meilleure assurance que le produit fini est conforme à ces spécifications que ne le peuvent des analyses sur le produit fini.
- 2.2 La libération en fonction de paramètres peut être autorisée pour certains paramètres spécifiques comme remplacement aux analyses de routine sur les produits finis. L'autorisation d'éliminer l'analyse systématique de la stérilité doit être accordée, refusée ou retirée conjointement par les responsables de l'évaluation des produits et les inspecteurs des BPF.

3. LIBÉRATION EN FONCTION DE PARAMÈTRES APPLICABLE AUX PRODUITS STÉRILES

- 3.1 La présente section porte uniquement sur l'aspect de la libération en fonction de paramètres qui a trait à la libération systématique de produits finis sans test de stérilité.
L'élimination du test de stérilité n'est valable que s'il est démontré de manière convaincante que des conditions de stérilité prédéterminées et validées ont été atteintes.
- 3.2 Un test de stérilité permet uniquement de détecter une défaillance généralisée du système d'assurance en raison de limitations de nature statistique au niveau de la méthodologie.

- 3.3 La libération en fonction de paramètres peut être autorisée si les données montrant que le lot de fabrication a été traité tel que prévu fournissent à elles seules l'assurance que le procédé conçu et validé pour assurer la stérilité du produit a été appliqué.
- 3.4 À l'heure actuelle, la libération en fonction de paramètres peut être approuvée uniquement pour les produits stérilisés en phase terminale dans leur emballage final.
- 3.5 Les méthodes de stérilisation de la pharmacopée européenne qui font appel à la vapeur, à la chaleur sèche ou aux rayonnements ionisants peuvent être envisagées pour la libération en fonction de paramètres.
- 3.6 Il est peu vraisemblable qu'un produit tout à fait nouveau soit sélectionné pour une libération en fonction de paramètres car les critères d'acceptation comprennent notamment une période pendant laquelle les résultats des tests de stérilité auront été satisfaisants. Il se peut qu'un nouveau produit soit en fait une simple variation mineure d'un autre, du point de vue de l'assurance de la stérilité, et que les données existantes sur le test de stérilité effectué sur d'autres produits puissent être considérées comme applicables.
- 3.7 Une analyse des risques du système d'assurance de la stérilité centrée sur une évaluation de la libération de produits non stérilisés doit être effectuée.
- 3.8 Le fabricant doit avoir de bons antécédents de conformité aux BPF.
- 3.9 Il faut également tenir compte des antécédents de non-stérilité des produits et des résultats des tests de stérilité menés sur le produit en question, ainsi que sur les produits traités par le même système d'assurance de la stérilité ou un système similaire dans l'évaluation de la conformité aux BPF.
- 3.10 Un ingénieur en assurance de la stérilité expérimenté et un microbiologiste qualifiés doivent normalement être présents sur les lieux de production et de stérilisation.
- 3.11 La conception et la validation initiale du procédé de fabrication doivent garantir que l'intégrité du produit sera maintenue dans toutes les conditions pertinentes.
- 3.12 Le système de contrôle des changements doit exiger la révision des changements par le personnel d'assurance de la stérilité.
- 3.13 Il doit y avoir un système de contrôle de la contamination microbiologique du produit préalable à la stérilisation.
- 3.14 Il ne doit y avoir aucun risque de mélange des produits stérilisés et non stérilisés. Des barrières physiques ou des systèmes électroniques validés peuvent fournir une telle assurance.
- 3.15 Les registres de stérilisation doivent être évalués pour assurer leur conformité aux spécifications par au moins deux mécanismes indépendants. Deux personnes ou un ensemble formé par un système informatisé validé et une personne peuvent constituer un tel système.

- 3.16 Les éléments supplémentaires suivants doivent être confirmés préalablement à la libération de chaque lot de produit.
- ▶ Le stérilisateur utilisé a été soumis à toutes les étapes du programme d'entretien et de vérifications systématiques.
 - ▶ Toutes les réparations ou modifications ont été examinées et approuvées par l'ingénieur et le microbiologiste responsables de l'assurance de la stérilité.
 - ▶ Tout l'équipement était calibré correctement.
 - ▶ Le stérilisateur a été validé pour la quantité de produits à traiter.
- 3.17 Une fois la libération en fonction de paramètres approuvée, les décisions concernant la libération ou le rejet d'un lot de fabrication doivent être prises conformément aux spécifications approuvées. Un lot de fabrication qui ne rencontre pas les spécifications relatives à la libération en fonction de paramètres ne pourra être libéré même si un test de stérilité est satisfaisant.

4. GLOSSAIRE

Libération en fonction de paramètres

Système de libération visant à assurer que le produit offre la qualité voulue à la lumière des données recueillies pendant le procédé de fabrication et conformément aux exigences spécifiques des BPF relativement à la libération en fonction de paramètres.

Système d'assurance de la stérilité

Ensemble des mesures prises pour assurer la stérilité des produits. Dans le cas des produits stérilisés en phase terminale, ces mesures comprennent généralement les étapes suivantes:

- a) conception du produit;
- b) connaissance et, si possible, contrôle des conditions microbiologiques des matériaux de départ et des systèmes accessoires utilisés en cours de procédé (p. ex. gaz et lubrifiants);
- c) contrôle de la contamination en cours de fabrication en vue d'éviter l'entrée de micro-organismes et leur propagation dans le produit. Cette étape s'effectue habituellement par nettoyage et désinfection des surfaces en contact avec le produit, prévention de la contamination aérienne (par le travail en salle blanche ou en isolateur), application de limites de temps au contrôle des procédés et, si possible, filtration;
- d) prévention de mélange entre produits stérilisés et produits non stérilisés;
- e) maintien de l'intégrité des produits;

- f) procédé de stérilisation;
- g) la totalité du système qualité qui inclut le système d'assurance de la stérilité; p. ex. contrôle des changements, formation, procédures écrites, vérifications de libération, programme d'entretien préventif, analyse des modes d'échecs, prévention de l'erreur humaine, validation, étalonnage.