

CHAPITRE 4 : DOCUMENTATION

PRINCIPE

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 supports doivent tous 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 qui influent – directement ou indirectement – sur tous les aspects de la qualité des médicaments. Le système de gestion de la qualité doit comporter des instructions suffisamment détaillées pour faciliter la compréhension partagée des exigences en plus de fournir un enregistrement suffisant des différents processus et l'évaluation de toute observation afin de pouvoir démontrer la mise en œuvre des différentes exigences au cours du temps.

Deux principaux types de documents sont utilisés pour gérer et enregistrer la conformité aux BPF : les instructions et les enregistrements / rapports. L'application de bonnes pratiques documentaires appropriée doit être mise en œuvre en fonction du type de document.

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. Le terme « écrit » signifie que ces documents doivent être enregistrés ou présentés sur un support à partir duquel les données peuvent être restituées sous une forme directement lisible.

DOCUMENTATION BPF NECESSAIRE (PAR TYPE):

Etat des lieux des établissements pharmaceutiques (site master file): document décrivant les activités du fabricant et de l'exploitant soumises aux BPF.

Instructions (consignes et exigences) :

Spécifications: décrivent en détail les exigences auxquelles doivent se conformer les produits et composants utilisés ou obtenus au cours de la fabrication. Elles servent de base à l'évaluation de la qualité.

Formules de fabrication, instructions de fabrication, de conditionnement et de contrôle: détaillent l'ensemble des matières premières, équipements et systèmes informatisés (s'il y a lieu) à mettre en œuvre (au cours de la fabrication) et précisent toutes les instructions de fabrication, de conditionnement, d'échantillonnage et de contrôle. Les contrôles en cours de fabrication et les technologies analytiques des procédés doivent être également décrits, le cas échéant, avec leurs critères d'acceptation.

Procédures: (également connues sous le nom de « procédures opératoires standardisées » ou POS) donnent les indications nécessaires à la réalisation de certaines opérations.

Protocoles: donnent des instructions pour exécuter et enregistrer certaines opérations distinctes.

Cahiers des charges: sont convenus entre le donneur d'ordre et le sous-traitant pour les activités externalisées.

Enregistrement / rapport :

Enregistrements: apportent la preuve des différentes actions entreprises pour démontrer la conformité aux instructions par exemple les opérations, les anomalies et investigations et permettent de retracer l'historique de chacun des lots fabriqués y compris du point de vue de leur distribution. Ces documents incluent l'ensemble des données brutes qui sont utilisées pour créer d'autres enregistrements. Pour les enregistrements en version électronique, les utilisateurs soumis à la réglementation pharmaceutique doivent définir les informations correspondant aux données brutes – a minima, l'ensemble des informations ayant trait à des décisions qualité doivent être considérées comme des données brutes.

Certificats d'analyse: fournissent un résumé de l'ensemble des résultats des contrôles réalisés sur les échantillons de produits ou de composants¹ ainsi qu'une évaluation de leur conformité aux spécifications établies.

Rapports: documentent la réalisation d'exercices particuliers, de projets ou d'investigations, ainsi que leurs résultats, conclusions et recommandations.

CREATION ET CONTROLE DE LA DOCUMENTATION

- 4.1. Tous les types de documents doivent être définis et respectés. Les exigences s'appliquent de la même manière à toutes les formes de supports documentaires mis en œuvre. Les systèmes complexes doivent être compris de tous, bien documentés, validés et des contrôles appropriés doivent être mis en place. De nombreux documents (instructions et/ou enregistrements) peuvent exister sous des formes hybrides, c'est-à-dire avec certains éléments sous forme électronique et d'autres sous forme papier. Les interactions et les mesures de contrôle doivent être définies – que ce soit pour des systèmes hybrides ou homogènes – en ce qui concerne les documents maîtres, les copies officielles, la manipulation des données et les enregistrements. Des contrôles appropriés pour les documents électroniques, tels que des modèles, des formulaires, et les documents maîtres, doivent être mis en œuvre. Des contrôles appropriés doivent aussi être mis en place pour garantir l'intégrité des enregistrements pendant toute leur durée d'archivage.
- 4.2. Les documents doivent être soigneusement conçus, préparés, revus et distribués. Ils doivent être en conformité avec les parties pertinentes des dossiers de spécifications des produits, les dossiers d'autorisation de fabrication et de mise sur le marché (AMM), selon le cas. La reproduction des documents de travail à partir des documents maîtres ne doit pas permettre l'introduction d'une quelconque erreur au cours du processus de reproduction.
- 4.3. Les documents contenant des instructions doivent être approuvés, signés et datés par les personnes appropriées et autorisées. Le contenu des documents ne doit pas être ambigu et doit être identifiable de façon unique. La date de prise d'effet doit être définie.
- 4.4. 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 prévu. Les procédures, les instructions de travail et les méthodes doivent être écrites dans un style obligatoirement impératif.
- 4.5. Les documents inclus dans le système de gestion de la qualité doivent être régulièrement révisés et tenus à jour.

¹ De façon alternative, la certification d'un lot peut se baser – en tout ou partie – sur l'évaluation des données en temps réel (résumés et rapports d'événements atypiques) pour des lots liés par la technologie analytique des procédés, sur des paramètres ou mesures telles qu'approuvés dans le dossier d'AMM.

- 4.6. Les documents ne doivent pas être manuscrits ; toutefois, lorsqu'un document nécessite l'inscription de données, l'espace qui leur est réservé doit être suffisant.

BONNES PRATIQUES DOCUMENTAIRES

- 4.7. Les saisies manuscrites doivent être faites de manière claire, lisible et indélébile.
- 4.8. Les enregistrements doivent être effectués ou finalisés au moment où chaque action est réalisée, de telle sorte que toutes les opérations significatives concernant la fabrication des médicaments puissent être reconstituées.
- 4.9. Toute correction apportée à un document doit être signée et datée ; la correction devant permettre la lecture de la mention originale. Le cas échéant, le motif de la correction doit être noté.

ARCHIVAGE DES DOCUMENTS

- 4.10. Chaque enregistrement doit être clairement défini au regard de l'opération de fabrication à laquelle il se rapporte et à sa localisation. Des contrôles sécurisés doivent être mis en place – et validés s'il y a lieu – afin de s'assurer de l'intégrité des enregistrements pendant toute leur durée d'archivage.
- 4.11. Des exigences spécifiques s'appliquent aux dossiers de lots qui doivent être conservés au moins un an après la date de péremption du lot correspondant, ou au moins cinq ans après la certification du lot par la personne qualifiée² – le délai le plus long s'appliquant. Dans le cas des médicaments expérimentaux, les dossiers de lot sont conservés au moins cinq ans après l'achèvement ou l'interruption formelle du dernier essai clinique au cours duquel le lot a été utilisé. D'autres exigences pour l'archivage des documents peuvent être décrites au sein des législations en ce qui concerne des types particuliers de médicament (par exemple, les médicaments de thérapie innovante) et peuvent ainsi requérir des durées d'archivage plus longues pour certains documents.
- 4.12. Pour les documents autres que les dossiers de lot, leur durée d'archivage dépendra de l'activité à laquelle ils sont reliés. Les documents essentiels contenant des données brutes (par exemple relatives à la validation ou à la stabilité des produits) venant en appui des informations contenues dans l'AMM doivent être 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 les données auxquels ils se rapportent ont été remplacées par un ensemble complet de nouvelles données. La justification de ce retrait doit être documentée et prendre en compte les exigences relatives à l'archivage des dossiers de lot ; par exemple, dans le cas de données de validation des procédés de fabrication, les données brutes afférentes doivent être conservées au moins pendant une durée couvrant celle de l'ensemble des lots libérés sur la base de cette validation.

La section suivante donne quelques exemples de documents requis. Le système de gestion de la qualité doit décrire tous les documents nécessaires pour garantir la qualité du produit et de la sécurité des patients.

² **Personne qualifiée** : lorsque les opérations ont lieu en France, pharmacien responsable ou pharmacien délégué visés à l'article L. 5124-2 CSP ou pharmacien adjoint, par délégation du pharmacien responsable, formé et habilité à la certification des lots, exerçant au sein d'un établissement pharmaceutique visé à l'article L. 2124-1 CSP. Dans les autres Etats membres, la personne qualifiée s'entend au sens de l'article 48 de la directive 2001/83/CE modifiée.

SPECIFICATIONS

4.13.Des spécifications, dûment approuvées et datées, doivent être établies pour les matières premières, les articles de conditionnement et les produits finis.

Spécifications pour les matières premières et les articles de conditionnement

4.14.Les spécifications pour les matières premières et les articles de conditionnement primaires ou imprimés doivent comporter (ou faire référence, en fonction des cas) :

a) leur description, y compris :

- le nom utilisé dans l'établissement et le numéro de code interne ;
- la référence, le cas échéant, à une monographie de la pharmacopée ;
- le nom des fournisseurs agréés et, si possible, celui du fabricant original des composants ;
- un spécimen des articles de conditionnement imprimés ;

b) les instructions pour l'échantillonnage et le contrôle ;

c) les caractéristiques qualitatives et quantitatives avec leurs limites d'acceptation ;

d) les conditions et précautions de stockage ;

e) la durée maximale de stockage avant recontrôle.

Spécifications pour les produits intermédiaires et vrac

4.15.Des spécifications pour les produits intermédiaires et les produits vrac doivent être établies pour les opérations critiques ou bien s'ils sont achetés ou destinés distribués. Ces spécifications doivent être comparables, selon le cas, à celles des matières premières ou des produits finis.

Spécifications pour les produits finis

4.16.Les spécifications pour les produits finis doivent comporter (ou faire référence):

a) le nom désignant le produit et, le cas échéant, à son numéro de code interne ;

b) la formule ;

c) une description de la forme pharmaceutique et des particularités du conditionnement ;

d) des instructions d'échantillonnage et de contrôle ;

e) les caractéristiques qualitatives et quantitatives avec leurs limites d'acceptation ;

f) les conditions de stockage et, le cas échéant, à toute précaution particulière de manipulation ;

g) la date de péremption.

FORMULES ET INSTRUCTIONS DE FABRICATION

La formule de fabrication et des instructions de fabrication approuvées et écrites doivent exister pour chaque produit et pour chaque taille de lot à fabriquer.

4.17.La formule de fabrication doit comporter :

a) le nom du produit et la référence aux spécifications correspondantes ;

- b) une description de la forme pharmaceutique, le dosage du produit et la taille du lot ;
- c) une liste de toutes les matières premières entrant dans la fabrication avec les quantités utilisées pour chacune d'entre elles ; il convient également de mentionner toute substance susceptible de disparaître au cours de la fabrication ;
- d) le rendement final attendu, avec les limites d'acceptation, et, le cas échéant, des rendements intermédiaires pertinents.

4.18. Les instructions de fabrication doivent comporter :

- a) le lieu de fabrication et les principaux équipements à utiliser ;
- b) les méthodes ou la référence des méthodes à utiliser pour la mise en service des équipements critiques (par exemple, pour le nettoyage, l'assemblage, l'étalonnage, la stérilisation) ;
- c) les vérifications à mettre en œuvre pour s'assurer de l'élimination de tout produit, document ou composant précédent non requis au niveau des équipements et du poste de travail et que ces derniers sont propres et adaptés à l'usage ;
- d) les instructions détaillées pour chaque étape de la fabrication (par exemple, la vérification, les prétraitements, la séquence d'addition des produits, les paramètres critiques tels les durées, températures, etc.) ;
- e) les instructions pour tous contrôles en cours de fabrication ainsi que les valeurs limites ;
- f) lorsque cela s'avère nécessaire, les exigences concernant le stockage des produits vrac, y compris les informations sur le récipient, sur l'étiquetage et sur toute condition particulière de stockage ;
- g) toute précaution particulière à observer.

Instructions de conditionnement

4.19. Des instructions de conditionnement approuvées doivent exister pour chaque produit, chaque type et chaque taille de conditionnement. Elles doivent comporter ou faire référence aux éléments suivants :

- a) le nom du produit, y compris le numéro de lot du produit vrac et du produit fini ;
- b) la description de sa forme pharmaceutique et, le cas échéant, le dosage ;
- c) la présentation exprimée en termes de nombre d'unités, ou de poids ou de volume du produit dans le récipient final ;
- d) une liste complète de tous les articles de conditionnement nécessaires, y compris leurs quantités, formats et types, ainsi que le code ou numéro de référence se rapportant aux spécifications de chacun des articles de conditionnement ;
- e) le cas échéant, un exemple ou une reproduction des articles de conditionnement imprimés pertinents, et des modèles indiquant où doivent être apposés le numéro de lot et la date de péremption du produit ;
- f) les vérifications à mettre en œuvre pour s'assurer de l'élimination de tout produit, document ou composant précédent non requis au niveau des équipements et du poste de travail (vide de ligne) et que ces derniers sont propres et adaptés à l'usage ;
- g) les précautions particulières à observer, y compris un examen minutieux et préalable au démarrage des opérations de la zone de conditionnement et du matériel pour s'assurer du vide de ligne ;
- h) une description des opérations de conditionnement, y compris toute opération complémentaire significative et le matériel à utiliser ;

- i) les détails des contrôles en cours de fabrication avec les instructions d'échantillonnage et les limites d'acceptation.

Dossier de fabrication de lot

4.20. Un dossier de fabrication de lot doit être constitué pour chaque lot fabriqué. Il doit être basé sur les éléments correspondants de la formule de fabrication et des instructions de fabrication approuvées. Il doit contenir les informations suivantes :

- a) le nom et le numéro de lot du produit ;
- b) les dates et heures de début, de chaque étape intermédiaire importante et de la fin de la production ;
- c) les initiales de(s) l'opérateur(s) réalisant les étapes critiques de la fabrication et, le cas échéant, de toute personne ayant vérifiée ces opérations ;
- d) le numéro de lot et/ou le numéro d'analyse, les quantités de chaque matière première réellement pesée (y compris le numéro de lot et la quantité de tout produit récupéré ou retraité qui a été ajouté) ;
- e) toute opération de fabrication ou tout événement d'importance et les principaux équipements utilisés ;
- f) un relevé des contrôles en cours de fabrication, les initiales de(s) la personne(s) les ayant réalisés et les résultats obtenus ;
- g) le rendement obtenu à différentes étapes intermédiaires clé de la fabrication ;
- h) des notes détaillées portant sur tout problème particulier, même de détail et une autorisation signée pour chaque déviation à la formule et aux instructions de fabrication ;
- i) l'approbation par la personne responsable des opérations de fabrication.

Note: Lorsqu'un procédé validé fait l'objet d'une surveillance et d'un contrôle en continu, les rapports automatiquement générés peuvent être limités aux résumés de conformité et aux rapports sur les événements atypiques / données hors spécifications (RHS).

Dossier de conditionnement du lot

4.21. Un dossier de conditionnement du lot doit être constitué pour chaque lot ou partie de lot conditionné. Il doit se baser sur les éléments correspondants des instructions de conditionnement. Il doit contenir les informations suivantes :

- a) le nom et le numéro de lot du produit ;
- b) les dates et heures des opérations de conditionnement ;
- c) l'identification (initiales) de(s) l'opérateur(s) réalisant les étapes critiques du conditionnement et, le cas échéant, le nom de toute personne ayant vérifiée ces opérations ;
- d) les enregistrements des vérifications portant sur l'identité et la conformité aux instructions de conditionnement, y compris les résultats des contrôles en cours de conditionnement ;
- e) les informations sur les opérations de conditionnement réalisées, y compris les références aux équipements et aux lignes de conditionnement utilisées ;
- f) si possible, des échantillons des articles de conditionnement imprimés, y compris les modèles des codes de lot, des dates de péremption et de toute surimpression ;
- g) des notes détaillées portant sur tout problème particulier ou anomalie inhabituelle, avec une autorisation signée pour chaque déviation aux instructions de

- 304 conditionnement ;
- 305 h) les quantités et le numéro de référence ou marque d'identification de tous les
- 306 articles de conditionnement imprimés ainsi que des produits vrac fournis, utilisés,
- 307 détruits ou retournés en stock et les quantités de produit obtenu, avec le bilan
- 308 comparatif. Lorsque des systèmes de contrôles électroniques robustes sont en
- 309 place durant le conditionnement, il peut être justifié de ne pas inclure cette
- 310 information ;
- 311 i) l'approbation par la personne responsable des opérations de conditionnement.
- 312

313 PROCEDURES ET ENREGISTREMENTS

314 **Réception**

317 4.22.La réception de chaque matière première (dont les produits vrac, intermédiaires et finis)

318 et des articles de conditionnement primaire, extérieur ou imprimé doit faire l'objet d'une

319 procédure et d'enregistrement écrits à réception pour chaque livraison.

320

321 4.23.Les enregistrements de réception doivent comporter :

- 322 a) le nom du produit inscrit sur le bon de livraison et les récipients;
- 323 b) le nom donné dans l'établissement (si différent de a) et son code ;
- 324 c) la date de réception ;
- 325 d) le nom du fournisseur et le nom du fabricant ;
- 326 e) le numéro de lot du fabricant ou le numéro de référence ;
- 327 f) la quantité totale et le nombre de récipients reçus ;
- 328 g) le numéro de lot attribué après la réception ;
- 329 h) tout autre commentaire pertinent.

330

331 4.24.L'étiquetage interne, la quarantaine, le stockage des matières premières, des articles de

332 conditionnement et des autres produits doivent faire l'objet de procédures écrites.

333

334 **Echantillonnage**

336 4.25.Des procédures écrites d'échantillonnage doivent être établies et comporter des

337 indications sur les méthodes et le matériel à utiliser, sur les quantités à prélever et sur

338 toutes précautions éventuelles à observer en vue d'éviter la contamination du produit ou

339 toute détérioration de sa qualité.

340

341 **Contrôle**

343 4.26.Des procédures écrites doivent être établies pour le contrôle des produits aux différentes

344 étapes de fabrication, détaillant les méthodes et le matériel à utiliser. Les contrôles

345 réalisés doivent être enregistrés.

346

347 **Autres**

349 4.27.Des procédures écrites pour l'acceptation et le refus des matières premières, des articles

350 de conditionnement et des produits doivent être établies – en particulier en ce qui

351 concerne la certification du produit fini par la personne qualifiée. Tous les enregistrements

352 doivent être mis à la disposition de la personne qualifiée. Un système doit être mis en

353 place pour indiquer les observations particulières et toute modification de données

354 critiques.

355
356 4.28.Des enregistrements doivent être maintenus en ce qui concerne la distribution de chaque
357 lot de produit, et ce, afin d'en faciliter le rappel si nécessaire.

358
359 4.29.Des politiques, procédures, des protocoles et des rapports écrits, ainsi que, le cas
360 échéant, les enregistrements des actions décidées ou des conclusions doivent être
361 établis pour :

- 362 - les validations et qualifications des procédés, des équipements et des
363 systèmes ;
- 364 - le montage des appareils et leur étalonnage ;
- 365 - les transferts de technologie ;
- 366 - l'entretien, le nettoyage et la désinfection ;
- 367 - les questions de personnel, y compris les listes de signatures, la formation
368 aux BPF et aux questions techniques, l'habillement et l'hygiène et la
369 vérification de l'efficacité de la formation ;
- 370 - la surveillance de l'environnement ;
- 371 - la lutte contre les nuisibles ;
- 372 - les réclamations ;
- 373 - les rappels ;
- 374 - les retours ;
- 375 - la maîtrise des changements ;
- 376 - les investigations des déviations et des non conformités ;
- 377 - les audits qualité interne / conformité aux BPF ;
- 378 - le cas échéant, les résumés de données (par exemple, la revue qualité
379 produit) ;
- 380 - les audits des fournisseurs.

381
382 4.30.Des modes d'emploi clairs doivent être disponibles pour les équipements de fabrication et
383 de contrôle principaux.

384
385 4.31.Les équipements principaux ou critiques en fabrication comme en contrôle de la qualité-et
386 les locaux de production doivent être accompagnés d'un cahier de route mentionnant, par
387 ordre chronologique, et selon les cas, l'utilisation qui en est faite, les opérations
388 d'étalonnage, d'entretien, de nettoyage ou de réparation avec les dates et le nom des
389 personnes ayant effectué ces opérations.

390
391 4.32.Une liste des documents inclus dans le système de gestion de la qualité doit être
392 maintenue à jour.
393