

# |Guide A3P Scientifique & Technique |

**Maîtrise des risques fournisseurs et de la contamination croisée  
Etudes et condensé des évolutions réglementaires  
EU-GMP Part.1 Chap. 3 et 5**



VOL .N° 1 // Avril 2017

## Auteurs

**Alexandre Drapier**, Global Quality Compliance Support - GSK Vaccines  
**Sophie Michel**, Directeur Général - Validapro  
**Lionel Montémont**, Business Manager - Hedinger  
**Anne Rigoulot**, Global Quality Validation Leader - Sanofi Pasteur

## Contributeurs

**Caroline Benguerel**, IPSEN  
**Stéphane Chabanon**, MSD  
**Marie Lamothe**, Pierre Fabre  
**Ineke Nackaerts**, UCB Pharma  
**Anthony Olivier**, Laboratoires Aguettant  
**Karine Vergnaud**, Delpharm  
**Ornella Binazon et Etienne Michel**, GSK Vaccines

## Remerciements

AFMPS, qui nous a reçu dans ses locaux et nous a consacré 2h pour répondre à nos questions. Remerciements particuliers à :

**Jean-Luc Golnez**, inspecteur GMP participant à un groupe de travail concernant les Chap.3 & 5

**Aurélie Pol**, inspecteur GMP

**Sébastien Herman**, inspecteur GMP stagiaire

**Ahian Zouhir**, inspecteur GMP stagiaire

MHRA, SWISSMEDIC et ANSM d'avoir bien voulu répondre à nos questions lors des congrès.

IPEC Europe et plus particulièrement le **Dr Frank Milek**, Président d'IPEC Europe.

## Sommaire

Présentation du GIC A3P Réglementaire .....	4
Introduction .....	5
<b>1- Présentation des nouvelles versions des Chapitres 3 &amp; 5 .....</b>	<b>6</b>
<b>1.1 Chapitre 3 : locaux et équipements .....</b>	<b>6</b>
<b>1.2 Chapitre 5 : Production .....</b>	<b>7</b>
<b>1.3 Résumé des modifications et scope du document .....</b>	<b>14</b>
<b>2 - Maîtrise des matières premières, des fournisseurs et de la chaîne d’approvisionnement .....</b>	<b>15</b>
<b>2.1 Rappel des textes réglementaires .....</b>	<b>15</b>
<i>2.1.1 Revision of EU Guidelines for GMP for Medicinal Products for Human &amp; Veterinary Use, Part 1 Chapter 5: Production .....</i>	<i>15</i>
<i>2.1.2 EU Guideline 2015/C95/02 - Formalised risk assessment for ascertaining the appropriate good manufacturing practice for excipients of medicinal products for human use .....</i>	<i>15</i>
<b>2.2 Présentation des évolutions et du retour des autorités de santé .....</b>	<b>16</b>
<b>3 - Maîtrise de la contamination croisée .....</b>	<b>23</b>
<b>3.1 Les textes règlementaires .....</b>	<b>23</b>
<i>3.1.1 Revision of EU Guidelines for GMP for Medicinal Products for Human &amp; Veterinary Use .....</i>	<i>23</i>
<i>3.1.2 Guideline EMA/CHMP/SWP/169430/2012 setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities .....</i>	<i>23</i>
<b>3.2 Les échanges avec les autorités de santé .....</b>	<b>29</b>
<b>3.3 La méthodologie de maîtrise des risques de contamination croisée .....</b>	<b>29</b>
<b>3.3.1 Principe .....</b>	<b>29</b>
<b>3.3.2 Descriptif du processus .....</b>	<b>30</b>
<b>3.4 Méthodologie d’analyse de risque basé sur le principe DMAIC .....</b>	<b>31</b>
<b>3.4.1 D pour DEFINE .....</b>	<b>31</b>
<b>3.4.1.1 Les sources de contamination .....</b>	<b>32</b>
<b>3.4.1.2 Les vecteurs et les différentes catégories de risque de contamination .....</b>	<b>36</b>
<b>3.4.2 M pour MEASURE .....</b>	<b>37</b>
<b>3.4.3 A pour ANALYSE .....</b>	<b>38</b>
<b>3.4.4 I pour IMPROVE .....</b>	<b>39</b>
<b>3.4.5 C pour CONTROL .....</b>	<b>41</b>
<b>3.4.6 Communication des risques .....</b>	<b>41</b>
<b>3.5 Conclusion .....</b>	<b>42</b>
<b>Acronymes .....</b>	<b>43</b>



## Présentation du GIC A3P Réglementaire

Le **Groupe d'Intérêt Commun (GIC)** a pour but de réunir des industriels fabricants et des fournisseurs afin de partager, faire progresser les pratiques et répondre aux questionnements.

En s'appuyant sur l'expertise des membres de l'association sur les textes réglementaires et pour répondre à une demande de ses adhérents, A3P a créé un Groupe d'Intérêt Commun (GIC) Réglementaire en janvier 2015.

Les membres permanents de ce GIC sont **Vincent Griffoul (Debiopharm), Anne Rigoulot (Sanofi Pasteur), Jonnathan Tafforin (Recipharm), Vincent Vandamme (GSK)**, qui ont pour rôle de conduire et animer les différents sous-groupes.

Ce GIC A3P Réglementaire a deux axes de travail :

- un axe Proactif → **La revue des textes réglementaires en consultation publique pour soumettre des commentaires consolidés aux autorités de santé concernées.**
- un axe Educatif → **Expliquer des textes réglementaires approuvés pour les rendre plus compréhensibles, partager avec les autorités de santé les réflexions et propositions afin de mettre à disposition des professionnels de la santé un guide pratique et explicatif.**

Ce guide est le résultat du sous-groupe de travail Chapitres 3 et 5 répondant à l'axe éducatif dans le sens où il propose une explication des nouvelles versions de ces chapitres et une approche pragmatique de mise en œuvre de certaines parties. Il intègre également le retour de certaines autorités de santé sur des questions précises.

*Avertissement : le contenu de ce document est le résultat du travail concerté des membres du groupe (auteurs et contributeurs) et ne représente pas nécessairement le point de vue des organisations qu'ils représentent et n'a aucune valeur réglementaire. Les propos recueillis auprès des autorités de santé ne les engagent aucunement.*



## Introduction

Les nouvelles versions des Chapitres 3 (Locaux et Equipements) et 5 (Production) des Bonnes Pratiques de Fabrication Européennes (EU-GMP Part. 1 Chap. 3 & 5) ont été approuvées le 13 août 2014 et sont applicables depuis le 1<sup>er</sup> mars 2015.

Les deux exigences majeures intégrées à ces nouvelles versions et développées dans ce document sont :

- **La maîtrise des matières premières par l'intermédiaire de la maîtrise des fournisseurs.**
- **La maîtrise de la contamination croisée par la mise en place d'une analyse des risques de contamination croisée et l'évaluation toxicologique des contaminants.**

Le groupe de travail a, dans un premier temps, analysé les textes listés ci-dessous car ils sont étroitement liés à l'augmentation des niveaux d'exigences sur la maîtrise des matières premières et de la contamination croisée :

- "Revision of EU Guidelines for GMP for Medicinal Products for Human and Veterinary Use – Part. 1, Chap. 3 & 5"
- "EU Guideline 2015/C95/02 – formalised risk assessment for ascertaining the appropriate good manufacturing practice for excipients of medicinal products for human use"
- "EMA/CHMP/CVMP/SWP/169430/2012 Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities"
- "IPEC EUROPE HOW-TO DOCUMENT, Guidelines of 19 March 2015 on the formalised risk assessment for ascertaining the appropriate good manufacturing practice for excipients of medicinal products for human use (OJ 2015/C95/02)"

Les incompréhensions et les questions ont été synthétisées et des propositions de réponse ou de mise en œuvre ont été préparées puis partagées avec des autorités de santé ou organisations.

Une première rencontre a eu lieu en novembre 2015 avec l'IPEC Europe afin de partager avec eux sur l'évaluation du risque pour les excipients. L'IPEC ayant à disposition une ébauche de guide bien abouti, le groupe de travail a commenté cette ébauche avant sa parution.

Ensuite, nous avons rencontré 3 autorités de santé:

- MHRA lors de congrès organisé par IPEC (International Pharmaceutical Excipient Council) update on regulatory and application developments, 20 & 21 septembre 2016
- Swissmedic lors du forum A3P Suisse en septembre 2016 EU-GMP Part.1 Chapter 3 & 5: perspective of change, how to manage the implementation to prevent cross contamination?
- AFMPS : réunion spécifique entre les membres du GIC et des représentants de l'agence en octobre 2016.

Enfin, ce guide contient également une analyse du document publié par l'EMA en janvier 2017 : "EMA/CHMP/CVMP/SWP/169430/2012 Questions and answers on implementation of risk based prevention of cross contamination in production and "Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities" (Questions / Réponses sur la prévention des risques de contamination croisée et la définition des limites pour l'identification du risque qui était en consultation publique jusqu'au 30 avril 2017).

**Le document est donc structuré en 3 parties principales :**

1. Présentation des différences entre l'ancienne version et la nouvelle version des Chapitres 3 & 5 avec un résumé des principales différences.
2. Focus sur le Chapitre 5 et la maîtrise des matières premières, des fournisseurs et de la chaîne d'approvisionnement.
3. Focus sur les Chapitres 3 & 5 et la maîtrise de la contamination croisée incluant une analyse du document "Questions/réponses" de l'EMA en cours de consultation et une approche d'analyse de risque.