



Inspectorat de la Direction générale des  
produits de santé  
et des aliments  
2<sup>ième</sup> étage, 11, avenue Holland  
Holland Cross, tour A  
Localisateur d'adresse #3002C  
Ottawa (Ontario)  
K1A 0K9

Le 15 octobre 2001

01-113030-842

Aux : Associations

**Sujet: *Lignes directrices sur la libération en fonction de paramètres - Pharmaceutical Inspection Co-Operation Scheme (PIC/S)***

Le document en rubrique a été adopté, suite à une consultation avec l'industrie, lors de la réunion des officiels du PIC/S tenue en mai 2001. Les intervenants canadiens ont été consultés en juin 2000 lors de la publication de l'ébauche numéro 7 de ce 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.

Le document du PIC/S traite de l'élimination de l'épreuve de stérilité et des autres analyses du produit fini reliées à la libéralisation en fonction de paramètres. Présentement, le *Règlement sur les aliments et drogues* permet seulement l'élimination de l'épreuve de stérilité lorsque l'autorisation de libération en fonction de paramètre est utilisée. Donc, les parties de ce document qui traitent de l'élimination des autres types d'analyses du produit fini ne seront pas considérées au Canada, puisque l'analyse d'un médicament dans sa forme posologique définitive selon ses spécifications avant sa mise en vente est toujours une exigence réglementaire.

Puisqu'aucune autre directive canadienne n'est disponible sur ce sujet et que celle-ci est en accord avec les exigences réglementaires exemptant le test de stérilité (C.01.065), l'Inspectorat recommande que cette ligne directrice soit utilisée lorsqu'une autorisation de libération en fonction de paramètres est demandée. Veuillez prendre note que les demandes seront considérées seulement dans les cas où les médicaments sont stérilisés en phase terminale dans leur contenant définitif et suite à la présentation et l'approbation d'une preuve acceptable soumise selon le présent document.

Veillez noter que ce document est entré en vigueur le 1<sup>er</sup> septembre 2001 dans les pays membres du PIC/S. Il peut être consulté sur le site web de l'Inspectorat à [www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/inspectorate](http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/inspectorate). Veillez en outre noter que la version française de ce document est également disponible, la traduction ayant été effectuée par l'Inspectorat. Toute demande de renseignement à propos de ce document peut être soumise à madame France Dansereau, Chef de l'unité de l'inspection au Centre national de coordination, Inspectorat de la Direction générale des produits de santé et des aliments soit par courriel à [france\\_dansereau@hc-sc.gc.ca](mailto:france_dansereau@hc-sc.gc.ca) ou par fax à 613-952-9805.

Veillez agréer, Monsieur (**ou Madame**), l'expression de mes sentiments les meilleurs.

**Original signé par  
Danièle Dionne (pour)**

Jean Lambert  
Directeur général



PHARMACEUTICAL INSPECTION CONVENTION  
PHARMACEUTICAL INSPECTION CO-OPERATION SCHEME

*PI 005-1  
3 août 2001*

## RECOMMANDATION

# LIGNES DIRECTRICES SUR LA LIBÉRATION EN FONCTION DE PARAMÈTRES

© PIC/S Août 2001

Reproduction à des fins commerciales interdite.

Reproduction autorisée pour usage interne à la condition que la source soit mentionnée.

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

Editeur: PIC/S Secretariat  
9 – 11 rue de Varembé  
CH-1211 Geneva 20  
Tel. + 41 22 749 13 24  
Fax + 41 22 740 14 37  
E-mail: [pics@efta.int](mailto:pics@efta.int)  
Web site: <http://www.picscheme.org>

## TABLE DES MATIÈRES

<b>1.</b>	<b>HISTORIQUE DU DOCUMENT.</b>	<b>1</b>
<b>2.</b>	<b>INTRODUCTION GÉNÉRALE</b>	<b>1</b>
<b>3.</b>	<b>BUT</b>	<b>1</b>
<b>4.</b>	<b>PORTÉE</b>	<b>1</b>
<b>5.</b>	<b>DÉFINITIONS / GLOSSAIRE</b>	<b>1</b>
<b>6.</b>	<b>PARTIE I</b>	<b>3</b>
6.1	Introduction	4
6.2	Principes	4
6.3	Critères généraux en vue de l'autorisation par les autorités réglementaires	5
6.4	Mécanisme d'autorisation	6
<b>7.</b>	<b>PARTIE II</b>	<b>6</b>
7.1	Introduction	7
7.2	Principes	7
7.3	Critères généraux en vue de l'autorisation par les autorités réglementaires	7
7.4	Mécanisme d'autorisation	7
<b>8.</b>	<b>HISTORIQUE DE RÉVISIONS.</b>	<b>8</b>

**ANNEXE I**            **Recommandations concernant un système général d'assurance de la stérilité pour les produits stérilisés en phase terminale et dispositions relatives à la libération en fonction de paramètres**

**ANNEXE II**          **Précisions concernant la réduction ou l'élimination d'autres tests sur les produits finis**

## 1. HISTORIQUE DU DOCUMENT

Adoption par le comité du PIC/S	22 mai 2001
Entrée en vigueur	1 septembre 2001

## 2. INTRODUCTION GÉNÉRALE

2.1 La définition de *libération en fonction de paramètres* utilisée dans le présent document 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 des paramètres.

## 3. BUT

3.1 Ce document a pour but de servir de guide lors de la formation des inspecteurs ainsi que lors de la préparation des inspections des locaux où une autorisation de libération en fonction des paramètres a été demandée ou accordée. De plus, ce document offre un cadre de travail aux inspecteurs des BPF et aux évaluateurs pour les autorisations de mise en marché afin qu'ils puissent collaborer en vue d'approuver une demande de libération en fonction des paramètres.

## 4. PORTÉE

4.1 Ce document d'orientation est d'une portée suffisamment large pour englober la réduction ou l'élimination de l'analyse systématique des produits finis. Le but premier,

en ce qui a trait à l'analyse du produit fini, est l'élimination du test de stérilité fait de façon systématique. Le document traite de ce sujet.

- 4.2 Lors de sa publication, ce document reflétait la situation actuelle. Ce document n'est pas destiné à être une barrière à l'innovation technologique ou la quête de l'excellence. Il n'est pas obligatoire pour l'industrie de suivre les recommandations contenues dans ce document. Cependant, l'industrie devrait considérer ce guide comme la norme acceptable.

## 5. DÉFINITIONS / GLOSSAIRE

### **Analyse des modes d'échecs et de leurs répercussions (*Failure Mode Effect Analysis*)**

Analyse du procédé qui permet d'assigner une valeur numérique aux critères suivants sur une échelle, le plus souvent de 1 à 5 ou de 1 à 10 :

- probabilité d'échec d'une étape donnée
- probabilité que cette échec soit détecté avant la libération du produit
- importance des conséquences si le produit est libéré.

Les valeurs numériques sont multipliées. Le résultat est une cote qui indique l'importance à associer à la prévention ou à la maîtrise du mode d'échec. Pour en savoir plus, consultez « Applications of Failure Mode Effect Analysis in the Pharmaceutical Industry » de R.G. Keiffer et A. Borgmann dans *Pharmaceutical Technology Europe*, septembre 1997.

### **Analyse des risques et maîtrise des points critiques (*Hazard Analysis and Critical Control Points*)**

Analyse systématique documentée du procédé qui définit les points de contrôle essentiels à maîtriser et décrit en détail les méthodes de maîtrise selon des tolérances définies. Pour en savoir plus, consultez le guide pratique *HACCP - a Practical Guide, Technical Manual No. 38*, de la Food Research Association, Chipping Campden, Gloucestershire GL55 6LD Angleterre. Tél. : 01 386 8402319.

### **Libération en fonction de paramètres (*Parametric Release*)**

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 relatives à la libération en fonction des paramètres.

### **Réduction des erreurs humaines (*Reduction of Human Error*)**

Analyse du procédé orientée vers les opérateurs, tenant compte de la faillibilité humaine et offrant des moyens pour réduire au minimum les conséquences des erreurs humaines. L'analyse doit également porter sur les procédés automatisés ainsi que sur la création et l'utilisation de logiciels, entre autres.

### **Système d'assurance de la stérilité (*Sterility Assurance System*)**

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.

Prévention de mélange entre produits stérilisés et produits non stérilisés;

- (d) maintien de l'intégrité des produits;
- (e) procédé de stérilisation;
- (f) la totalité du système qualité qui inclus 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.

### **Charge microbienne (*Bioburden*)**

Niveau total de contamination biologique.

### **Numération préalable à la stérilisation (*Presterylization Count*)**

Estimation, faite au moyen d'une méthode de détermination validée, du nombre de micro-organismes présents juste avant la stérilisation.

## **Revalidation (*Revalidation*)**

Reprise des étapes de la validation initiale ou du procédé de contrôle des changements subséquents dans lequel les combinaisons spécifiques d'équipement, de cycle de stérilisation et de configuration de la charge sont évaluées. Cette évaluation permet de prouver la conformité aux mêmes critères que ceux qui ont été utilisés dans le protocole initial de validation ou dans le protocole de contrôle des changements subséquents.

## **6. PARTIE I**

### **Élimination de l'analyse systématique de la stérilité pour la libération en fonction de paramètres**

#### **6.1 Introduction**

6.1.1 La présente section porte uniquement sur l'aspect de la libération en fonction des 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 le système d'assurance de la stérilité est robuste et adéquat. L'Annexe I fournit des recommandations générales au sujet d'un système d'assurance de la stérilité pour les produits stérilisés en phase terminale. Elle présente également des lignes d'orientation précises concernant l'admissibilité d'un procédé à une libération en fonction des paramètres. Le procédé de fabrication de tous les produits stériles doit comprendre un système adéquat d'assurance de la stérilité. Dans les cas où le système est robuste et adéquat, la libération en fonction des paramètres peut être autorisée.

6.1.2 Il est généralement reconnu qu'un test de stérilité permet uniquement de détecter une défaillance généralisée du système d'assurance de la stérilité qui pourrait être détectée avec plus de fiabilité par d'autres moyens. On peut aussi considérer que le test de stérilité offre la dernière possibilité de détecter un échec. La décision d'éliminer ce test doit être prise à la lumière de tous les avantages et inconvénients.

6.1.3 L'élimination du test de stérilité systématique peut être acceptable dans le cadre de l'application des progrès technologiques et de l'engagement à assurer un système de la qualité rigoureux. Cet aspect de la libération en fonction des paramètres peut s'appliquer si les données montrant que le lot 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 et si les principes suivants ont été respectés.

## 6.2 Principes

- 6.2.1 À l'heure actuelle, l'élimination de l'analyse systématique de la stérilité peut être approuvée uniquement pour les produits stérilisés en phase terminale dans leur emballage final.
- 6.2.2 Les méthodes de stérilisation de la pharmacopée européenne ou d'une autre pharmacopée pertinente qui font appel à la vapeur, à la chaleur sèche ou aux rayonnements ionisants peuvent être envisagées.
- 6.2.3 Une fois la libération en fonction des paramètres approuvée, les décisions concernant la libération ou le rejet d'un lot de fabrication doivent être prises conformément aux spécifications approuvées. Un lot qui ne rencontre pas les spécifications relatives à la libération en fonction des paramètres ne pourra être libéré même si un test de stérilité est satisfaisant.
- 6.2.4 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.
- 6.2.5 Ce document porte uniquement sur les aspects dont les inspecteurs des BPF doivent tenir compte. Les caractéristiques qui relèvent clairement des évaluateurs touchent les aspects suivants du produit et de la conception du procédé et leur validation initiale.
- (a) L'assurance de l'intégrité du produit dans toutes les conditions applicables.
  - (b) La capacité de l'agent stérilisant de pénétrer dans toutes les parties appropriées du produit.
  - (c) Le choix d'un procédé de stérilisation approprié.
  - (d) La conformité aux limites microbiologiques.
- 6.2.6 Ces facteurs doivent également être examinés sur place par les inspecteurs des BPF.
- 6.2.7 Il est peu vraisemblable qu'un produit tout à fait nouveau soit sélectionné pour une libération en fonction des 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.

### **6.3 Critères généraux en vue de l'autorisation par les autorités réglementaires.**

- 6.3.1 L'élimination éclairée de l'analyse systématique de la stérilité dans le cadre du système de qualité d'une entreprise dépendra de l'engagement de celle-ci à vouloir se conformer très étroitement aux BPF. Cette question devrait non pas être restreinte au système d'assurance de la stérilité, mais relever des politiques générales. L'évaluation de la conformité passée et actuelle de l'entreprise aux BPF constituerait l'un des premiers critères évalué par l'Inspectorat. Pour que la libération en fonction des paramètres soit approuvée dans une entreprise, les résultats de cette évaluation doivent être bons ou excellents. Si le jugement relatif à la conformité aux BPF n'est pas clair, la décision doit être prise par plus d'un inspecteur.
- 6.3.2 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.
- 6.3.3 Le système d'assurance de la stérilité doit être évalué au moyen d'une inspection et d'un examen des documents. Il doit se révéler robuste et adéquat (voir Annexe I).

### **6.4 Mécanisme d'autorisation**

- 6.4.1 Une demande en vue de modifier une autorisation de mise en marché ou un groupe d'autorisations similaires doit être évaluée tel que convenu entre évaluateurs et inspecteurs.
- 6.4.2 Les inspecteurs qui s'occupent de l'évaluation et de l'inspection doivent avoir reçu une formation spécifique concernant l'inspection et l'évaluation des systèmes d'assurance de la stérilité. Il peut être judicieux d'inclure un évaluateur ayant les compétences appropriées dans l'équipe d'inspection.
- 6.4.3 Si l'inspecteur juge que l'évaluation est satisfaisante, l'Inspectorat peut recommander l'élimination de l'évaluation de la stérilité pour un produit ou un groupe de produits similaires.
- 6.4.4 Avec l'approbation de l'Inspectorat et une évaluation satisfaisante des évaluateurs, l'entreprise peut se voir accorder une licence modifiée lui permettant d'éliminer l'analyse de la stérilité.
- 6.4.5 Si l'évaluateur ou l'Inspectorat estime que l'élimination de l'analyse de la stérilité n'est plus souhaitable, l'une ou l'autre partie doit disposer d'un mécanisme de retrait de

l'approbation. Ce changement d'avis peut être consécutif à une inspection ou à l'acquisition d'autres éléments d'information.

## **7. PARTIE II**

Réduction ou élimination d'autres analyses du produit fini pour la libération en fonction de paramètres

### **7.1 Introduction**

7.1.1 Cette section porte sur la libération en fonction de paramètres qui a trait à l'élimination de tests autres que ceux qui concernent l'analyse systématique de la stérilité, vue à la Partie I.

7.1.2 Les résultats d'un ensemble complet de tests et de contrôles en cours de fabrication peuvent suffire à justifier la libération d'un lot et fournir une meilleure assurance que le produit fini est conforme à certains critères de la spécification sans qu'il soit nécessaire de répéter des tests sur un échantillon du produit fini. Citons, entre autres méthodes utilisées au cours de la fabrication de comprimés, l'évaluation de l'uniformité de la masse, de la dureté, de la friabilité et de la désintégration. Autres exemples : recours à des méthodes d'analyse relevant de la chimie analytique, telles que la spectrométrie en proche infrarouge et la spectroscopie de Raman, qui peuvent surveiller en ligne la taille des particules, le contenu en ingrédient actif, l'homogénéité, la teneur en eau ou l'épaisseur d'un film.

### **7.2 Principes**

7.2.1 L'autorisation de réduction ou d'élimination de l'évaluation d'un produit fini doit être accordée, refusée ou retirée conjointement par les responsables de l'évaluation des produits et par les inspecteurs des BPF.

7.2.2 Ce document porte uniquement sur les aspects examinés par les inspecteurs des BPF. Tout autre critère défini dans la licence du produit avant l'application de la libération en fonction des paramètres devra faire l'objet d'un examen particulier par les évaluateurs.

### **7.3 Critères généraux en vue de l'autorisation par les autorités réglementaires.**

7.3.1 L'application éclairée d'une réduction de la fréquence des tests ou de l'élimination de certains tests particuliers dépendra de l'engagement de la direction de l'entreprise à se conformer très étroitement aux BPF.

7.3.2 L'évaluation de la conformité passée et actuelle aux BPF constituerait l'une des premières étapes menées par les autorités réglementaires.

#### 7.4 Mécanisme d'autorisation

7.4.1 Une demande en vue de modifier une autorisation de mise en marché ou un groupe d'autorisations similaires doit être évaluée tel que convenu entre évaluateurs et inspecteurs.

7.4.2 Si l'inspecteur juge que l'évaluation est satisfaisante, l'acceptation de la demande pour un produit ou un groupe de produits similaires sera recommandée. L'approbation peut être conditionnelle à l'instauration d'une période au cours de laquelle la fréquence des tests sera réduite. Même lorsque la libération en fonction des paramètres est en vigueur, il pourra être nécessaire d'effectuer des analyses à l'occasion.

7.4.3 Avec l'approbation des autorités réglementaires et une évaluation satisfaisante, l'entreprise peut se voir accorder une licence modifiée lui permettant de réduire ou d'éliminer certains tests pour la libération en fonction des paramètres.

7.4.4 Si l'évaluateur ou les autorités réglementaires estiment que l'élimination de l'analyse de la stérilité n'est plus souhaitable, l'une ou l'autre partie doit disposer d'un mécanisme de retrait de l'approbation. Ce changement d'avis peut être consécutif à une inspection ou à l'acquisition d'autres éléments d'information.

## 8. HISTORIQUE DE RÉVISION

Date	Version n°	Motifs de révision

## **RECOMMANDATIONS CONCERNANT UN SYSTÈME GÉNÉRAL D'ASSURANCE DE LA STÉRILITÉ POUR LES PRODUITS STÉRILISÉS EN PHASE TERMINALE ET DISPOSITIONS RELATIVES À LA LIBÉRATION EN FONCTION DE PARAMÈTRES**

### **1. INTRODUCTION**

- 1.1 La présente annexe établit les fondements pour l'inspection sur place d'un système d'assurance de la stérilité et fournit une liste des documents à examiner. Cette annexe doit être considérée comme une explication détaillée de certains aspects, plutôt qu'un ajout aux BPF publiées. Par conséquent, les manufacturiers de produits stériles doivent respecter les principes décrits ici, que leur demande de libération en fonction de paramètres ait été acceptée ou non.
- 1.2 Certains points débordent dans le domaine d'investigation initialement sous la responsabilité de l'évaluateur de la licence du produit. Ce débordement est nécessaire et permet de confirmer que le produit est toujours conforme aux exigences et qu'il a été réévalué sur place, dans le contexte des activités de fabrication, et qu'il peut subir des changements permis par la licence.
- 1.3 L'examen du système d'assurance de la stérilité vise à déterminer s'il est robuste et adéquat. Autrement dit, il faut savoir si le système peut permettre d'assurer la stérilité du produit sans qu'il soit nécessaire d'effectuer le test de stérilité, tout en pouvant subir les variations auxquelles il est raisonnable de s'attendre.

### **2. CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES**

- 2.1 Le système d'assurance de la stérilité doit être clairement décrit et les inspecteurs doivent avoir accès à ce document. Celui-ci devrait idéalement comprendre une description détaillée de chaque élément du système, ou y faire référence, ainsi qu'une analyse formelle des risques, des modes d'échecs potentiels, des procédures et de la possibilité d'erreurs humaines. Une fois ces risques identifiés, le document doit aussi décrire comment les caractéristiques du système, les procédures à suivre et la formation du personnel réduisent ces risques à des niveaux acceptables. De plus, il faut fournir l'assurance que tous les modes d'échecs critiques qui surviennent sont systématiquement détectés.

- 2.2 L'analyse des risques et la maîtrise des points critiques, l'analyse des modes de d'échecs et de leurs répercussions et la réduction de l'erreur humaine permettent de répondre aux exigences décrites au point 2.1. (Voir Définitions / Glossaire)

### **3. PERSONNEL**

- 3.1 Un ingénieur en assurance de la stérilité qui connaît bien, s'il y a lieu, les systèmes automatisés et un microbiologiste doivent normalement être présents sur les lieux de production et de stérilisation. En étant en permanence sur les lieux, ils se familiarisent avec le fonctionnement quotidien de l'usine, ils peuvent assurer une supervision informelle des procédés et ils sont immédiatement disponibles. Des spécialistes de l'extérieur n'offriraient pas ces avantages. L'ingénieur et le microbiologiste doivent détenir des diplômes reconnus en ingénierie et en microbiologie, respectivement, et posséder au moins deux années d'expérience avec ce type de système d'assurance de la stérilité. Un diplôme en pharmacie peut convenir s'il comprend une spécialisation en microbiologie. On reconnaîtra uniquement au cas par cas une expérience valable pour compenser l'absence de diplômes. Dans ces cas précis, les personnes devront avoir suffisamment d'ancienneté et d'autorité pour veiller à faire respecter les exigences liées à l'assurance de la stérilité. Dans certaines situations, la présence d'un seul des deux spécialistes pourra suffire, à la condition que l'autre puisse être joint facilement.
- 3.2 Tous les membres du personnel concernés de près ou de loin par l'assurance de la stérilité doivent bien comprendre leur rôle dans le système. À cette fin, ils doivent avoir reçu une formation de base et des formations d'appoint attestées, et leurs acquis doivent avoir été évalués.
- 3.3 Les effectifs doivent être suffisants pour que les tâches normalement effectuées par les employés absents (congé, vacances ou maladie) soient accomplies sans qu'il soit nécessaire d'imposer systématiquement des heures supplémentaires au reste du personnel.

### **4. CONTRÔLE DU PRODUIT**

- 4.1 La conception et la validation initiale du procédé de fabrication doivent garantir que l'intégrité du produit sera maintenue dans toutes les conditions applicables.
- 4.2 L'examen des méthodes systématiques d'analyse de l'intégrité du produit en cours de procédé et après fabrication ainsi que les résultats doivent démontrer que tout produit qui pourrait être contaminé par des micro-organismes ne sera pas mis en circulation.

L'un des avantages que présentait la réalisation des tests de stérilité était que la manipulation du produit dans le cadre de ces tests pouvait mettre au jour des défauts d'intégrité ou autre que les autres tests ne permettaient pas de détecter. S'il est prouvé que des défauts peuvent avoir été détectés de cette manière, il faut prévoir d'autres tests de rechange qui devront être fonctionnels pour que la libération en fonction des paramètres soit approuvée.

- 4.3 En vertu du système de contrôle des changements, l'ingénieur de l'assurance de la stérilité et le microbiologiste doivent examiner tout changement apporté au procédé; des changements mineurs, non détectables par les autres spécialistes, peuvent avoir des répercussions sur le système d'assurance de la stérilité.

## 5. CONTRÔLE DE LA CHARGE MICROBIENNE AVANT LA STÉRILISATION

- 5.1 Le contrôle de la charge microbienne avant la stérilisation fait partie de la plupart des systèmes d'assurance de la stérilité. Pour être admissible à une libération en fonction de paramètres, le procédé doit comporter un système de contrôle de la charge microbienne intégré à la chaîne de production. Ce système permet de procéder à la numération préalable à la stérilisation (voir Définitions / Glossaire). Si les antécédents de la numération de chaque lot avant stérilisation et la rigueur du système de contrôle de la charge microbienne sont satisfaisants, il sera alors possible de réduire la fréquence des numérations préalables à la stérilisation.

Il faut évaluer toutes les parties applicables de l'Annexe 1 intitulée *Fabrication de produits médicaux stériles*, pour s'assurer de leur conformité.

- 5.2 Le contrôle de l'environnement et la surveillance connexe jouent un rôle relativement mineur dans le contrôle de la charge microbienne du produit. Par conséquent, il faut surtout se concentrer sur les détails associés à la détermination et au contrôle de la charge microbienne avant stérilisation.
- 5.3 L'échantillonnage des unités remplies pour la détermination de la charge microbienne avant stérilisation doit être fait selon la pire éventualité ou être représentatif du lot. Voici les éléments à prendre en compte :
- (a) les conditions d'entreposage avant le test,
  - (b) le moment du test par rapport au début de la stérilisation,
  - (c) la pertinence de la méthode d'analyse, qui doit comprendre des tests de détection de micro-organismes résistants à l'agent stérilisant, doit être évaluée.

- 5.4 La validation des tests, l'interprétation des résultats et les critères de libération du lot basés sur des résultats satisfaisants doivent également être examinés.
- 5.5 À l'égard des méthodes d'évaluation de la charge microbienne, l'entreprise doit prouver qu'elle a évalué les avantages que la nouvelle technologie peut offrir, en particulier pour la détection des types de micro-organismes susceptibles d'être résistants au procédé de stérilisation.
- 5.6 Dans le cas des produits aqueux ou par ailleurs instables du point de vue microbiologique, il faut connaître le temps écoulé entre la dissolution des produits chimiques de départ, la filtration du produit et sa stérilisation. Ce délai doit être réduit au minimum pour éviter la propagation de pyrogènes, s'il y a lieu, et de la charge microbienne.
- 5.7 L'état microbiologique du contenant et de son dispositif de fermeture doit être vérifié et respecter des limites fondées sur des critères microbiologiques rigoureux.
- 5.8 La surveillance de l'état microbiologique des parties en contact avec les liquides du système de remplissage doit porter sur les éléments suivants :
- (a) gaz
  - (b) solvants
  - (c) lubrifiants
  - (d) détails de la tuyauterie
  - (e) raccords sanitaires
  - (f) soudures
  - (g) structure interne des valves, des turbines, etc.
- 5.9 Les éléments suivants doivent être soigneusement examinés, car ils sont souvent en cause lorsque la charge microbienne devient incontrôlable :
- (a) conception
  - (b) nettoyage
  - (c) hygiène
  - (d) surveillance microbiologique
  - (e) programme d'entretien préventif
  - (f) réparations

- (g) contrôle et validation des changements
- (h) erreur humaine ou non-respect de la procédure.

5.10 En ce qui a trait à la filtration du produit, il faut examiner les éléments suivants :

- (a) la qualité du filtre;
- (b) l'effet du produit sur le filtre;
- (c) son état microbiologique initial;
- (d) la durée d'utilisation;
- (e) s'il a été lavé, stérilisé et réutilisé (la « validation » du lavage et la prévention de l'apparition et de la propagation des pyrogènes doivent être examinées en détail);
- (f) la méthode de vérification de l'intégrité en ligne et hors ligne;
- (g) l'entreposage entre la vérification de l'intégrité et l'étape suivante;
- (h) l'étape du procédé au cours de laquelle l'intégrité est vérifiée;
- (i) les décisions prises si les résultats des tests sont insatisfaisants;
- (j) l'état microbiologique de l'équipement servant à la vérification, en particulier les surfaces en contact avec le produit du côté propre;
- (k) la surveillance microbiologique du produit liquide après le passage à travers le filtre;
- (l) la méthode d'échantillonnage et de conservation.

5.11 La pertinence à l'égard du système d'assurance de la stérilité du contrôle environnemental dans la zone de remplissage et les détails du contrôle microbien aux étapes préalables à la filtration doivent être évalués et inspectés en conséquence. L'inspection devant être faite dans ces zones doit porter sur le contrôle des pyrogènes et les aspects généraux des BPF.

5.12 Advenant une charge microbienne avant la stérilisation, en particulier par un micro-organisme résistant à l'agent stérilisant, on peut trouver des indices de la cause première de la contamination dans des situations similaires en zones périphériques.

5.13 Il faut fournir des preuves à l'appui d'un certain degré de surveillance et, si possible, de contrôle en amont dans la chaîne de production. Cette surveillance devant remonter aux produits chimiques de départ doit porter particulièrement sur la présence de micro-organismes qui pourraient être résistants à l'agent stérilisant. Par exemple, si un produit chimique est contaminé par des spores bactériennes thermorésistantes,

la zone de mélange sera à son tour contaminée et, en peu de temps, la contamination croisée ou la défaillance de l'un des systèmes de contrôle entraînera la contamination du produit et mettra à l'épreuve le procédé de stérilisation.

- 5.14 La manière dont les limites de surveillance sont établies et appliquées ainsi que le besoin d'effectuer des analyses des tendances doivent être bien justifiés.

## 6. STÉRILISATION

- 6.1 Seuls les procédés de stérilisation en phase terminale comportant de bonnes marges de sécurité seront admissibles à une libération en fonction des paramètres. Si on ne recourt pas aux cycles de référence des pharmacopées pour les procédés à la chaleur humide, chaque unité de produit doit recevoir un  $F_0$  minimal de 8 avec un niveau d'assurance de stérilité (NAS) de  $10^{-6}$  ou mieux.
- 6.2 Le procédé de stérilisation doit être adéquatement validé au départ et la revalidation (voir Définitions / Glossaire) doit être faite au moins une fois par année; toutes les combinaisons doivent être revalidées dans les deux ans. Les données doivent montrer que chaque unité fait l'objet d'un procédé minimal précis et que le NAS est uniforme dans toute la charge stérilisée.
- 6.3 La surveillance systématique du stérilisateur doit montrer que les conditions validées nécessaires à la réalisation du procédé et à l'obtention du NAS sont respectées à chaque cycle.
- 6.4 L'analyse détaillée du système qui permet de mettre au jour tous les modes d'échecs décrits dans les Considérations générales ci-dessus est particulièrement pertinente dans le cas des stérilisateurs. Il faut bien connaître chaque étape des cycles souvent complexes, ainsi que les problèmes qui peuvent survenir à chaque étape ainsi que les conséquences de ces écarts. Les mesures à prendre pour détecter ces écarts, ou mieux, les éliminer, doivent être disponibles pour une inspection.
- 6.5 Les charges utilisées pour la validation doivent être définies avec précision, c.-à-d. la position du produit dans le chariot et la position de ce dernier dans le stérilisateur. Les charges utilisées pour la validation doivent également être représentatives des charges habituelles.
- 6.6 Les études de validation doivent montrer que l'agent stérilisant est homogène ou se répartit d'une manière prévisible à l'intérieur de l'appareil.

- 6.7 La pénétration de l'agent stérilisant dans toutes les parties importantes du produit doit être démontrée directement, c.-à-d. température pour la stérilisation par la chaleur et rayonnement pour l'irradiation.
- 6.8 En l'absence de solution de rechange, par exemple, dans la stérilisation par la chaleur des produits qui comportent des micro-environnements, les indicateurs biologiques constitueront alors la seule source d'information confirmant l'assurance de la stérilité.
- 6.9 Les directives appropriées relatives à la validation du stérilisateur doivent avoir été consultées et les détails de la validation doivent être adéquatement justifiés. Pour l'irradiation, la norme EN 552:1994 portant sur la validation de la stérilisation systématique d'instruments médicaux par irradiation pourrait s'appliquer.
- 6.10 Les tolérances utilisées pour l'acceptation des cycles systématiques doivent être établies d'après les données générées au cours de la validation initiale et être justifiées par des documents à l'appui.
- 6.11 Dans un procédé de stérilisation par la chaleur, la phase de refroidissement ne doit donner lieu à aucune possibilité de recontamination du produit, c.-à-d. le milieu de refroidissement doit être stérile. Dans le cas d'une autoclave, l'eau de refroidissement doit avoir été stérilisée et ne doit pas avoir été exposée à une source de contamination par la suite, avant d'entrer en contact avec le produit. Le test de l'eau ne doit révéler aucune prolifération bactérienne. La libération en fonction des paramètres de l'eau de refroidissement stérilisée est acceptable s'il est garanti que l'équipement en contact avec l'eau est également stérilisé et que son intégrité est maintenue.
- 6.12 Voici quelques-uns des principes relatifs à la validation du stérilisateur qui doivent être examinés au cours de l'inspection :
- (a) Le stérilisateur doit être exactement dans le même état mécanique, électrique et logiciel qu'il était pendant la validation *ou* au dernier protocole de contrôle des changements.
- Ainsi, il faut porter attention aux dessins et aux spécifications qui décrivent cet état et le système de contrôle des changements.
  - Le contrôle prévu des changements doit être approuvé à la fois par le technicien d'assurance de la stérilité et le microbiologiste.
  - Les réparations non prévues doivent également être examinées et approuvées selon les mêmes critères, avant leur réalisation. Elles doivent ensuite être vérifiées dans un délai suffisamment court après leur réalisation pour éviter tout risque de libération d'un produit contaminé.

- Il faut examiner soigneusement les cas où il y a eu des remplacements par des pièces apparemment identiques qui n'exigeaient pas de test de confirmation et s'assurer que les pièces étaient effectivement identiques.
- (b) Les programmes d'entretien préventif systématique doivent être documentés et effectués aux dates prévues.
- (c) Chaque jour, avant de procéder à la stérilisation du produit, il faut que les vérifications effectuées au démarrage du stérilisateur soient confirmées et que les résultats soient satisfaisants.
- (d) Aussi, à chaque étape, les paramètres doivent rencontrer ceux établis à l'étape de validation. Par exemple, comme la pression et le volume de la vapeur disponible peuvent avoir un effet sur le temps de chauffage, il faut toujours contrôler ces paramètres.
- (c) Les appareils utilisés systématiquement doivent suffire pour confirmer la réalisation du cycle validé. Ils doivent être indépendants des appareils du système de contrôle.
- (d) Les capteurs utilisés systématiquement doivent couvrir la totalité de l'enceinte ou du produit, être dans la même position que pour la validation et être étalonnés.
- (e) L'exactitude des étalons servant à la calibration des instruments de mesure utilisés dans le procédé doit être décrite et la calibration doit être faite selon les normes nationales.

## **7. SÉGRÉGATION DU PRODUIT NON STÉRILE ET DU PRODUIT STÉRILE**

- 7.1 Une défaillance importante du système d'assurance de la stérilité qui peut être détectée par le test de stérilité peut être due à un problème survenu soit lorsque le produit se trouve dans la zone de conditionnement final ou, dans les cas de stérilisation à contrat, lorsque le produit est envoyé au client ou à l'entrepôt des produits finis sans avoir été stérilisé. Par conséquent, le produit qui n'a pas été stérilisé doit absolument être séparé des autres unités de produits qui sortent du stérilisateur à destination de l'étape suivante.
- 7.2 Pour éviter la mise en présence des produits stérilisés et non stérilisés, il faut instaurer un système qui évite toute possibilité que le produit parvienne à l'étape suivant la stérilisation sans avoir été stérilisé et sans qu'il y ait confirmation que le produit a

effectivement été exposé à un cycle valide. Les dispositions suivantes permettant d'éviter ce problème doivent être inspectées :

- (a) Il faut utiliser des barrières physiques assurant l'entrée du produit dans le stérilisateur. Il peut s'agir de dispositifs assez complexes, par exemple, clôtures en métal, porte ou grille à sens unique, barrières pivotantes, rail suspendu avec points de contrôle et poteaux judicieusement positionnés pour éviter le renversement des chariots aux carrefours. Ces barrières visent à éviter qu'un produit non stérile s'insère dans la chaîne de produits stériles. De telles barrières sont particulièrement utiles avec les stérilisateurs à double porte. Cependant, des barrières pivotantes bien conçues ou tout autre mécanisme bien pensé peuvent rendre sécuritaire l'utilisation d'un stérilisateur à une seule porte.
- (b) Des systèmes électroniques bien conçus et validés peuvent remplacer les barrières physiques. De tels systèmes doivent être considérés comme un point critique selon les BPF et exigent un second système indépendant permettant de confirmer le bon fonctionnement du premier système.
- (c) Qu'ils soient électroniques ou physiques, les systèmes doivent être assortis de procédures détaillées d'intervention en cas de déviations, même les plus mineures. Chaque mode d'échec doit avoir une méthode claire qui permet d'assurer l'intégrité du produit déjà présent dans le système et qui définit toutes les mesures à prendre pour corriger le problème.
- (d) La principale chaîne de production peut être contrôlée par ces moyens, mais certaines unités peuvent échapper à ce contrôle. Les cas les plus évidents sont les échantillons, tels que ceux destinés à l'analyse de la charge microbienne avant stérilisation ou à la mise en marché, qui peuvent être replacés par inadvertance dans le lot de fabrication. Un suivi et un bilan comparatif rigoureux s'imposent pour tous les échantillons retirés du lot. La reprise (rework) peut aussi présenter un risque. L'analyse de modes d'échecs et de leurs répercussion effectuée par l'entreprise doit bien tenir compte de ces problèmes.
- (e) Dans l'évaluation de ces systèmes, il faut aussi garder à l'esprit qu'il peut y avoir des tentatives délibérées de les contourner et que celles-ci ne peuvent être anticipées et neutralisées. L'entreprise doit, ici aussi, prendre en considération le facteur humain et pouvoir montrer qu'elle a tenu compte des risques d'erreur humaine et que l'ensemble du système permet d'éliminer ou de neutraliser autant que possible toute tentative de contourner un système de

contrôle, par exemple, qui serait favorisée par la présence d'une voie plus facile.

- (f) À la fin du cycle de stérilisation, les vérifications effectuées par l'opérateur avant qu'il sorte la charge du stérilisateur doivent être aussi complètes que possible pour garantir que le procédé validé a bel et bien eu lieu. Il faut également définir clairement les mesures à prendre si le cycle ne s'effectue pas comme prévu : par exemple, restériliser (si ce procédé a été validé) ou placer le produit en quarantaine sans sortir la charge du stérilisateur pour la mettre du côté stérile.

## **8. ACCEPTATION DES RÉSULTATS DE L'ASSURANCE DE LA STÉRILITÉ**

8.1 Les éléments suivants de l'assurance de la stérilité doivent être confirmés au niveau décisionnel approprié avant que la libération de chaque lot de produit puisse être recommandée.

- (a) Détails sur l'intégrité du produit et la conformité aux spécifications.
- (b) Tous les critères microbiologiques préalables à la stérilisation sont rencontrés. Ces critères doivent comprendre la charge microbienne avant stérilisation qui doit être à l'intérieur des limites prévues, sans signe de tendance contraire, ni lot hors norme. Tous les autres indicateurs microbiologiques doivent montrer que le procédé est conforme. (Voir aussi 5.1)
- (c) S'il y a lieu, les données sur le test d'intégrité des filtres.
- (d) Le stérilisateur utilisé a été soumis à toutes les étapes du programme d'entretien et de vérifications systématiques.
- (e) Toutes les réparations ou modifications non prévues ont été examinées et approuvées par l'ingénieur et le microbiologiste responsables de l'assurance de la stérilité.
- (f) Tout l'équipement était calibré correctement.
- (g) Le stérilisateur était d'une puissance et d'une capacité suffisantes pour la quantité de produit traitée.
- (h) Le bilan comparatif a été effectué entre le nombre d'unités du produit fabriqué, le nombre d'unités du produit à stériliser, le nombre d'unités du produit placées dans le stérilisateur et retirées de la zone stérile de l'appareil, le nombre d'unités du produit présentées aux étapes suivantes et le nombre d'unités du produit devant être mises en circulation.

- 8.2 Les registres de stérilisation doivent avoir été examinés et produits par le personnel de production (voir 7.2.f).
- 8.3 La façon d'étiqueter les charges de stérilisateur devrait être supportée par des documents démontrant clairement que chaque chariot a été exposé à l'agent stérilisant. (par exemple, un ruban adhésif pour autoclave indiquant qu'il a été exposé à la chaleur).
- 8.4 L'élimination de l'analyse systématique de la stérilité peut être autorisée si l'entreprise utilise des dispositifs plus perfectionnés de surveillance des procédés, tels que des indicateurs thermochimiques qui se dégradent d'une manière qui montre qu'ils ont été exposés au procédé complet. Dans ce cas, il faut tenir les registres montrant clairement que ces indicateurs correspondent bien à un chariot ou à tout autre dispositif contenant un groupe donné de produits à stériliser.
- 8.5 Il faut confirmer que le cycle de stérilisation auquel le produit doit être soumis a commencé dans l'intervalle de temps prédéterminé en fonction de la charge microbienne, par exemple de la filtration au moment de la stérilisation.
- 8.6 Les registres du cycle de stérilisation doivent être conformes aux spécifications, ce qui est habituellement confirmé par l'AQ et s'ajoute aux exigences de libération mentionnées en 8.2.
- 8.7 Dans le cas d'un cycle atypique, l'ingénieur en assurance de la stérilité et le microbiologiste doivent approuver la recommandation de libération. La libération d'un tel produit ne pourra être recommandée que si les paramètres du cycle se situent dans les limites de tolérance acceptées en cours de validation, conformément aux procédures écrites. Dans ce cas, la personne qualifiée peut annuler une décision de libération, mais ne peut pas annuler la décision de rejeter un produit.
- 8.8 Lorsque la libération met en jeu des systèmes informatiques, il faut tenir compte de tous les aspects pertinents de l'annexe 11 du guide des BPF de la CE et des bonnes pratiques en vigueur.

## **9. INSPECTION DANS LES CAS OÙ L'ÉLIMINATION DE L'ANALYSE SYSTÉMATIQUE DE LA STÉRILITÉ EST DÉJÀ AUTORISÉE**

- 9.1 En plus de confirmer la poursuite des opérations du système approuvé, l'inspecteur doit porter une attention particulière à la manière dont l'entreprise réagit en situation hors norme ou atypique. Il est reconnu que le désir de conserver les avantages qu'offre

l'élimination de l'analyse systématique de la stérilité peut exercer une certaine pression sur les personnes chargées de déterminer l'importance des situations atypiques. L'évaluation des écarts par rapport au procédé ou au produit doit reposer sur des faits et sur des décisions objectives bien fondées. Cette évaluation doit être documentée.

- 9.2 Il peut également être indiqué d'examiner la rigueur avec laquelle l'entreprise effectue son programme d'auto-inspection, les compétences des vérificateurs et la portée des auto-inspections en ce qui a trait à tous les aspects de l'assurance de la stérilité.
-

## **PRÉCISIONS CONCERNANT LA RÉDUCTION OU L'ÉLIMINATION D'AUTRES TESTS SUR LES PRODUITS FINIS**

### **1. GÉNÉRALITÉS**

- 1.1 Voici deux des motifs généraux pour lesquels une autorisation peut être accordée :
- (a) La démonstration que le test est redondant c.-à-d. qu'il n'a pas détecté une situation hors norme, un échec ou tout autre anomalie n'ayant pas déjà été détecté par les autres composantes du système.
  - (b) La qualité du produit évalué est assurée ou testée directement par les autres composantes du système.

### **2. CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES**

- 2.1 Lorsque le test en question est redondant en raison de la présence d'un autre test adéquat effectué ailleurs dans le système, l'entreprise doit fournir les données suivantes :
- (a) validation du procédé en question;
  - (b) analyse concise du procédé de production montrant que tout événement pouvant être raisonnablement prévu ou tout quasi-échec relevé dans l'historique ou une analyse, effectuée par des experts, des risques applicables au paramètre évalué est évité ou détecté.
- 2.2 Si l'entreprise demande une réduction de la fréquence des tests fondée uniquement sur l'assurance fournie par le procédé, il faut alors qu'elle démontre clairement que les résultats produits par les appareils ou les autres données indiquent hors de tout doute que le procédé validé a été exécuté.