

---

## BPF PARTIE III :

### NOTES EXPLICATIVES RELATIVES A LA PREPARATION DU DOSSIER PRINCIPAL DU SITE (SITE MASTER FILE – SMF)

---

#### 1. INTRODUCTION

- 1.1 Le SMF est rédigé par le fabricant de produits pharmaceutiques et doit contenir des informations spécifiques sur les politiques et les activités de gestion de la qualité du site, sur la production et/ou le contrôle de la qualité des opérations de fabrication de produits pharmaceutiques effectuées sur le site concerné et sur toutes les opérations étroitement intégrées dans les bâtiments adjacents et voisins. Si une partie seulement d'une opération pharmaceutique est effectuée sur le site, le SMF ne doit décrire que ces opérations (par exemple analyse, conditionnement, etc.).
- 1.2 Lorsqu'il est soumis à une autorité réglementaire, le SMF doit fournir des renseignements sur les activités BPF du fabricant. Ces renseignements doivent être clairs et utiles pour la supervision générale ainsi que pour une planification et une exécution efficaces des inspections BPF.
- 1.3 Un SMF doit contenir des informations adéquates mais, dans la mesure du possible, ne pas dépasser 25 à 30 pages (annexes non comprises). Des plans simples ou des présentations schématiques sont préférables aux textes descriptifs. Le SMF, y inclus les annexes, doit être lisible lorsqu'il est imprimé en format A4.
- 1.4 Le SMF doit faire partie des documents du système de gestion de la qualité du fabricant, et être tenu à jour en conséquence. Le SMF doit avoir un numéro de version et mentionner la date d'entrée en vigueur et la date à laquelle il devra être revu. Il doit faire l'objet d'une révision régulière afin de s'assurer qu'il est à jour et représentatif des activités actuelles. Chaque annexe peut avoir une date d'entrée en vigueur individuelle, ce qui permet une mise à jour indépendante.

#### 2. OBJET

L'objectif de ces notes explicatives est de guider le fabricant des médicaments dans la rédaction d'un SMF qui soit utile pour la planification et l'exécution des inspections BPF par les autorités réglementaires.

#### 3. PORTÉE

Ces notes explicatives s'appliquent à la rédaction et au contenu du SMF. Les fabricants doivent se référer aux exigences réglementaires régionales/nationales pour déterminer s'il est obligatoire pour les fabricants de médicaments de rédiger un SMF.

Ces notes explicatives s'appliquent à toutes les opérations de fabrication telles que la production, le conditionnement et l'étiquetage, l'analyse, le réétiquetage et le reconditionnement de tous les types de médicaments. Les grandes lignes de ce guide pourraient également être utilisées pour la rédaction d'un SMF ou d'un document correspondant par les établissements de sang et de tissus et les fabricants de substances pharmaceutiques actives (Active Pharmaceutical Ingredients – API).

#### **4. CONTENU DU SITE MASTER FILE**

Se référer à l'annexe pour le format à utiliser.

---

## **ANNEXE: CONTENU DU SITE MASTER FILE**

### **1. INFORMATIONS GÉNÉRALES SUR LE FABRICANT**

#### **1.1 Coordonnées du fabricant**

- Nom et adresse officielle du fabricant;
- Nom et adresse du site, des bâtiments et des unités de production du site;
- Coordonnées du fabricant, y compris le numéro de téléphone 24h/24h de la/des personne(s) de contact en cas de produits défectueux ou de rappels;
- Données d'identification du site, comme par ex. les données GPS ou tout autre système de géolocalisation, le numéro D-U-N-S (Data Universal Numbering System, un numéro d'identification unique fourni par Dun & Bradstreet).<sup>1</sup>

#### **1.2 Activités de fabrication pharmaceutique autorisées du site**

- Copie de l'autorisation de fabrication valide émise par l'autorité compétente concernée, en annexe 1; ou, le cas échéant, référence à la base de données EudraGMP. Si l'autorité compétente ne délivre pas d'autorisations de fabrication, il y a lieu de l'indiquer.
- Brève description des activités de fabrication, d'importation, de distribution et des autres activités autorisées par les autorités compétentes, y compris les autorités étrangères, avec mention des formes galéniques autorisées lorsqu'elles ne sont pas couvertes par l'autorisation de fabrication;
- Types de produits fabriqués actuellement sur le site (à lister en annexe 2) lorsqu'ils ne sont pas mentionnés dans l'annexe 1 ou dans la base de données EudraGMP;
- Liste des inspections BPF du site au cours des 5 dernières années, avec mention de la date et du nom/pays de l'autorité compétente ayant effectué l'inspection. Une copie du certificat BPF valide (annexe 3) ou une référence à la base de données EudraGMP doivent être incluses, le cas échéant.

#### **1.3 Toute autre activité de fabrication réalisée sur le site**

- Description des activités non pharmaceutiques du site, si d'application.

### **2. SYSTÈME DE GESTION DE LA QUALITÉ DU FABRICANT**

#### **2.1 Système de gestion de la qualité du fabricant**

- Brève description des systèmes de gestion de la qualité gérés par la firme, avec référence aux normes utilisées;
- Responsabilités liées au maintien du système de qualité, y compris au niveau de la direction;
- Informations sur les activités pour lesquelles le site est accrédité et certifié, y inclus les dates et le contenu des accréditations ainsi que le nom des organismes d'accréditation.

#### **2.2. Procédure de libération des produits finis**

- Description détaillée des qualifications requises (études et expérience professionnelle) de la ou des Personne(s) Autorisée(s)/Personne(s) Qualifiée(s)

---

<sup>1</sup> Il est nécessaire de disposer d'un numéro D-U-N-S pour les SMF qui sont soumis aux autorités de l'UE/EEE et qui concernent des sites de fabrication situés en dehors de l'UE/EEE.

responsable(s) des procédures de certification et de libération de lot;

- Description générale de la procédure de certification et de libération des lots;
- Rôle de la Personne Autorisée/Personne Qualifiée dans la mise en quarantaine et la libération de produits finis et dans l'évaluation de la conformité à l'Autorisation de Mise sur le Marché;
- Accords entre les Personnes Autorisées/Personnes Qualifiées lorsque plusieurs Personnes Autorisées/Personnes Qualifiées sont impliquées;
- Déclaration indiquant si la stratégie de contrôle repose sur la technologie d'analyse du procédé (Process Analytical Technology – PAT) et/ou la libération en temps réel (Real Time Release) ou la libération paramétrique (Parametric Release).

### **2.3 Gestion des fournisseurs et des contractants**

- Bref résumé de la mise en place/de la connaissance de la chaîne d'approvisionnement et du programme d'audits externes;
- Brève description du système de qualification des sous-traitants, des fabricants de substances actives pharmaceutiques (Active Pharmaceutical Ingredients – API) et d'autres fournisseurs de matières critiques;
- Mesures prises pour garantir que les produits fabriqués sont conformes aux directives EST (encéphalopathie spongiforme transmissible);
- Mesures adoptées lorsqu'on soupçonne ou démontre que des produits, des produits en vrac (par ex. des comprimés non conditionnés), des substances actives pharmaceutiques ou des excipients sont contrefaits/falsifiés;
- Utilisation d'une assistance technique extérieure (scientifique, analytique ou autre) en rapport avec la fabrication et l'analyse;
- Liste des fabricants et des laboratoires contractuels, avec les adresses et les données de contact ainsi que les organigrammes des chaînes d'approvisionnement pour les activités de fabrication et de contrôle de la qualité sous-traitées; par exemple, la stérilisation d'articles de conditionnement primaire pour des procédés aseptiques, l'analyse de matières premières, etc., doivent être décrites en annexe 4.
- Bref aperçu de la répartition des responsabilités entre le donneur d'ordre et le sous-traitant pour ce qui est du respect de l'autorisation de mise sur le marché (si elle ne figure pas au point 2.2).

### **2.4 Gestion du risque qualité (Quality Risk Management – QRM)**

- Brève description des méthodes QRM utilisées par le fabricant;
- Champ d'application et objectif du QRM, y compris une brève description de toute activité exercée au niveau de l'entreprise et de celles qui sont exercées au niveau local. Toute application du système QRM pour évaluer la continuité de l'approvisionnement doit être mentionnée.

### **2.5 Revues qualité des produits**

- Brève description des méthodologies utilisées.

## **3. PERSONNEL**

- Organigramme montrant les dispositions prises pour les postes/titres de la gestion de la qualité, de la production et du contrôle de la qualité, y compris la direction et la (les) Personne(s) Qualifiée(s), en annexe 5;
- Nombre de salariés affectés à la gestion de la qualité, à la production, au contrôle de la qualité, au stockage et à la distribution.

## 4. LOCAUX ET ÉQUIPEMENTS

### 4.1 Locaux

- Brève description des installations; taille du site et liste des bâtiments. Si la production pour différents marchés (local, UE, USA, etc.) se déroule dans des bâtiments différents, ceux-ci doivent être listés en indiquant les marchés de destination s'ils ne sont pas identifiés au point 1.1;
- Plan simple ou description des zones de fabrication avec indication de l'échelle (des plans d'architecture ou d'ingénierie ne sont pas requis);
- Plans et flux des zones de production (en annexe 6) indiquant la classification des locaux, les cascades de pression entre zones contiguës, et les activités de production (formulation, remplissage, stockage, conditionnement, etc.) dans les locaux;
- Plans des entrepôts et des zones de stockage, avec des zones spécifiques pour le stockage et la manipulation des matières hautement toxiques, dangereuses et sensibilisantes, le cas échéant;
- Brève description des conditions de stockage particulières, le cas échéant, si elles ne sont pas indiquées dans les plans.

#### 4.1.1 Description succincte des systèmes de chauffage, de ventilation et de climatisation (Heating, Ventilation and Air Conditioning – HVAC)

- Principes appliqués pour définir l'alimentation en air, la température, l'humidité, les cascades de pression et les taux de renouvellement de l'air, la politique de recirculation de l'air (%).

#### 4.1.2 Description succincte des systèmes d'alimentation en eau

- Références qualitatives de l'eau produite;
- Plans schématiques des systèmes en annexe 7.

#### 4.1.3 Brève description des autres services tels que la vapeur, l'air comprimé, l'azote, etc.

### 4.2 Équipements

#### 4.2.1 La liste des principaux équipements de production et du laboratoire de contrôle, avec indication des équipements critiques, doit être fournie en annexe 8.

#### 4.2.2 **Nettoyage et désinfection**

- Brève description des méthodes de nettoyage et de désinfection des surfaces en contact avec les produits (nettoyage manuel, nettoyage en place automatique, etc.).

#### 4.2.3 **Systèmes informatiques BPF critiques**

- Description des systèmes informatisés BPF critiques, à l'exclusion des PLC (Programmable Logic Controllers) spécifiques à un équipement.

## 5. DOCUMENTATION

- Description du système documentaire (électronique, manuel);
- Lorsque des documents et des enregistrements sont stockés ou archivés à l'extérieur du site (y inclus des données de pharmacovigilance, le cas échéant) : la liste des types de documents/enregistrements, le nom et l'adresse du site de stockage et une estimation du temps nécessaire pour récupérer des documents provenant des archives hors site.

## **6. PRODUCTION**

### **6.1. Type de produits**

(on peut faire référence aux annexes 1 ou 2) :

- Type de produits fabriqués, y compris :
  - liste des formes galéniques de produits à usage humain ou vétérinaire fabriqués sur le site;
  - liste des formes galéniques de médicaments expérimentaux fabriqués sur le site à des fins d'essais cliniques, et informations sur les zones de production et le personnel s'ils diffèrent de ceux impliqués dans la fabrication commerciale;
- Substances toxiques ou dangereuses manipulées (par exemple à haute activité pharmacologique et/ou ayant des propriétés sensibilisantes);
- Types de produits fabriqués dans une zone dédiée ou par campagnes, le cas échéant;
- Le cas échéant, les demandes relatives à des technologies d'analyse du procédé (PAT) : une déclaration générale de la technologie concernée et des systèmes informatiques correspondants.

### **6.2 Validation de procédé**

- Brève description de la politique générale en matière de validation des procédés;
- Politique de retraitement ou de retravail.

### **6.3 Gestion des matières et stockage**

- Dispositions concernant la gestion des matières premières, des articles de conditionnement, des produits en vrac et des produits finis, y compris le prélèvement, la quarantaine, la libération et le stockage;
- Modalités relatives à la gestion des matières et des produits refusés.

## **7. CONTRÔLE DE QUALITÉ**

- Description des activités de contrôle de la qualité réalisées sur le site en termes d'essais physiques, chimiques, microbiologiques et biologiques.

## **8. DISTRIBUTION, PLAINTES, DÉFAUTS DES PRODUITS ET RAPPELS**

### **8.1 Distribution (pour ce qui est sous la responsabilité du fabricant)**

- Types (titulaires d'une licence de commerce en gros, titulaires d'une licence de fabrication, etc.) et localisation (UE/EEE, États-Unis, etc.) des entreprises auxquelles les produits sont livrés à partir du site;
- Description du système utilisé pour vérifier que chaque client/destinataire est légalement autorisé à recevoir des médicaments du fabricant;
- Brève description du système assurant des conditions environnementales appropriées pendant le transport, par exemple le monitoring/contrôle de la température;
- Modalités de distribution des produits et méthodes selon lesquelles la traçabilité des produits est assurée;
- Mesures prises pour éviter que les produits des fabricants ne tombent dans la chaîne d'approvisionnement illégale.

## 8.2 Plaintes, défauts de produit et rappels

- Description succincte du système de traitement des plaintes, des défauts et des rappels de produits.

## 9. AUTO-INSPECTION

- Description succincte du système d'auto-inspection, axée sur les critères utilisés pour la sélection des domaines à couvrir lors des audits prévus, l'organisation pratique et le suivi.

---

Annexe 1	Copie de l'autorisation de fabrication en cours de validité
Annexe 2	Liste des formes galéniques fabriquées, y compris les noms INN ou le nom commun (si disponibles) des substances actives pharmaceutiques (API) utilisées
Annexe 3	Copie du certificat BPF en cours de validité
Annexe 4	Liste des fabricants et des laboratoires sous-traitants, y compris les adresses et les coordonnées, et les organigrammes des chaînes d'approvisionnement pour ces activités externalisées
Annexe 5	Organigrammes
Annexe 6	Plans des zones de production y compris les flux de matières et de personnel, schémas généraux des processus de fabrication de chaque type de produit (forme galénique)
Annexe 7	Schémas des systèmes d'alimentation en eau
Annexe 8	Liste des principaux équipements de production et de laboratoire