

**Directives
de l'OICM pour l'inspection
des fabricants de médicaments
(Directives d'inspection)**

du 19 novembre 1998



Office intercantonal de contrôle des médicaments, 3000 Berne 9

Directives de l'OICM pour l'inspection des fabricants de médicaments (Directives d'inspection)

du 19 novembre 1998

Approuvées par l'Assemblée des délégués cantonaux de l'Union intercantonale pour le contrôle des médicaments le 19 novembre 1998

L'Office intercantonal de contrôle des médicaments (OICM), vu l'article 9, 2^e alinéa du Règlement d'exécution du 25 mai 1972 de la Convention intercantonale sur le contrôle des médicaments (Règlement d'exécution de la CICM), arrête les directives suivantes:

Chapitre 1: Dispositions générales

Art. 1

But

Les présentes directives ont pour objectif:

- d'unifier la pratique d'inspection en Suisse;
- d'unifier l'interprétation et l'application des règles des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) et de garantir ainsi une sécurité élevée des médicaments.

Art. 2

Champ
d'application

Les présentes directives s'appliquent à tous les services d'inspection intercantonaux, régionaux et cantonaux (ci-après services d'inspection) qui conduisent des inspections portant sur le respect des règles BPF

- conformément aux Directives de l'OICM concernant la fabrication des médicaments;

- conformément aux Directives de l’OICM concernant la fabrication de médicaments prêts à l’emploi dans les pharmacies d’hôpitaux;
- conformément aux Directives de l’OICM concernant la fabrication de principes actifs pharmaceutiques;
- conformément aux Directives de l’OICM concernant la fabrication et la distribution d’aliments médicamenteux.

Art. 3

Terminologie

Inspection: contrôle effectué par des inspecteurs officiels auprès des entreprises titulaires d’une autorisation de fabrication au sens des présentes directives ou souhaitant en obtenir une, visant à vérifier que les directives déterminantes de l’OICM et les règles des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) sont respectées.

Inspection de base: inspection périodique d’une entreprise, visant à établir que son système d’assurance de la qualité satisfait à l’ensemble des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF).

Inspection de suivi: inspection visant à contrôler que les défauts graves relevés lors de la précédente inspection ont été éliminés.

Chapitre 2: Coordination du système d'inspection

Art. 4

Tâches coordina-
trices de l'OICM

¹ L'OICM est responsable de la coordination du système d'inspection et de l'harmonisation de la pratique d'inspection au niveau suisse.

² L'OICM est le service central BPF de Suisse. Il travaille en étroite collaboration avec tous les services d'inspection, en particulier dans les domaines suivants:

- formation continue et perfectionnement des inspecteurs;
- élaboration de guides d'explication pour l'interprétation des exigences BPF;
- décisions relatives aux problèmes d'interprétation;
- élaboration des critères d'évaluation d'une inspection;
- création de groupes spécialisés chargés de traiter des problèmes BPF donnés;
- collaboration réciproque pour l'évaluation d'inspections communes;
- élaboration de projets d'autorisations unifiées.

³ L'OICM veille au rythme des inspections et signale les mesures correctives qui s'imposent en collaboration avec les services d'inspection régionaux et cantonaux et les autorités cantonales.

⁴ L'OICM définit les exigences relatives à la formation continue des inspecteurs et met sur pied un programme de formation adéquat.

⁵ L'OICM définit chaque année les priorités d'inspection en collaboration avec les services d'inspection régionaux et cantonaux et harmonise s'il y a lieu le programme d'inspection au niveau suisse.

Chapitre 3: Services d'inspection

Art. 5

Tâches générales
des services
d'inspection

¹ Les services d'inspection contrôlent que les exigences des Bonnes Pratiques de Fabrication sont respectées.

² Les services d'inspection ainsi que l'Office fédéral de la santé publique s'informent réciproquement et se consultent au sujet de toutes les questions d'intérêt commun.

Art. 6

Confidentialité
des données

¹ Les services d'inspection traitent de manière confidentielle toutes les informations relatives aux entreprises et à leurs produits. Ils veillent à ce qu'aucune personne non autorisée n'ait accès aux documents, enregistrements électroniques et échantillons remis dans le cadre des inspections.

Art. 7

Système
d'assurance
de la qualité

¹ Les services d'inspection gèrent un système uniforme d'assurance de la qualité, basé sur les exigences des normes EN 45 000.

² Les services d'inspection prennent soin de se faire accréditer.

Chapitre 4: Inspecteurs

Art. 8

Formation,
formation initiale
d'inspecteur et
formation continue

¹ Les inspecteurs doivent en règle générale être au bénéfice d'une formation universitaire appropriée et complète et disposer d'une expérience dans le domaine des Bonnes Pratiques de Fabrication. Dès leur entrée en fonction, les inspecteurs doivent suivre le programme de formation initiale défini par l'OICM.

² Les services d'inspection sont responsables de la formation initiale et de la formation continue de leurs inspecteurs. Les inspecteurs doivent participer à des séminaires de formation continue pendant 10 jours au moins par année.

Art. 9

Conflit d'intérêts
et récusation

¹ Les inspecteurs n'ont pas le droit de travailler pour une entreprise pharmaceutique.

² Les inspecteurs sont tenus de se récuser dans les cas suivants:

- s'ils ont travaillé au cours des cinq dernières années dans l'entreprise concernée;
- si un de leurs proches parents occupe un poste de cadre ou exerce toute autre fonction de surveillance dans l'entreprise concernée;
- s'ils sont financièrement intéressés à l'entreprise;
- s'ils sont liés pour quelque autre raison que ce soit.

³ Lorsqu'un inspecteur sait ou présuppose qu'il y a motif de récusation, il doit le communiquer spontanément à son supérieur, qui en informera le service cantonal compétent. En collaboration avec l'OICM, celui-ci s'assure que l'inspection puisse être exécutée.

Chapitre 5: Inspections

Art. 10

Périodicité et
compétence

¹ Les cantons soumettent tous les deux ans au moins chaque titulaire d'une autorisation de fabrication (et tous les quatre ans chaque titulaire d'une autorisation de fabrication pour aliments médicamenteux) à une inspection de base.

² Le canton de domicile peut déléguer l'exécution de l'inspection à un service d'inspection régional ou à l'OICM.

³ L'OICM peut demander qu'une inspection soit exécutée auprès d'un fabricant donné en ayant la possibilité d'y être représenté et de suggérer les mesures qui lui paraissent nécessaires.

⁴ Les inspections réalisées à l'intention d'autorités étrangères sont effectuées par l'OICM en collaboration avec les services d'inspection régionaux ou cantonaux.

⁵ L'OICM peut inspecter des fabricants de médicaments à l'étranger. Les coûts qui en résultent sont à la charge de l'importateur. Celui-ci doit être préalablement informé des intentions de l'OICM.

⁶ L'OICM consulte les milieux et associations concernés avant de décider l'entrée en vigueur de nouvelles normes de Bonnes Pratiques de Fabrication.

Art. 11

Contenu des
inspections

¹ Les inspecteurs vérifient que les dispositions des directives déterminantes de l'OICM et le cadre de l'autorisation sont respectés.

² Les règles des Bonnes Pratiques de Fabrication sont explicitées dans les prescriptions et recommandations reconnues au niveau international, en particulier dans celles de la Convention pour la reconnaissance mutuelle des inspections concernant la fabrication des produits pharmaceutiques, de l'Arrangement sur le même sujet, de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et, le cas échéant, des Etats avec lesquels la Suisse a conclu un accord dans le domaine des BPF.

³ L'inspection de base sert notamment à examiner les prescriptions et documents qui décrivent le système d'assurance de la qualité. Il convient de contrôler leur concordance avec les règles en vigueur des Bonnes Pratiques de Fabrication. L'état des développements techniques et scientifiques doit être pris en compte. Il faut vérifier, sur la base des produits effectivement fabriqués, si le système d'assurance de la qualité est réellement mis en œuvre et appliqué de manière cohérente.

⁴ Chaque forme galénique autorisée doit être inspectée en règle générale tous les deux ans sur la base des données spécifiques du produit considéré. L'accent doit être mis sur les produits jouissant d'un gros volume de marché, sur les produits dont la marge thérapeutique est faible, sur les principes actifs puissants (contamination croisée) ainsi que sur les étapes critiques de fabrication.

⁵ Les services d'inspection peuvent également procéder à des inspections sur la base de réclamations, de retraits récents ou d'autres motifs encore.

Art. 12

Préparation de l'inspection

¹ Les chefs de service d'inspection affectent leurs inspecteurs en fonction de leurs connaissances professionnelles. Si ces derniers ne sont pas en mesure d'inspecter tous les domaines avec la même compétence, les domaines spécifiques seront vérifiés par un inspecteur spécialisé d'un autre service d'inspection. L'OICM assume à cet égard une fonction coordinatrice.

² Les services d'inspection peuvent demander un descriptif de l'entreprise en vue de son inspection.

³ La préparation d'une inspection repose sur l'étude des documents suivants: autorisations officielles, rapports d'inspection, listes des défauts et calendrier des mesures correctives, descriptif d'entreprise, annonces des défauts de qualité, correspondance échangée avec l'entreprise concernée, données d'enregistrement.

⁴ Les inspections sont généralement annoncées. Elles peuvent aussi être effectuées sans préavis, par exemple en cas de risque de falsification.

Art. 13

¹ En règle générale, une inspection comprend les phases suivantes:

- entretien initial;
- vérification de la mise en œuvre des règles des Bonnes Pratiques de Fabrication dans l'entreprise;
- contrôle des documents;
- entretien final.

² L'inspection mettra l'accent sur l'application des règles des Bonnes Pratiques de Fabrication dans l'entreprise.

³ Les priorités d'inspection seront définies en fonction de problèmes spécifiques (par exemple en se basant sur protocoles de réclamation).

⁴ L'inspection comprendra également le contrôle de la fabrication des médicaments prêts à l'emploi et non enregistrés, mais dont la fabrication requiert une autorisation (par ex. les préparations pour essais cliniques ou les produits d'exportation).

⁵ Les inspecteurs sont autorisés à exiger des échantillons de matériaux et de produits ainsi que des copies de documents.

⁶ Si des défauts sont mis en évidence au cours de l'inspection, ils doivent être signalés dans le cadre de l'entretien final à la direction de l'entreprise ainsi qu'aux responsables de la production, du contrôle de la qualité et de l'assurance de la qualité.

Chapitre 6: Evaluation d'une inspection

Art. 14

Défauts

¹ Par défaut, on entend toute divergence par rapport aux règles des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF).

² Les défauts font l'objet d'un classement. Les défauts graves sont en particulier référencés avec l'exigence BPF correspondante.

³ Les inspecteurs établissent par écrit une liste des défauts à l'intention de l'entreprise dans un délai de cinq jours ouvrables après l'inspection.

Art. 15

Mesures
correctives

¹ Les services d'inspection exigent de l'entreprise qu'elle leur envoie, en général dans un délai de quatre semaines après réception de la liste des défauts, une communication écrite précisant les mesures qu'elle compte engager ainsi que le calendrier des mesures correctives correspondant aux défauts relevés. Le service d'inspection prend position par écrit au sujet de ces propositions et peut exiger des documents supplémentaires.

² Les défauts doivent être éliminés rapidement.

³ Les services d'inspection veillent au respect des délais.

Art. 16

Rapports
d'inspection

¹ En général dans un délai de quatre semaines après l'inspection, les inspecteurs établissent un rapport écrit conformément à une norme de présentation internationalement reconnue.

² Le rapport comprend au minimum les points suivants: portée de l'inspection, conclusions, évaluation globale de l'état BPF de l'entreprise et demande adressée à l'instance compétente en matière d'autorisation. En cas de défaut BPF grave ou d'un état BPF jugé insuffisant, le canton arrête sa décision concernant l'autorisation de fabrication d'entente avec l'OICM.

³Le service d'inspection chargé de l'inspection remet à l'entreprise l'original de la liste des défauts et du rapport d'inspection, le canton et l'OICM, voire le service d'inspection régional, en reçoivent une copie. En cas de défaut BPF grave ou d'un état BPF jugé insuffisant, ils reçoivent en plus le calendrier des mesures correctives engagées par l'entreprise ainsi que l'avis du service d'inspection à ce propos.

⁴L'OICM examine les rapports d'inspection et les listes de défauts sous l'angle des exigences BPF. L'OICM vérifie en particulier si tous les aspects BPF importants sont pris en compte, si l'évaluation a été effectuée conformément aux exigences en vigueur et si les exigences sont interprétées de manière uniforme au niveau suisse.

⁵Si le rapport est entaché d'erreurs de fond, le service d'inspection est tenu de les corriger lorsque l'entreprise les lui révèle.

Art. 17

Rapports
d'inspection
pour autorités
étrangères

¹Les rapports d'inspection destinés aux autorités étrangères ne devront contenir aucune donnée concernant des questions financières et commerciales, les connaissances techniques («know-how»), les informations sur la recherche ni les renseignements d'ordre personnel autres que ceux qui se rapportent aux fonctions des personnes intéressées.

²L'OICM transmet les rapports d'inspection aux autorités étrangères uniquement avec l'assentiment de l'entreprise concernée. Si cette dernière ne donne pas son accord, l'OICM ne remet aucune information à l'autorité requérante.

Art. 18

Contrôles
subséquents

¹Les inspections de suivi sont effectuées lorsqu'il y a défaut grave ou application insuffisante des règles BPF.

²Dans le cas de défauts moins graves, il est possible d'attendre jusqu'à l'inspection de base suivante. Les services d'inspection peuvent dès lors exiger de l'entreprise concernée une confirmation écrite précisant que les défauts ont été éliminés.

Art. 19

Mesures

¹ En cas de défauts de qualité ou de graves infractions par rapport aux BPF, l'OICM peut ordonner le retrait des produits et, le cas échéant, suspendre l'enregistrement des préparations concernées.

² Si l'OICM ou un service d'inspection constatent de graves infractions par rapport aux BPF, ils peuvent proposer au canton de domicile de limiter, de suspendre ou de retirer l'autorisation de fabrication.

³ Si la situation BPF le justifie, l'OICM ou le service d'inspection engage des mesures immédiates en collaboration avec le canton concerné.

⁴ Si les défauts ne sont pas éliminés dans le délai imparti, le canton peut suspendre totalement ou partiellement l'autorisation de fabrication, ou la retirer.

⁵ Si une entreprise refuse une inspection, le canton peut lui retirer l'autorisation de fabrication.

Chapitre 7: Autorisations

Art. 20

Principe de base

¹ Quiconque fabrique des médicaments ou procède à des analyses en qualité de laboratoire de contrôle doit disposer d'une autorisation appropriée (autorisation de fabrication) du canton de domicile et est soumis au contrôle des autorités.

² L'autorisation de fabriquer ou d'analyser des médicaments n'est octroyée que lorsqu'une inspection officielle a établi que le requérant assure une fabrication et un contrôle de qualité adéquats et satisfait par conséquent aux exigences des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) définies dans les directives déterminantes de l'OICM.

Art. 21

Contenu et durée de l'autorisation de fabrication

¹ Figureront dans l'autorisation de fabrication ou une annexe à celle-ci des renseignements sur:

- la responsabilité technique;
- le type de médicaments pour la fabrication desquels l'entreprise possède les locaux et les équipements requis;
- les limitations à la fabrication (par ex. type de médicaments, procédés de production, formes galéniques);
- les catégories de produits fabriqués (par ex. médicaments à usage humain, médicaments à usage vétérinaire).

² L'autorisation de fabrication est limitée à 5 ans au maximum et peut être prolongée sur demande.

Chapitre 8: Dispositions finales

Art. 22

Entrée en vigueur Les présentes directives entrent en vigueur le 1^{er} janvier 1999.

Berne, 19 novembre 1998

Le directeur

Dr H. Stocker

