REPUBLIQUE TUNISIENNE
*****
MINISTERE DE LA SANTE
*****
UNITE DE LA PHARMACIE
ET DU MEDICAMENT

GUIDE RELATIF AUX EXIGENCES COMPLEMENTAIRES POUR LA FABRICATION ET L'ENREGISTREMENT DES MEDICAMENTS CONTENANT DES SUBSTANCES DANGEREUSES

Version 2
Date de publication: 02/09/2019
Date de mise en application: 09/09/2019

Sommaire

I. OBJET ET CHAMP D'APPLICATION *4*

II. LISTE DES MEDICAMENTS CONTENANT DES SUBSTANCES DANGEREUSES *4*

III. REGLES GENERALES *4*

IV. PROCEDURE DE DEMANDE D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE D'UN MEDICAMENT CONTENANT DES SUBSTANCES DANGEREUSES *5*

1) Demande d'une licence ou extension d'une licence pour les fabricants disposant des installations séparées, confinées et dédiés pour la fabrication de médicaments contenant des substances dangereuses 5

2) Demande d'une licence ou extension d'une licence pour les fabricants ne disposant pas d'installation séparées, confinées et dédiés pour la fabrication de médicaments contenant des substances dangereuses 8

V. DISPOSITIONS TRANSITOIRES *9*

1) Cas des demandes d'AMM en cours d'évaluation 9

2) Cas des spécialités pharmaceutiques autorisées antérieurement au présent guide .. 9

VI. DISPOSITIONS EN CAS DE MISE A JOUR DE LA LISTE NIOSH *10*

1) Cas des demandes d'AMM en cours d'évaluation 10

2) Cas des spécialités pharmaceutiques autorisées antérieurement à la mise à jour de la liste NIOSH 10

Préambule

Ce travail constitue la deuxième édition du guide technique qui définit la procédure ainsi que les exigences complémentaires pour la fabrication et l'enregistrement des médicaments contenant des substances dangereuses.

Le présent document a été élaboré en étroite collaboration avec l'Inspection Pharmaceutique.
Le travail de conception et de rédaction de ce guide, a été assuré par Sameh Ben Tkhayat avec la participation de Myriam Chaar, Soumaya Miled et Myriam Khrouf de la DPM et Houda Ben Khedija , Rym Frikha, , Imen Messaoud, Sondess Nehdi et Samia Fekih Ahmed de la DIP.
La partie relative à la constitution du dossier à déposer ainsi que les recommandations associées ont été rédigées par l'équipe de la DIP.

Les auteurs souhaitent remercier les rédacteurs de la première version notamment Myriam Chaar, Sameh Ben Tkhayat, Soumaya Miled, Ines Fradi, Sondess Nehdi, Rym Frikha, Imen Messaoud et Houda Ben Khedija,.

Les auteurs tiennent à remercier également les personnes ayant contribué à la revue de ce guide notamment les représentants de la CNIP et l'expert Aida Chekir ainsi que les membres de la commission d'agrément pour l'octroi d'une licence d'exploitation des établissements de fabrication de médicaments destinés à la médecine humaine qui ont participé à la validation de ce guide.

I. OBJET ET CHAMP D'APPLICATION

Le présent guide a pour objet de définir les exigences en matière de fabrication et d'enregistrement des médicaments à usage humain contenant des substances dangereuses. Ce document vient compléter les dispositions du guide d'enregistrement des médicaments en Tunisie publié sur le site officiel de la Direction de la Pharmacie et du Médicament (www.dpm.tn).

Il s'applique aux laboratoires pharmaceutiques locaux et étrangers demandeurs d'une autorisation de mise sur le marché d'un médicament à usage humain contenant des substances dangereuses.

II. LISTE DES MEDICAMENTS CONTENANT DES SUBSTANCES DANGEREUSES

On entend par substance dangereuse toute substance dont la manipulation peut présenter un risque substantiel de dommage à la santé ou à l'environnement. Il s'agit notamment des médicaments utilisés pour la chimiothérapie du cancer, les médicaments antiviraux, les hormones, certains médicaments issus des biotechnologies et divers autres médicaments.

La Liste de référence est celle publiée et mise à jour sur le site du "*National Institute for Occupational Safety and Health*" : **www.cdc.gov/niosh/topics/hazdrug/**.
Concernant les béta-lactames, la fabrication doit respecter les règles des bonnes pratiques de fabrication.

III. REGLES GENERALES

La contamination croisée doit être évitée pour tous les produits par une conception et une utilisation appropriées des installations de fabrication. Les mesures pour prévenir la contamination croisée doivent être proportionnées aux risques. Les principes de gestion du risque qualité doivent être utilisés pour évaluer et contrôler les risques. En fonction du niveau de risque, il peut être nécessaire de dédier les locaux et les équipements pour les opérations de fabrication et/ou conditionnement en vue de contrôler le risque présenté par certains médicaments.

Des installations dédiées sont exigées pour la fabrication lorsqu'un médicament présente un risque pour les motifs suivants :

- ✓ le risque ne peut pas être maîtrisé de façon appropriée par des mesures opérationnelles et/ou techniques,
- ✓ les données scientifiques provenant de l'évaluation toxicologique ne permettent pas de maîtriser le risque (par ex. potentiel allergisant de substances hautement sensibilisantes tels que les bêta lactames) ou
- ✓ les valeurs limites des résidus, provenant de l'évaluation toxicologique, ne peuvent pas être déterminées de manière satisfaisante par une méthode analytique validée.

IV. PROCEDURE DE DEMANDE D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE D'UN MEDICAMENT CONTENANT DES SUBSTANCES DANGEREUSES

Le demandeur d'une autorisation de mise sur le marché d'un médicament contenant une substance dangereuse (substance appartenant à la dernière mise à jour de la classification NIOSH), doit soumettre un dossier complet tel que décrit au niveau du guide de l'enregistrement des médicaments en Tunisie. Il doit fournir en plus, pour chaque site assurant une des étapes de fabrication, une licence d'exploitation pour la fabrication de médicaments contenant des substances dangereuses.

Pour les établissements locaux de fabrication de médicaments destinés à la médecine humaine, un dossier de demande de licence d'exploitation pour la fabrication de médicaments contenant des substances dangereuses, ou d'extension de la licence d'exploitation pour la fabrication d'un ou de médicaments contenant des substances dangereuses, doit être déposé auprès du Ministère de la Santé (à la DPM), préalablement à la demande d'autorisation de mise sur le marché d'un médicament contenant une substance dangereuse.

Il est à noter que :

- La Fabrication des médicaments contenant des substances dangereuses appartenant à la catégorie 4 de la classification Safe Bridge, doit être conduite dans des installations séparées, dédiées et confinées.
- Pour les classes Safe Bridge 1, 2 et 3 et dans le cas où les fabricants ne disposent pas de locaux dédiés à la fabrication de substances dangereuses, chaque introduction d'une ou plusieurs substance(s) doit faire l'objet d'une nouvelle demande.
- Dans tous les cas, l'obtention de l'AMM pour un médicament contenant une substance dangereuse est tributaire de la validation du rapport d'analyse de risque de la fabrication de ce produit indépendamment du type de la licence d'exploitation. Ainsi, même dans le cas de licence avec des installations dédiées pour la fabrication des médicaments contenant des substances dangereuses, un dossier d'analyse de risque de la fabrication du produit concerné doit accompagner la demande d'AMM.

La composition du dossier de demande de licence d'exploitation ou d'extension de la licence d'exploitation pour la fabrication des médicaments contenant des substances dangereuses est définie ci-après :

1) Demande d'une licence ou extension d'une licence pour les fabricants disposant des installations séparées, confinées et dédiés pour la fabrication de médicaments contenant des substances dangereuses

Le dossier de demande doit comporter, outre les pièces fixées au niveau de l'arrêté du Ministre de la Santé Publique du 15 décembre 1990, un dossier qui comprend notamment :

1- une analyse de risque tenant compte :
   - des étapes du process de fabrication
   - des produits à développer notamment :

- les données toxicologiques, telles que les niveaux d'exposition professionnels autorisés (OEL) pour chaque produit objet d'une extension, fournies par des experts en toxicologie telle que préconisé par la référence « j » ci-dessous,
- la classe de la molécule en fonction de la classification de SafeBridge® ou Naumann et al.

- des références suivantes :

a. Chapitre 3 « locaux et matériel » du guide européen de bonnes pratiques de fabrication des médicaments humains et vétérinaires notamment l'article 3.6, https://www.ansm.sante.fr/content/download/108495/1374645/version/4/file/Guide-BPF_Mai+2019_4.pdf

b. Chapitre 5 « production » du guide européen de bonne pratique de fabrication des médicaments humains et vétérinaires notamment les articles de 5.17 à 5.21, https://www.ansm.sante.fr/content/download/108495/1374645/version/4/file/Guide-BPF_Mai+2019_4.pdf

c. Annexe 3 WHO Technical Report Series 957, 2010: Bonnes pratiques de fabrication pour les produits pharmaceutiques contenant des substances dangereuses http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/FRGMPPharmaceuticalProductsCcontainingHhazardousSubstancesTRS957Annex3.pdf?ua=1

d. ADER A.W, FARRIS P., KU R.H. Occupational health categorization and compound handling practice systems – Roots, applications and future. Chemical Health and safety, July/August 2005, p20-20 https://www.academia.edu/25527146/Occupational_health_categorization_and_compound_handling_practice_systems_roots_application_and_future

e. Dernière mise à jour de la classification NIOSH https://www.cdc.gov/niosh/docs/2016-161/pdfs/2016-161.pdf

f. Classification de Naumann et al :
   - NAUMANN et all. Performance Based Exposure: Control limits for Pharmaceutical active Ingredients. AIHA Journal 1996, p33-42 https://pdfs.semanticscholar.org/aaa9/faad85f785f3e7527566a23ec86690da7cf2.pdf
   - NAUMANN D.B Control Banding in the Pharmaceutical industry, https://pdfs.semanticscholar.org/2754/18b096ae14c701d7a451c82495473383df8d.pdf

g. Classification SafeBridge® :
   - ADER A.W, FARRIS P., KU R.H. Occupational health categorization and compound handling practice systems – Roots, applications and future. Chemical Health and safety, July/August 2005, p20-20 https://www.academia.edu/25527146/Occupational_health_categorization_and_compound_handling_practice_systems_roots_application_and_future
   - ADER A.W, FARRIS P., KU R.H. History, implementation and evolution of the pharmaceutical hazard categorization and control system. Chemistry Today, March/April 2006. Vol.24 N°2 http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.455.9434&rep=rep1&type=pdf

h. "Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities" du 20-11-2014. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-setting-health-based-exposure-limits-use-risk-identification-manufacture-different_en.pdf

i. "Guideline on the limits of genotoxic impurities" du 28-06-2006 https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-limits-genotoxic-impurities_en.pdf

j. 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" du 19-04-2018. https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/questions-answers-implementation-risk-based-prevention-cross-contamination-production-guideline_en.pdf

L'analyse de risque ainsi effectuée doit démontrer que les dispositions prises permettent de garantir la sécurité du produit, du personnel et de l'environnement.

2- Des protocoles de :
- validation de nettoyage à appliquer sur tous les produits dangereux à fabriquer conformément au "Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities" du 20-11-2014,
- contrôle des niveaux d'exposition du personnel (même en présence d'un système clos).

3- Des procédures décrivant :
- la surveillance médicale du personnel exposé à effectuer en tenant compte des exigences au niveau des fiches de données de sécurité fournie par le fabricant de chaque substance,
- l'habillage du personnel.

4- Des preuves documentaires relatives à:
- la mise en place d'un système de confinement de toutes les étapes critiques du process,
- la présence des filtres HEPA à l'extraction / reprise avec des caissons de filtres pour remplacement sécurisé,
- la présence de sas matériel et personnel en surpression par rapport aux locaux où des produits dangereux sont manipulés,
- la présence d'un système permettant de réagir convenablement à une défaillance de la cascade de pressions

Pour les dossiers complets et jugés conformes aux exigences précitées, une licence d'exploitation d'un établissement de fabrication des médicaments contenant des substances dangereuses sera délivrée par le Ministre de la Santé, après avis de la commission d'agrément pour l'octroi d'une licence d'exploitation des établissements de fabrication de médicaments destinés à la médecine humaine. Cette licence est une pièce qui sera requise pour toute demande d'une autorisation de mise sur le marché d'un médicament contenant une substance dangereuse.

2) Demande d'une licence ou extension d'une licence pour les fabricants ne disposant pas d'installation séparées, confinées et dédiés pour la fabrication de médicaments contenant des substances dangereuses

Le dossier de demande doit comporter, outre les pièces fixées au niveau de l'arrêté du Ministre de la Santé Publique du 15 décembre 1990, et des sous paragraphes **IV.1.1, IV.1.2 et IV.1.3**, les preuves documentaires relatives :

- à la présence de sas matières et personnel en surpression par rapport aux locaux où des produits dangereux sont manipulés. Par ailleurs, pour les classes safe bridge 1 et 2, en absence de sas matière et personnel, les fabricants doivent mettre en place des dispositions pour éviter tout risque de contamination croisée notamment en procédant à la production par campagne,
- aux dispositions mises en place pour chaque substance telles que définies dans la classification safe bridge.

Le demandeur doit définir la liste des médicaments contenant des substances dangereuses à fabriquer dans ses locaux.

Pour les dossiers qui répondent aux exigences sus-indiquées, une licence d'exploitation d'un établissement de fabrication de médicaments contenant des substances dangereuses spécifiant la liste des substances dangereuses autorisées, sera délivrée par le Ministre de la Santé après avis de la commission d'agrément pour l'octroi d'une licence d'exploitation des établissements de fabrication de médicaments destinés à la médecine humaine. Cette licence est une pièce qui sera requise pour toute demande d'autorisation de mise sur le marché des médicaments contenant la ou les substance(s) dangereuse(s) listée(s) dans la licence d'exploitation.

Pour toute demande d'AMM d'une spécialité pharmaceutique contenant une substance dangereuse non spécifiée dans la licence d'exploitation, le fabricant est tenu de déposer au Ministère de la Santé une demande d'extension de la licence d'exploitation à la fabrication des médicaments contenant la ou les substance(s) dangereuse(s) à ajouter, accompagnée d'une étude d'évaluation de risque pour la spécialité en question telle que mentionnée au niveau du paragraphe IV.1.

Une 1ère réponse aux demandeurs est adressée au bout de 3 mois à partir de la date de dépôt d'un dossier complet tel que défini au niveau du présent chapitre.

V. DISPOSITIONS TRANSITOIRES

Pour les médicaments ayant obtenu l'AMM et ceux faisant l'objet de demandes d'AMM déposées avant la date de mise en application du présent guide et qui concernent des spécialités pharmaceutiques contenant une /des substance(s) dangereuse(s) telles que définies dans la liste NIOSH, des mesures transitoires sont applicables. Deux cas se présentent :

1) Cas des demandes d'AMM en cours d'évaluation

Le fabricant est tenu d'adresser à la D.P.M, dans un délai n'excédant pas **6 mois** à partir de la date de mise en application du présent guide, une demande de régularisation pour l'extension de la licence d'exploitation aux médicaments contenant des substances dangereuses, accompagnée du dossier indiqué au paragraphe IV.1.

L'AMM ne sera accordée qu'après régularisation de la licence d'exploitation.

2) Cas des spécialités pharmaceutiques autorisées antérieurement au présent guide

Le détendeur de l'AMM est tenu d'adresser à la D.P.M, dans un délai n'excédant pas **6 mois** à partir de la date de mise en application du présent guide, une demande de régularisation pour l'extension de la licence d'exploitation à la fabrication médicaments contenant des substances dangereuses, accompagnée du dossier indiqué au paragraphe IV.1et /ou un plan d'actions.

Les laboratoires qui ne sont pas prédisposés à la fabrication des substances dangereuses, du point de vue de la conception des locaux et du traitement d'air, doivent établir un plan d'action avec les délais prévus proposant des solutions de mise en conformité tels que des travaux de réaménagement ou la sous traitance chez des fabricants agréés pour la fabrication de ces catégories de médicaments.

Les différentes situations envisageables sont les suivantes :

- absence de dépôt de dossier de régularisation dans les délais 6 mois à partir de la date de mise en application du présent guide : les spécialités concernées seront examinées par le Comité Technique des Spécialités Pharmaceutiques (CTSP) pour statuer sur les AMM en vigueur ;
- les délais de régularisation prévus dans le plan d'action dépassent les deux ans à partir de la date de mise en application du présent guide : le dossier sera examiné au niveau de la commission d'agrément pour l'octroi d'une licence d'exploitation des établissements de fabrication de médicaments destinés à la médecine humaine ainsi que le CSTP pour statuer sur les AMM en vigueur. ;
- les délais de régularisation prévus dans le plan d'action ne dépassent pas les deux ans à partir de la date de mise en application du présent guide : aucune suspension d'AMM n'est envisagée ;
- la licence d'exploitation n'a pas été régularisée au bout deux ans à partir de la date du dépôt du dossier de régularisation : le dossier sera examiné au niveau de la commission d'agrément pour l'octroi d'une licence d'exploitation des établissements de fabrication de médicaments destinés à la médecine humaine ainsi que le CSTP pour statuer sur les AMM en vigueur.

VI. DISPOSITIONS EN CAS DE MISE A JOUR DE LA LISTE NIOSH

1) Cas des demandes d'AMM en cours d'évaluation

Le fabricant est tenu d'adresser à la D.P.M, dans un délai n'excédant pas **6 mois** à partir de la date de la publication de la mise à jour de la liste NIOSH, une demande de régularisation pour l'extension de la licence d'exploitation aux médicaments contenant des substances dangereuses, accompagnée du dossier indiqué au paragraphe IV.1.

L'AMM ne sera accordée qu'après régularisation de la licence d'exploitation.

2) Cas des spécialités pharmaceutiques autorisées antérieurement à la mise à jour de la liste NIOSH

Le détendeur de l'AMM est tenu d'adresser à la D.P.M, dans un délai n'excédant pas **6 mois** à partir de la date de la publication de la mise à jour de la liste NIOSH, une demande de régularisation pour l'extension de la licence d'exploitation à la fabrication médicaments contenant des substances dangereuses, accompagnée du dossier indiqué au paragraphe IV.1et /ou un plan d'actions.

Les laboratoires qui ne sont pas prédisposés à la fabrication des substances dangereuses, du point de vue conception des locaux et traitement d'air, doivent établir un plan d'action avec les délais prévus proposant des solutions de mise en conformité tels que des travaux de réaménagement ou la sous traitance chez des fabricants agréés pour la fabrication de ces catégories de médicaments.

Les différentes situations envisageables sont les suivantes :

- absence de dépôt de dossier de régularisation dans les délais 6 mois à partir de la date de publication de la mise à jour de la liste NIOSH) : les spécialités concernées seront examinées par le Comité Technique des Spécialités Pharmaceutiques (CTSP) pour statuer sur les AMM en vigueur ;
- les délais de régularisation prévus dans le plan d'action dépassent les deux ans à partir de la date de publication de la mise à jour de la liste NIOSH: le dossier sera examiné au niveau de la commission d'agrément pour l'octroi d'une licence d'exploitation des établissements de fabrication de médicaments destinés à la médecine humaine ainsi que le CSTP pour statuer sur les AMM en vigueur. ;
- les délais de régularisation prévus dans le plan d'action ne dépassent pas les deux ans à partir de la date de publication de la mise à jour de la liste NIOSH: aucune suspension d'AMM n'est envisagée ;
- la licence d'exploitation n'a pas été régularisée au bout de deux ans à partir de la date du dépôt du dossier de régularisation : le dossier sera examiné au niveau de la commission d'agrément pour l'octroi d'une licence d'exploitation des établissements de fabrication de médicaments destinés à la médecine humaine ainsi que le CSTP pour statuer sur les AMM en vigueur.