

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

LIGNE DIRECTRICE

*Gestion Des Produits À
Risque Élevé (Confinement
Et Manipulation Spécifique)*

2025



*(Basée sur les exigences OMS, PIC/S, ICH
Q9, ISO 14644 et guide OEB/OEL)*

Table des matières

INTRODUCTION	2
Objet	2
Définitions principales	2
CATEGORIES DE PRODUITS CONCERNES	3
TABLEAU CONSOLIDÉ : CLASSES / SOUS-CLASSES NÉCESSITANT CONFINEMENT (AVEC EXEMPLES ET NIVEAU RECOMMANDÉ)	5
PRINCIPES GÉNÉRAUX DE GESTION	7
DOCUMENTATION ÉXIGÉE	7
ANNEXES (À JOINDRE AU DOSSIER DE CHANGEMENT MAJEUR)	8
RÉFÉRENCE RÉGLEMENTAIRE	8

INTRODUCTION

Objet

La présente ligne directrice définit les exigences minimales pour la gestion, la fabrication et le contrôle des produits pharmaceutiques nécessitant un niveau de confinement spécifique, en raison de leur toxicité, activité pharmacologique élevée, caractère sensibilisant, cytotoxique, ou immunomodulateur.

Elle s'applique à tous les établissements de fabrication de produits pharmaceutiques, quelle que soit la forme galénique.

Définitions principales

- **OEB (Occupational Exposure Band)** : Classement du risque pour la santé basée sur la toxicité et le potentiel d'exposition.
 - OEB 1 : faible ($\geq 1000 \mu\text{g}/\text{m}^3$).
 - OEB 2 : modéré ($100\text{--}1000 \mu\text{g}/\text{m}^3$).
 - OEB 3 : moyen à élevé ($10\text{--}100 \mu\text{g}/\text{m}^3$).
 - OEB 4 : élevé ($1\text{--}10 \mu\text{g}/\text{m}^3$).
 - OEB 5 : très élevé ($< 1 \mu\text{g}/\text{m}^3$).
- **OEL (Occupational Exposure Limit)** : Limite d'exposition professionnelle ($\mu\text{g}/\text{m}^3$).
- **Confinement** : Ensemble des mesures techniques, organisationnelles et procédurales destinées à éviter toute contamination croisée ou exposition du personnel.

CATEGORIES DE PRODUITS CONCERNES

CLASSE / SOUS-CLASSE THERAPEUTIQUE	EXEMPLES DE SUBSTANCES	NIVEAU OEB RECOMMANDÉ	TYPE DE CONFINEMENT REQUIS	EXIGENCES TECHNIQUES CLES
ANTIHERMONAUX / HORMONOTHERAPIES	Œstrogènes, Progestatifs, Androgènes, Corticostéroïdes, LHRH Agonistes	OEB 4–5	Zones confinées avec pression négative, filtration HEPA double	Flux séparés, EPI complets, validation du nettoyage renforcée
CYTOTOXIQUES / ANTINEOPLASIQUES	Agents Alkylants, Anthracyclines, Taxanes, Platines, Méthotrexate, Cyclophosphamide	OEB 5	Isolateurs, sas de confinement, traitement des effluents spécifique	Manipulation sous isolateur, destruction contrôlée des déchets
IMMUNOSUPPRESSEURS / IMMUNOMODULATEURS	Ciclosporine, Tacrolimus, Sirolimus, Mycophénolate	OEB 4–5	Système HVAC dédié, confinement local	Personnel restreint, suivi environnemental renforcé
ANTIBIOTIQUES SENSIBILISANTS	Pénicillines, Céphalosporines, Carbapénèmes	OEB 4	Locaux dédiés avec système HVAC indépendant	Séparation stricte de tout autre flux de production
PRODUITS HAUTEMENT ACTIFS (HPAPI)	Produits Anticancéreux Ciblés, Inhibiteurs De Tyrosine Kinase, Peptides Cytotoxiques	OEB 5	Isolateur fermé + sas double entrée	Validation du confinement et étude de dispersion particulaire
ANTIVIRAUX PUISSANTS	Ritonavir, Lopinavir, Sofosbuvir, Dolutégravir	OEB 3–4	Confinement local avec filtration HEPA	Nettoyage validé, contrôle aéraulique continu
PRODUITS BIOLOGIQUES RECOMBINANTS	Anticorps Monoclonaux, Protéines De Fusion, Vaccins Recombinants	OEB 3–4	Locaux de confinement BSL-2	Validation environnementale et qualification biocontention

CLASSE / SOUS-CLASSE THERAPEUTIQUE	EXEMPLES DE SUBSTANCES	NIVEAU OEB RECOMMANDÉ	TYPE DE CONFINEMENT REQUIS	EXIGENCES TECHNIQUES CLES
CONJUGUES ANTICORPS– MEDICAMENT (ADC)	Brentuximab Vedotin, Trastuzumab Emtansine	OEB 5	Isolateurs + double confinement	Contrôle particulaire renforcé, procédures de décontamination spécifiques
PRODUITS HORMONAUX / ANABOLISANTS	Estradiol, Stanozolol	OEB 4	Zones confinées indépendantes	Gestion des déchets biologiquement actifs obligatoire
PRODUITS STEROÏDIENS INHALES OU TRANSDERMIQUES	Béclométhasone, Budésonide	OEB 4	Poste de confinement local	Contrôle d'exposition individuel
PRODUITS HAUTEMENT SENSIBILISANTS	B-Lactamines, Sulfamides, Certains Anesthésiques Volatils	OEB 3–4	Enceintes ventilées, flux d'air indépendant	Validation de décontamination et procédures de purge
PRODUITS DE THERAPIE GENIQUE / CELLULAIRE	Vecteurs Viraux (AAV, Lentivirus)	OEB 5 / BSL-2+	Salles classées confinement biologique	Validation spécifique de stérilisation et d'inactivation virale
PRODUITS RADIOPHARMACEUTIQUES	Iodé, Technétium, Lutétium Conjugué	OEB 5	Confinement radiologique + blindage	Contrôle dosimétrique, gestion spécifique des déchets

TABLEAU CONSOLIDÉ : CLASSES / SOUS-CLASSES NÉCESSITANT CONFINEMENT (AVEC EXEMPLES ET NIVEAU RECOMMANDÉ)

Légende niveau confinement (recommandation usuelle)

Niveau A — Confinement maximal : isolateurs fermés / systèmes complètement clos, suites dédiées, pressions séparées, sas de décontamination, élimination contrôlée des déchets. (Exigé pour HPAPI de haut niveau, ADC payloads, toxines).

Niveau B — Confinement renforcé : locaux dédiés avec HVAC dédié (pressions négatives/positives selon flux), circulation séparée, procédures et nettoyage validé, équipements dédiés.

Niveau C — Ségrégation contrôlée : zone dédiée dans site multi-produit, procédures strictes, validations de nettoyage renforcées (mais pas forcément isolateurs).

CLASSE / SOUS-CLASSE	POURQUOI CONFINEMENT	EXEMPLES REPRÉSENTATIFS (APIS / PAYLOADS / PRODUITS)	NIVEAU RECOMMANDÉ
HPAPI (HIGHLY POTENT APIS)	Très faible dose active, toxicité à faibles expositions ; risque de contamination croisée	Toute API avec OEL très faible ; ex. petits molécules oncologiques très puissants, certains immunomodulateurs	A / B selon OEL
ANTINEOPLASIQUES — CYTOTOXIQUES (PETITES MOLECULES)	Toxicité systémique / mutagénicité / cancérogénicité	Doxorubicine, paclitaxel, vincristine, vinblastine, cyclophosphamide, cisplatine	A / B
ADCS (ANTICORPS-MEDICAMENT CONJUGUES)	Anticorps + payload cytotoxique (très dangereux) → risque à toutes étapes (conjugaison, chargement, formulation)	Payloads : MMAE, MMAF, DM1, DM4, calicheamicin, PBD, auristatines ; Ex. brentuximab vedotin (Adcetris), trastuzumab emtansine (Kadcyla)	A (isolateurs fortement recommandés) dam.lonza.com+1
PRODUITS BIOLOGIQUES COMPLEXES (MABS NON CONJUGUES / BIOSIMILAIRES)	Asepsie / risque immunologique ; généralement moins de risque toxico par contamination mais besoins stériles	Trastuzumab, adalimumab — production en bioréacteurs ; purification	B / C (confinement biologique + salles aseptiques)

CLASSE / SOUS-CLASSE	POURQUOI CONFINEMENT	EXEMPLES REPRÉSENTATIFS (APIS / PAYLOADS / PRODUITS)	NIVEAU RECOMMANDÉ
SUBSTANCES HAUTEMENT ACTIVES HORMONALES / ANTI-HORMONES	Effets endocriniens à très faible dose (perturbation) — risque pour opérateurs et contamination croisée	Antihormones : tamoxifène, fulvestrant; Anti-androgènes : enzalutamide, bicalutamide; Aromatase inhibitors: anastrozole/letrozole; GnRH analogues ; Insuline, somatropine	B (confinement si poudre ou faible OEL ; niveau A si OEL très bas)
CYTOSTATIQUES BIOLOGIQUES & IMMUNOTOXINES	Très toxiques ; peuvent être produits biologiquement	Immunotoxines, conjugués peptides-toxines	A / B
VIRAL VECTORS / PRODUITS DE THERAPIE GENIQUE (AAV, LENTIVIRUS, ADENOVIRUS, ONCOLYTIQUES)	Risque biologique infectieux / réplication, biosécurité requise (BSL- 2/3 selon vecteur)	AAV, lentivirus, adenovirus — vecteurs délivrant gènes	Confinement biosécurité (BSC/BSL conforme) + GMP
CELLULES THERAPIE (CAR-T, CELLULES SOUCHES)	Travail ex vivo sur cellules humaines : risque biologique et contamination	CAR-T, thérapies cellulaires autologues/allogéniques	Environnements BSL-2/3 spécifiques + salles cloisonnées
PRODUITS DERIVES DU SANG / PLASMATIQUES	Risque infectieux et sensibilité du produit	Immunoglobulines, facteurs de coagulation	B / C selon process
PEPTIDES THERAPEUTIQUES & HORMONES PEPTIDIQUES	Potentiels effets à faible dose (ex. peptides puissants)	Exemples : certains agonistes/antagonistes peptidiques ; insuline, GLP- 1 analogues	B (voire A si OEL très bas)
OLIGONUCLEOTIDES (ASO, SIRNA)	Nouveaux mécanismes, faible-dose possible, risques toxico inconnus	ASOs, siRNA thérapeutiques	B (évaluation cas- par-cas)
TOXINES BIOLOGIQUES (BOTULINUM, RICINE, ETC.)	Extrêmement toxiques, exigences de biosécurité strictes	Toxine botulique (fabrication très réglementée)	A / installation spécialisée + autorisations

CLASSE / SOUS-CLASSE	POURQUOI CONFINEMENT	EXEMPLES REPRÉSENTATIFS (APIS / PAYLOADS / PRODUITS)	NIVEAU RECOMMANDÉ
RADIOPHARMACEUTIQUES	Radioactivité → blindage, hot-cells, traitement effluents radioactifs	I-131, Tc-99m (production, formulation)	Confinement radiologique spécifique
ANTIBIOTIQUES “CRITICALLY IMPORTANT” / AGENTS FAVORISANT RESISTANCE	Risque d’impact environnemental et sélection de résistance	Certains glycopeptides, carbapénèmes (fabrication contrôlée)	B (séparation stricte stockage / process)
POUDRES INHALABLES / FORMES AEROSOLISANTES	Forte génération d’aérosols → haut risque d’exposition	Micronised APIs pour inhalation	A/B avec systèmes clos et contrôles d’aérosols

PRINCIPES GÉNÉRAUX DE GESTION

1. **Aucune nouvelle classe thérapeutique ou sous-classe à risque élevé ne peut être introduite sans notification préalable et approbation formelle de l’autorité.**
2. Une **évaluation du risque OEB/OEL** doit être réalisée avant toute fabrication, avec validation par le responsable AQ.
3. Les zones dédiées doivent être **physiquement séparées**, avec **flux d’air indépendants**.
4. Tout transfert de produit OEB ≥ 4 nécessite **inspection préalable sur site**.
5. Des **protocoles de nettoyage spécifiques** (détermination du seuil de contamination croisée acceptable) doivent être validés.
6. La **formation spécifique du personnel** à la manipulation des produits HPAPI est obligatoire et tracée.
7. La **surveillance environnementale** (particulière, microbiologique, chimique) est renforcée et documentée.

DOCUMENTATION EXIGÉE

- Étude d’exposition (OEL/OEB) validée.
- Étude QRM selon ICH Q9.
- Validation de confinement (IQ/OQ/PQ).
- Validation de nettoyage et de désinfection.
- Plans HVAC avec pressions différentielles et zones de confinement.
- SOP spécifiques (accès, EPI, gestion des déchets).
- Rapports de formation du personnel.

ANNEXES (À JOINDRE AU DOSSIER DE CHANGEMENT MAJEUR)

- Cartographie des zones confinées.
- Registre des produits OEB ≥ 3 .
- Liste des équipements dédiés.
- Programme annuel de requalification des systèmes confinés.
- Validation microbiologique et particulière après chaque campagne.

RÉFÉRENCE RÉGLEMENTAIRE

OMS TRS 986, Annexe 2 – GMP for Pharmaceutical Products.

PIC/S PE 010-5 – Guide de classification des produits hautement actifs.

ICH Q9 – Quality Risk Management.

EudraLex Vol. 4 – Chap. 3 et 5 (prévention des contaminations croisées).

ISO 14644 (salles propres).