
**Dispositifs médicaux utilisant des tissus
animaux et leurs dérivés —**

Partie 3:

**Validation de l'élimination et/ou de
l'inactivation des virus et autres agents
responsables d'encéphalopathie
spongiforme transmissible (EST)**

iTeh STANDARD PREVIEW
(standards.iteh.ai)

Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives —

*Part 3: Validation of the elimination and/or inactivation of viruses and
transmissible spongiform encephalopathy (TSE) agents*

<https://standards.iteh.ai>

56810a8195d0/iso-22442-3-2007



PDF – Exonération de responsabilité

Le présent fichier PDF peut contenir des polices de caractères intégrées. Conformément aux conditions de licence d'Adobe, ce fichier peut être imprimé ou visualisé, mais ne doit pas être modifié à moins que l'ordinateur employé à cet effet ne bénéficie d'une licence autorisant l'utilisation de ces polices et que celles-ci y soient installées. Lors du téléchargement de ce fichier, les parties concernées acceptent de fait la responsabilité de ne pas enfreindre les conditions de licence d'Adobe. Le Secrétariat central de l'ISO décline toute responsabilité en la matière.

Adobe est une marque déposée d'Adobe Systems Incorporated.

Les détails relatifs aux produits logiciels utilisés pour la création du présent fichier PDF sont disponibles dans la rubrique General Info du fichier; les paramètres de création PDF ont été optimisés pour l'impression. Toutes les mesures ont été prises pour garantir l'exploitation de ce fichier par les comités membres de l'ISO. Dans le cas peu probable où surviendrait un problème d'utilisation, veuillez en informer le Secrétariat central à l'adresse donnée ci-dessous.

iTeh STANDARD PREVIEW
(standards.iteh.ai)

[ISO 22442-3:2007](https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/2af5e2b5-02af-44ff-a492-56810a8195d0/iso-22442-3-2007)

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/2af5e2b5-02af-44ff-a492-56810a8195d0/iso-22442-3-2007>



DOCUMENT PROTÉGÉ PAR COPYRIGHT

© ISO 2007

Droits de reproduction réservés. Sauf prescription différente, aucune partie de cette publication ne peut être reproduite ni utilisée sous quelque forme que ce soit et par aucun procédé, électronique ou mécanique, y compris la photocopie et les microfilms, sans l'accord écrit de l'ISO à l'adresse ci-après ou du comité membre de l'ISO dans le pays du demandeur.

ISO copyright office
Case postale 56 • CH-1211 Geneva 20
Tel. + 41 22 749 01 11
Fax. + 41 22 749 09 47
E-mail copyright@iso.org
Web www.iso.org

Publié en Suisse

Sommaire

Page

Avant-propos.....	iv
Introduction	v
1 Domaine d'application	1
2 Références normatives	1
3 Termes et définitions	2
4 Exigences générales	3
4.1 Gestion des risques	3
4.2 Origine et processus de fabrication	3
4.3 Exigences générales liées à la validation	3
5 Analyse bibliographique	4
5.1 Conduite de l'analyse bibliographique	4
5.2 Application des résultats de l'analyse bibliographique	4
5.3 Virus	4
5.4 Agents EST	4
6 Étude d'élimination et/ou d'inactivation des virus et des agents EST	5
6.1 Généralités	5
6.2 Protocole	5
6.3 Réalisation de l'étude	6
6.4 Interprétation des données	6
7 Rapport final	6
8 Réexamen du rapport final	6
9 Surveillance et contrôle de routine des paramètres critiques du processus	6
Annexe A (normative) Exigences relatives à l'analyse bibliographique	7
Annexe B (informative) Directives relatives à l'étude de l'élimination et/ou de l'inactivation des virus	11
Annexe C (informative) Directives relatives à l'étude de l'élimination et/ou de l'inactivation des agents EST	16
Annexe D (informative) Directives relatives à la réduction d'échelle	18
Annexe E (informative) Évaluation statistique des titres de virus et des facteurs de réduction et estimation de leur validité	19
Annexe F (informative) Calcul des facteurs de réduction	20
Annexe G (informative) Probabilité de détection d'agents à faible concentration	21
Bibliographie	22

Avant-propos

L'ISO (Organisation internationale de normalisation) est une fédération mondiale d'organismes nationaux de normalisation (comités membres de l'ISO). L'élaboration des Normes internationales est en général confiée aux comités techniques de l'ISO. Chaque comité membre intéressé par une étude a le droit de faire partie du comité technique créé à cet effet. Les organisations internationales, gouvernementales et non gouvernementales, en liaison avec l'ISO participent également aux travaux. L'ISO collabore étroitement avec la Commission électrotechnique internationale (CEI) en ce qui concerne la normalisation électrotechnique.

Les Normes internationales sont rédigées conformément aux règles données dans les Directives ISO/CEI, Partie 2.

La tâche principale des comités techniques est d'élaborer les Normes internationales. Les projets de Normes internationales adoptés par les comités techniques sont soumis aux comités membres pour vote. Leur publication comme Normes internationales requiert l'approbation de 75 % au moins des comités membres votants.

L'attention est appelée sur le fait que certains des éléments du présent document peuvent faire l'objet de droits de propriété intellectuelle ou de droits analogues. L'ISO ne saurait être tenue pour responsable de ne pas avoir identifié de tels droits de propriété et averti de leur existence.

L'ISO 22442-3 a été élaborée par le comité technique ISO/TC 194, *Évaluation biologique des dispositifs médicaux*, sous-comité SC 1, *Sécurité des produits tissulaires*.

L'ISO 22442 comprend les parties suivantes, présentées sous le titre général *Dispositifs médicaux utilisant des tissus animaux et leurs dérivés*:

- *Partie 1: Application de la gestion des risques*
- *Partie 2: Contrôles de l'origine, de la collecte et du traitement*
- *Partie 3: Validation de l'élimination et/ou de l'inactivation des virus et autres agents responsables d'encéphalopathie spongiforme transmissible (EST)*

Introduction

Certains dispositifs médicaux utilisent des matériaux d'origine animale.

Des tissus animaux et leurs dérivés sont utilisés dans la conception et la fabrication de dispositifs médicaux pour obtenir des caractéristiques de performance présentant des avantages par rapport à celles offertes par des matériaux d'origine non animale. La diversité et la quantité de matériaux d'origine animale utilisés dans les dispositifs médicaux sont variables. Ces matériaux peuvent constituer une partie importante du dispositif (par exemple les valves cardiaques d'origine bovine/porcine, les substituts osseux destinés à être utilisés dans des applications dentaires ou orthopédiques, les dispositifs hémostatiques) peuvent être un revêtement ou une enduction du produit (par exemple collagène, gélatine, héparine) ou peuvent être utilisés dans le processus de fabrication du dispositif (par exemple les dérivés du suif tels que les oléates et les stéarates, le sérum de veau fœtal, les enzymes, les milieux de culture).

Il importe d'être conscient du fait que l'exposition à une méthode correctement validée et parfaitement maîtrisée d'inactivation/d'élimination des virus et des agents EST ne constitue pas le seul facteur lié à la démonstration de la sécurité du produit. Il faut également veiller d'une part à un certain nombre de facteurs et notamment l'origine, la collecte, le traitement, la conservation, la transformation, les essais réalisés sur des tissus et/ou des cellules d'origine animale, et, d'autre part, au contrôle de l'environnement dans lequel le produit est fabriqué, assemblé et conditionné. Il est préférable que le fabricant tienne compte du fait que chaque étape de fabrication peut contribuer à la contamination ainsi qu'à l'élimination et/ou à l'inactivation des virus et des agents EST.

S'agissant de la sécurité des dispositifs médicaux, deux approches complémentaires (voir l'ISO 22442-1) peuvent être adoptées pour contrôler la contamination éventuelle des tissus. Il s'agit essentiellement

- a) de sélectionner le matériau d'origine de manière à réduire le plus possible la contamination par des virus et/ou des agents EST (voir l'ISO 22442-1 et l'ISO 22442-2),
- b) de fournir des preuves scientifiques valides démontrant l'aptitude des processus de fabrication à éliminer ou à inactiver les virus et/ou les agents EST (objet de la présente partie de l'ISO 22442).

Les exigences relatives au système qualité applicables à des fins réglementaires aux dispositifs médicaux sont spécifiées dans l'ISO 13485. Les normes relatives aux systèmes de management de la qualité reconnaissent que, pour certains processus utilisés lors de la fabrication, l'efficacité de ces processus ne peut pas être totalement vérifiée par un contrôle et des essais ultérieurs sur le produit. L'élimination et/ou l'inactivation des virus et des agents EST constitue un exemple de processus spécial dont l'efficacité ne peut être vérifiée par un contrôle et des essais sur le produit. C'est pourquoi les points suivants doivent être pris plus particulièrement en considération:

- la définition du ou des processus et des matériaux à utiliser;
- la validation de l'inactivation avant son utilisation en routine;
- la surveillance des performances du processus pendant la fabrication;
- la maintenance appropriée des équipements;
- la formation du personnel, etc.

De nombreux cas de contamination virale dont on ne connaissait ni ne suspectait la présence s'étant déclarés par le passé au cours de la fabrication, une évaluation du processus de fabrication peut fournir un niveau supplémentaire de confiance par rapport à l'élimination d'un grand nombre de virus, y compris des virus pathogènes inconnus. Des principes similaires peuvent s'appliquer aux agents EST.

NOTE Il est préférable que les exigences spécifiées soient respectées afin d'assurer la conformité avec la présente partie de l'ISO 22442. Les directives données dans les NOTES et les annexes informatives ne sont pas normatives et ne constituent pas une liste de contrôle pour les auditeurs.

iTeh STANDARD PREVIEW
(standards.iteh.ai)

[ISO 22442-3:2007](https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/2af5e2b5-02af-44ff-a492-56810a8195d0/iso-22442-3-2007)

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/2af5e2b5-02af-44ff-a492-56810a8195d0/iso-22442-3-2007>

Dispositifs médicaux utilisant des tissus animaux et leurs dérivés —

Partie 3:

Validation de l'élimination et/ou de l'inactivation des virus et autres agents responsables d'encéphalopathie spongiforme transmissible (EST)

1 Domaine d'application

La présente partie de l'ISO 22442 spécifie les exigences relatives à la validation de l'élimination et/ou de l'inactivation des virus et des agents EST au cours de la fabrication des dispositifs médicaux (à l'exception des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro) utilisant des tissus animaux ou des produits dérivés de tissus animaux, non viables ou rendus non viables. Elle s'applique lorsque cela est requis par le processus de gestion des risques décrit dans l'ISO 22442-1. Elle ne couvre pas les autres agents transmissibles et non transmissibles.

NOTE 1 L'analyse et la gestion des risques sont décrites dans l'ISO 22442-1. Les processus conventionnels de stérilisation, lorsqu'ils sont utilisés pour le traitement des tissus animaux destinés aux dispositifs médicaux, ne se sont pas avérés totalement efficaces pour l'inactivation des agents responsables d'encéphalopathie spongiforme transmissible. Le choix de l'origine est ainsi d'une extrême importance (voir l'ISO 22442-1 et l'ISO 22442-2).

NOTE 2 L'ISO 11135, l'ISO 11137, l'ISO 11737-1, l'ISO 13408, l'ISO 14160, l'ISO 14937 et l'ISO 17665-1 peuvent être applicables aux bactéries, moisissures et levures (voir Bibliographie).

La présente partie de l'ISO 22442 ne couvre pas l'utilisation de tissus humains dans les dispositifs médicaux.

La présente partie de l'ISO 22442 ne spécifie pas un système de management de la qualité permettant le contrôle de toutes les étapes de fabrication des dispositifs médicaux.

NOTE 3 La présente partie de l'ISO 22442 n'exige pas un système de management de la qualité complet lors de la fabrication, mais elle spécifie des exigences pour la plupart des éléments d'un système de management de la qualité. Il est préférable de se référer aux normes relatives aux systèmes de management de la qualité (voir l'ISO 13485) qui contrôlent toutes les étapes de fabrication ou de retraitement des dispositifs médicaux. Les éléments du système de management de la qualité qui sont exigés par l'ISO 22442 peuvent former une partie d'un système de management de la qualité en conformité avec l'ISO 13485.

La présente partie de l'ISO 22442 n'envisage pas l'impact d'une méthode d'élimination et/ou d'inactivation sur l'efficacité du dispositif médical par rapport à son utilisation prévue.

2 Références normatives

Les documents de référence suivants sont indispensables pour l'application du présent document. Pour les références datées, seule l'édition citée s'applique. Pour les références non datées, la dernière édition du document de référence s'applique (y compris les éventuels amendements).

ISO 22442-1:2007, *Dispositifs médicaux utilisant des tissus animaux et leurs dérivés — Partie 1: Application de la gestion des risques*

ISO 22442-2, *Dispositifs médicaux utilisant des tissus animaux et leurs dérivés — Partie 2: Contrôles de l'origine, de la collecte et du traitement*

3 Termes et définitions

Pour les besoins du présent document, les termes et définitions donnés dans l'ISO 22442-1 ainsi que les suivants s'appliquent.

3.1 agent EST modèle
agent EST qui présente une résistance connue au traitement physique et/ou chimique utilisé par analogie comme référence pour l'inactivation des agents EST pertinents, démontrant ainsi l'efficacité du processus d'inactivation utilisé

3.2 virus modèle
virus qui présente une résistance connue au traitement physique et/ou chimique utilisé par analogie comme référence pour l'inactivation des virus pertinents, démontrant ainsi l'efficacité du processus d'inactivation utilisé

NOTE Ces modèles comprennent les modèles viraux (ARN, ADN, enveloppé, non enveloppé) et les modèles bactériophages.

3.3 facteur de réduction total
somme des facteurs de réduction des différentes étapes du processus

3.4 cellule permissive
cellule qui peut être infectée par le virus étudié et à l'intérieur de laquelle le virus se reproduit

3.5 facteur de réduction
quotient de la charge de virus ou d'agent EST dans le matériau pertinent utilisé ou dans le dispositif avant l'étape d'inactivation ou d'élimination, par la charge de virus ou d'agent EST après l'étape d'inactivation ou d'élimination, lorsque le matériau ou le dispositif est prêt pour l'étape suivante du processus de fabrication, exprimé en termes de facteur de réduction logarithmique décimal (\log_{10})

3.6 agent EST pertinent
agent EST connu pour, ou susceptible de, contaminer le matériau d'origine ou d'autres matériaux utilisés dans le processus de fabrication

3.7 virus pertinent
virus connu pour, ou susceptible de, contaminer le matériau d'origine ou d'autres matériaux utilisés dans le processus de fabrication

3.8 revalidation
ensemble de modes opératoires documentés destinés à confirmer une validation établie

3.9 processus à échelle réduite réduction d'échelle
processus à une échelle réduite spécifiée qui simule les paramètres de performance utilisés dans le processus de fabrication en grandeur réelle

3.10 stérilisation
processus validé utilisé pour rendre un produit exempt de toutes les formes de micro-organismes viables

3.11

validation

mode opératoire écrit utilisé pour obtenir, enregistrer et interpréter les résultats nécessaires pour établir qu'un procédé fourni de façon constante est un produit conforme aux spécifications prédéterminées

[ISO/TS 11139:2006, définition 2.55]

4 Exigences générales

4.1 Gestion des risques

L'analyse et la gestion des risques doivent être réalisées conformément à l'ISO 22442-1.

Les processus de fabrication jugés efficaces pour certains matériaux d'origine animale, comme décrit dans l'ISO 22442-1:2007, Annexe C, doivent être dûment pris en compte.

4.2 Origine et processus de fabrication

Un système documenté doit être établi et mis à jour pour maîtriser la source des matières premières d'origine animale. L'ISO 22442-2 doit, dans la mesure du possible, être utilisée pour satisfaire à cette exigence.

Le processus de fabrication doit être établi et contrôlé afin de réduire le plus possible la charge de virus et d'agents EST dans les matériaux de départ, les produits intermédiaires et les produits finis.

Des modes opératoires et des protocoles documentés appropriés doivent être établis afin de s'assurer de la mise en œuvre des paramètres validés de traitement durant les processus de fabrication de routine.

NOTE Il est possible d'employer un système de management de la qualité conforme à l'ISO 13485 pour satisfaire aux exigences du présent article.

4.3 Exigences générales liées à la validation

4.3.1 Modes opératoires documentés

Les modes opératoires documentés et les exigences stipulées dans la présente partie de l'ISO 22442 doivent être mis en application. La documentation et les enregistrements doivent être révisés et approuvés par le personnel désigné (voir 4.3.2).

Les modes opératoires pour toute analyse bibliographique et/ou toute étude d'inactivation doivent être documentés et les enregistrements doivent être conservés pendant une période définie par le fabricant.

4.3.2 Personnel

La responsabilité de la mise en œuvre de la présente partie de l'ISO 22442 doit être attribuée à un personnel qualifié.

Les exigences relatives à la qualification, à la formation ou à l'expérience du personnel doivent être documentées et adaptées à la fonction, aux responsabilités et aux compétences de chacun.

NOTE Le niveau de qualification, de formation et d'expérience requis pour le personnel à différents niveaux dépend des activités mises en œuvre.

4.3.3 Étalonnage

Un système efficace doit être établi, documenté et mis à jour pour l'étalonnage de tous les appareillages de contrôle, d'indication et d'enregistrement utilisés pour la validation.

4.3.4 Équipement

Un équipement approprié, tel que spécifié dans le protocole doit être utilisé. Tous les équipements exigeant une maintenance régulière doivent être entretenus conformément à des modes opératoires documentés. Les enregistrements relatifs à la maintenance doivent être conservés.

L'équipement doit notamment pouvoir mettre en œuvre le processus prévu dans les limites définies. En outre, si l'équipement n'est pas identique à celui employé dans les cycles de production normale, une documentation suffisante doit être disponible pour démontrer que les paramètres de performance sont équivalents à ceux utilisés dans le cycle de production.

4.3.5 Systèmes expérimentaux

Les auxiliaires des systèmes expérimentaux utilisés pour les études de validation tels que les produits chimiques, les systèmes cellulaires et les animaux de laboratoire doivent être identifiés, justifiés, contrôlés et documentés de façon appropriée.

5 Analyse bibliographique

5.1 Conduite de l'analyse bibliographique

Une analyse bibliographique doit être effectuée, de la manière spécifiée dans l'Annexe A, pour identifier et analyser les données sur l'élimination et/ou l'inactivation des virus et des agents EST.

5.2 Application des résultats de l'analyse bibliographique

Les informations techniques issues de l'analyse bibliographique doivent être utilisées pour optimiser la conception d'une étude d'inactivation et/ou d'élimination.

Toute extrapolation fondée sur l'inactivation des virus et des agents EST doit être justifiée et documentée.

La variabilité intrinsèque des matériaux d'origine animale utilisés dans les dispositifs médicaux et des processus de fabrication peut conduire à une mauvaise interprétation de la validité des données publiées et doit être prise en considération.

5.3 Virus

Le fabricant doit apporter la preuve que l'analyse bibliographique fournit une indication sur l'efficacité d'une étape d'inactivation et/ou d'élimination. L'analyse bibliographique est une condition préalable à la réalisation d'une étude d'inactivation virale. Dans des cas exceptionnels, lorsque le fabricant choisit de ne pas réaliser d'étude, il doit justifier et documenter sa décision.

Lorsque les informations disponibles ne prouvent pas l'élimination et/ou l'inactivation des virus, une stratégie alternative de gestion des risques doit alors être mise en œuvre (voir l'ISO 22442-1).

5.4 Agents EST

L'analyse bibliographique doit porter sur les méthodes publiées d'élimination et/ou d'inactivation des agents EST qui sont susceptibles de convenir pour le dispositif médical considéré. En particulier, les matériaux d'origine animale et les processus de fabrication auxquels il est fait référence dans la littérature doivent être comparables à ceux utilisés pour le dispositif médical considéré (voir Annexe A). Une étude d'inactivation validée doit être effectuée lorsque l'analogie des matériaux et des processus ne peut pas être démontrée ou lorsque des déclarations spécifiques relatives à l'inactivation des agents EST sont faites par le fabricant (voir Article 6).

Lorsque les informations disponibles ne prouvent pas l'élimination et/ou l'inactivation des agents EST, une stratégie alternative de gestion des risques doit alors être mise en œuvre (voir l'ISO 22442-1).

Des considérations particulières relatives à la fabrication de certains matériaux d'origine animale sont fournies dans l'ISO 22442-1:2007, Annexe C.

6 Étude d'élimination et/ou d'inactivation des virus et des agents EST

6.1 Généralités

Si la nécessité s'impose de réaliser une étude d'élimination et/ou d'inactivation (voir 5.3 et 5.4), celle-ci doit être effectuée de telle sorte qu'elle justifie l'efficacité des étapes de fabrication choisies par rapport aux agents sélectionnés (voir Annexes B et C).

Si le fabricant utilise des processus de stérilisation validés pour les bactéries, les moisissures et les levures, ces processus doivent néanmoins être validés par des données pertinentes pour l'élimination et/ou l'inactivation des virus et des agents EST.

6.2 Protocole

Le protocole d'étude visant à démontrer l'élimination et/ou l'inactivation des virus et des agents EST durant la fabrication doit détailler les éléments suivants, en les accompagnant, le cas échéant, de valeurs et de critères d'acceptabilité.

- a) Les risques identifiés associés au tissu concerné (voir l'ISO 22442-1).
- b) L'identification du ou des agents pertinents.
- c) Les raisons justifiant le choix des combinaisons particulières d'agents modèles:

les agents modèles destinés à l'étude d'élimination et/ou d'inactivation doivent être choisis par le fabricant. La justification du choix du ou des agents modèles doit être documentée;

NOTE 1 Ces modèles comprennent des modèles viraux (ARN, ADN, enveloppé, non enveloppé, voir également le Tableau B.1) et des modèles d'agents EST.

NOTE 2 Dans le cadre des études, il est possible de procéder à un biodosage des agents EST (sur des souris ou des hamsters) pour la validation de l'inactivation des agents par le ou les processus de fabrication du dispositif médical ou de ses composants. Ces études ont été considérées comme prédictives de l'efficacité de l'inactivation dans le cas d'agents EST susceptibles de provoquer des maladies telles que l'encéphalopathie spongiforme bovine, la tremblante et la maladie de Creutzfeldt-Jakob.

- d) L'identification et la définition de l'étape ou des étapes de fabrication choisies pour éliminer et/ou inactiver les virus et les agents EST correspondants.
- e) La documentation de toute réduction d'échelle, incluant la démonstration de la validité de la version réduite du processus de fabrication.

NOTE 3 Des directives relatives à la réduction d'échelle sont données dans l'Annexe D.

NOTE 4 Il est préférable de tenir compte de la possibilité, pour une étape de traitement, d'avoir un effet indésirable sur l'efficacité de l'inactivation et/ou l'élimination des étapes de traitement ultérieures. Il peut s'avérer inadéquat de s'appuyer sur les données bibliographiques relatives à l'efficacité des étapes de traitement individuelles si ces données disponibles ne se rapportent pas à la même séquence de traitements que celle utilisée par le fabricant.

NOTE 5 Il est peu probable que le facteur de réduction global soit égal à la somme des facteurs de réduction relatifs aux étapes de traitement individuelles qui utilisent des mécanismes physiques, chimiques, enzymatiques ou thermiques similaires ou des réactifs similaires pour réduire la charge de virus ou d'agent EST. Il peut y avoir une perte d'efficacité lors de l'application ultérieure de la même étape de traitement.

- f) Les méthodes de calcul des facteurs de réduction.
- g) La méthode d'estimation des cinétiques de réduction, le cas échéant (voir Annexes E et F).

NOTE 6 Il est préférable de s'intéresser particulièrement aux limites statistiques et physiques de l'échantillonnage et aux limites de sensibilité des méthodes de détection (voir également B.3.5 et les Annexes C, E et F).

6.3 Réalisation de l'étude

L'étude doit être conduite conformément au protocole.

6.4 Interprétation des données

Le facteur de réduction doit être déterminé (voir B.3.5 et les Annexes C, E et F). L'efficacité des étapes de fabrication identifiées pour l'élimination et/ou l'inactivation des virus et des agents EST doit être examinée. La réduction d'échelle et les autres variables qui influent sur les résultats doivent être pris en compte.

NOTE Dans une étude contrôlée, les facteurs de réduction sont généralement calculés pour chaque étape.

7 Rapport final

Un rapport final contenant les points suivants doit être constitué:

- l'analyse bibliographique (voir Article 5 et Annexe A);
- et/ou une évaluation critique des données obtenues au cours de toute élimination;
- et/ou une étude d'inactivation réalisée (voir Article 6);
- une conclusion générale; et
- une référence à l'ISO 22442-3.

Le rapport doit identifier les paramètres de fabrication critiques pour l'efficacité du processus d'inactivation ou d'élimination. Des limites acceptables doivent être déterminées et spécifiées pour ces paramètres.

Il est nécessaire de fournir un aperçu montrant toutes les étapes de traitement pertinentes en indiquant les facteurs de réduction d'agent (voir B.3.5 et Annexe C).

NOTE Cet aperçu peut prendre la forme d'un organigramme.

Le rapport doit être signé par les personnes désignées comme responsables de son élaboration, de son analyse et de son approbation. Le rapport doit être conservé et inclus dans le dossier de gestion des risques (en vue d'une ou de plusieurs revalidations, voir Article 8).

8 Réexamen du rapport final

Les modes opératoires de réexamen du rapport final par des personnes désignées comme responsables doivent être documentées.

Le réexamen du rapport final doit être effectué en cas de modifications significatives du ou des processus de fabrication et/ou lorsque des informations pertinentes non prises en compte lors de l'élaboration du rapport final deviennent disponibles, par exemple des preuves scientifiques valides, des publications scientifiques et des publications faisant autorité. Si nécessaire, des actions correctives et/ou des études complémentaires doivent être effectuées et incluses dans le rapport pour revalider le processus de fabrication.

Les enregistrements relatifs à tout réexamen du rapport final doivent être conservés.

9 Surveillance et contrôle de routine des paramètres critiques du processus

Le fabricant doit garantir, lors de la fabrication, la surveillance et le contrôle de tous les paramètres critiques identifiés dans le rapport final.