La Vague

LE MAGAZINE DE LA PHARMA ET DES BIOTECHS

N° 69 I Avril 2021
Trimestriel

Dossier de lot électronique : les opportunités … Et les pièges à éviter.

Individual closed isolators for cell therapy.

Comment accélérer la libération grâce aux CAPA ?

Introduction à la norme ASTM E3263-20.

Dossier de Lot

Technologie Barrière

www.a3p.org

ISSN 1298-047

La Vague 69.indd 1 05/05/2021 17:53

Sommaire

N°69 // Avril 2021

Édito I Accélérer quoi qu'il en coûte… 3

Ils ont participé à ce numéro I Nos contributeurs 4

Billet d'humeur I Recruter pendant la crise sans "criser" !! 5

La Chronique I L'intelligence relationnelle 6

Réglementaire I Toutes les actualités 7

Actualités A3P I Guide scientifique & technique A3P 9

Actualités A3P I Vos prochains rendez-vous A3P 10

Actualités A3P I Le Contrôle de la qualité des médicaments, une formation universitaire ouverte sur l'Afrique 11

Actualités A3P I A3P Formation certifié de la marque Qualiopi, gage de qualité et d'excellence ! 13

Dossier de lot I Comment accélérer la libération grâce aux CAPA ? 15

Dossier de lot I La libération pilotée et maîtrisée par le management visuel.. 22

Dossier de lot I Dossier de lot électronique : les opportunités … Et les pièges à éviter 24

Dossier de lot I Le défi de la digitalisation des enregistrements de production 28

Microbiology I A technological evaluation for "on-line " pharmaceutical water analysis... 31

Techno Barrier I Individual closed isolators for cell therapy. 37

Sanitization I Evaluation Combination Sanitization Regimen for Cleanroom Start-Up. 41

Inspection visuelle I Introduction à la norme ASTM E3263-20 46

La Vague
Revue trimestrielle N° 69 - Avril 2021

• Editeur
A3P Association
30, rue Pré Gaudry - 69007 Lyon
Tél. 04 37 28 30 40
Numéro offert aux adhérents de l'Association (valeur 10€)

• Directeur de la Publication
Didier MEYER, Vice-Président A3P
E-mail : dgastonmeyer@gmail.com

• Rédactrice en Chef
Anne RIGOULOT

• Coordinateur
Frédéric ESTASSY
E-mail : festassy@a3pservices.com

• Conception & graphisme
Sophie TORGUE
E-mail : storgue@a3pservices.com
Jérémie COURDOUAN

• Impression
VL développement
42000 Saint-Just-Saint-Rambert

Dépot légal à parution
N° d'ISSN : 1298-047
N° CPPAP : en cours

Tous droits réservés. Les articles publiés dans la revue n'engagent que la responsabilité de leurs auteurs.

Adhérez à l'Association et profitez de tous les avantages !

Faîtes partie du **réseau** A3P et **recevez** tous les trimestres **sur votre bureau, la version papier** du magazine.
En plus, depuis votre espace personnalisé sur le site A3P, vous pourrez bénéficier de tous les **contenus techniques, scientifiques et réglementaires**, accéder aux **annuaires adhérents et sociétés**, participer à des **événements privilèges** et utiliser l'**application mobile**.

Toutes les infos sur www.a3p.org/adhesion/

L'adhésion est nominative et annuelle de date à date de facturation (1, 2, 3 ans). Elle est valable dans tous les pays (Belgique, Espagne, Italie, France, pays du Maghreb et Suisse).

La Vague 69.indd 2 05/05/2021 17:53

Edito

Par Alain RACHON - Merck Biodevelopment

Accélérer quoi qu'il en coûte...

Depuis plus d'un an, le monde traverse une crise sanitaire sans précédent dont les conséquences économiques, financières, commerciales, sociales et humaines ne sont pas encore évaluées ou même connues.
En limitant notre recul au seul siècle dernier, force est de constater que l'humanité a toujours dû faire face à diverses périodes troublées telles que les guerres, les pandémies ou encore les catastrophes naturelles ou nucléaires.
Mais contrairement à ces événements, la crise actuelle est exceptionnelle par le fait que l'ensemble des chaînes logistiques ont été touchées simultanément. Ainsi, les impacts se sont fait ressentir dans toutes les régions du monde et ont touché tous les secteurs économiques allant des denrées alimentaires aux produits manufacturés en passant par le secteur tertiaire et les services au sens large.

Dans ce contexte, l'industrie pharmaceutique se trouve propulsée en tête des secteurs en tension face à une demande mondiale de vaccins préventifs ou de médicaments curatifs contre le SARS-CoV-2, jamais connue jusqu'alors.
En un an, les schémas de développements cliniques et d'approbation de mise sur le marché propres au "Monde d'Avant", ont été remis en cause et ont volé en éclats sous l'effet du Covid 19 avec un maître mot "ACCÉLÉRER".

Tous les acteurs du secteur de la santé sont impactés :
Les industriels (bio)pharmaceutiques qui ont dû assurer des développements cliniques en moins d'1 an contre 8 à 10 ans jusqu'alors ; Les Instances Réglementaires locales qui collaborent pleinement avec les Agences Centrales Européennes ou Américaines afin de délivrer les autorisations de mise sur le marché dans un délai maximum de quelques semaines ; Les fournisseurs de matières premières et les sous-traitants impliqués dans la production des principes actifs et des produits pharmaceutiques qui doivent faire face à une demande non planifiée, équivalente à environ 2 fois la quantité mondiale de doses de vaccins produites annuellement. Cette situation unique a eu pour corollaire la mise en œuvre d'optimisations des outils de production existants ou la création de capacités supplémentaires dans des délais records, généralement autour de 6 mois.

En période de pandémie, il convient d'accélérer certes…mais sans confondre vitesse et précipitation. En effet, le développement et la mise sur le marché de vaccins ou traitements contre le SARS-CoV-2 doivent toujours satisfaire aux exigences scientifiques et réglementaires qui permettent de garantir leurs qualités, sécurités et efficacités
Pour ces raisons, le Comité Scientifique d'A3P a donc décidé de consacrer la Vague aux technologies barrières et aux dossiers de libération de lots pharmaceutiques.

Le développement technique des technologies barrières est continu depuis près de 30 ans et il contribue largement d'une part à augmenter le niveau d'assurance de stérilité des procédés aseptiques mais également de rapidement déployer des capacités de production supplémentaires. Deux ans après la parution d'un numéro de la Vague présentant la synthèse des travaux du Groupe d'Intérêts Communs (G.I.C), il est apparu nécessaire de faire le point sur les avancés scientifiques, technologiques et réglementaires dans le cadre d'un large déploiement industriel et d'une mise en œuvre accélérée.

La libération de lots est quant à elle, une disposition réglementaire issue des directives européennes. Elle permet de garantir que tous les lots de vracs ou produits finis mis sur le marché européen, ont fait l'objet d'un contrôle de qualité par une autorité nationale. Là encore, la pandémie actuelle appelle à challenger les pratiques habituelles de revue du dossier de fabrication et de contrôle des lots. Ainsi, il en va de même pour l'Assurance Qualité que pour le télétravail, la crise actuelle a accéléré le passage à la digitalisation avec comme objectifs de raccourcir les durées de libérations tout en sécurisant les données et en limitant les erreurs qui pourraient entraîner des retards de livraisons, voir des rappels de lots.

À toute chose, malheur est bon… Face à la crise que nous traversons, le secteur pharmaceutique dans sa globalité a su se mobiliser et faire évoluer ses schémas de fonctionnement en faisant émerger de nouvelles technologies et modes de travail afin d'atténuer les risques liés aux chaînes d'approvisionnements.

**Comme toujours, La Vague vous en donnera des illustrations concrètes au travers des articles parus.
Alors… Accélérez-en sa lecture et sa diffusion dans votre réseau.**

La Vague 69.indd 3 05/05/2021 17:53

Merci à nos Contributeurs

Ils ont participé à ce numéro

Arnaud HUC, rédacteur en chef invité de ce numéro

Académie de la Qualité efficace / Consultant, Coach, Formateur, Expert en efficacité de la Qualité / arnaud.huc@a-qe.eu

Après plus de 10 années sur plus de 20 sites de production, en tant que consultant, j'ai pu cons-tater qu'il est difficile de construire une culture "Qualité" durable sur les sites... Et pour cause ! Les équipes Qualité passent leur temps à traiter des problèmes plutôt qu'à faire ce qui compte vraiment : accompagner le terrain, faire de l'amélioration continue, assurer l'inspection readiness, etc... Plusieurs facteurs organisationnels, de pilotage et de processus expliquent ce manque "d'éfficacité" de la Qualité. Avec l'Académie de la Qualité efficace, je m'efforce d'apporter des solutions pour traiter ces problématiques à la racine et ainsi libérer du temps aux équipes Qualité et alléger la pression sur les activités du quotidien.

Marine TARCHE

MERCK BIODEVELOPMENT

Rédactrice de " La libération pilotée et maîtrisée par le management visuel."

Responsable Assurance Qualité Opérationnelle chez Merck Biodevelopment, entreprise du Groupe Merck. Elle travaille depuis 8 ans sur le site de Martillac et a occupé plusieurs fonctions en Production, Compliance, Amélioration Continue et en Assurance Qualité dans les formes injectables classiques et dans les produits issus des biotechnologies.exemplaires sont envoyés

Amin GOUNINE

PYXIS

Mohamed BOUDJELOUD

PYXIS

Rédacteurs de "Dossier de lot électronique : les opportunités .... Et les pièges à éviter."

Fondateurs de la société PYXIS, née d'une passion commune de l'aspect production en milieu pharmaceutique ainsi que l'envie de vouloir faire évoluer ce milieu à l'aide de technologies agiles et innovantes.
Notre métier réside dans les systèmes d'information orientés production comme notamment les Manufacturing Execution System (MES) qui permettent la mise en place de dossiers de lot électronique.
Le champ d'intervention concerne toutes les phases de la mise en place de projets de digitalisation (études de faisabilité, définition du besoin, paramétrage, qualification, documentation, mise en production et suivi des délivrables...).

Aline GRACIET

MERCK

Rédactrice de "Le défi de la digitalisation des enregistrements de production"

Aline Graciet est ingénieur en biotechnologie diplômée de l'ENSTBB (Bordeaux). Elle a commencé son parcours professionnel en tant que consultante Assystem en Belgique où elle a travaillé pour Baxter et GSK. Elle a été rapidement attirée par la philosophie LEAN dès le début de son parcours par envie d'initier et d'accompagner des changements qui faciliteraient les processus pharmaceutiques souvent inutilement complexes et historiquement figés. Responsable Excellence Opérationnelle sur le site Merck Healthcare de Martillac (Gironde, France) depuis 2019, elle développe ses compétences digitales afin de moderniser et simplifier la gestion de la documentation.

Jim POLARINE

STERIS

Thomas WALKER

STERIS

Rédacteurs de "Evaluation of a Quaternary Ammonium RTU Disinfectant & Hydrogen Peroxide/Peracetic RTU Combination Sanitization Regimen for Cleanroom Start-Up."

Mr. Polarine is a senior technical service manager at STERIS Corporation. His current technical focus is microbial control in cleanrooms and other critical environments. He is a 2019 PDA Michael S. Korczynski Award recipientand he is a frequent industry speaker and published several PDA book chapters and articles related to cleaning and disinfection and contamination control. He is active on the PDA's COVID-19 Task Force and the PDA's Microbial Excursions Task Force. He was a co-author on PDA's Technical Report #70 on Cleaning and Disinfection. Mr. Polarine teaches at the PDA and the University of Tennessee. He is the current President for the PDA Missouri Valley Chapter and Technical Coordinator for the IEST. He is also a leader on the PDA's Chapter Council Steering Committee. Mr. Polarine graduated from the University of Illinois with a Master of Arts in Biology.

Thomas Walker is a Senior Quality Assurance Manager for Novartis Pharmaceuticals. He has been with Novartis for 27 years. In his current role, he serves as the quality representative for the new integrated isolator filling and lyophilization line.. Mr. Walker has had multiple professional affiliations during his career including PDA and ISPE. He has presented webinars for Novartis on topics including cleanroom design and operation, cleanroom cleaning and disinfection and disinfectant efficacy testing. Mr. Walker graduated from the University of Texas at Arlington with a Bachelor of Science degree in in Biology. When not working, he enjoys family time, flying, beekeeping and traveling.

Didier MEYER

DMCOMPLIANCE

Rédacteur de "Individual closed isolators for cell therapy"

Didier Meyer has spent most of his career in separation technology and isolation technology on the supplier side. He is currently consultant at DMCompliance and member of the A3P Board.

Chakyr DJANE

VETOQUINOL

Yann DUBAN

DELPHARM HUNINGUE.

Paul-Adrien MATHON

ACADÉMIE DE LA QUALITÉ EFFICACE.

Rédacteurs de "Comment accélerer la libération grâce aux CAPA ?"

Chakyr DJANE, membre de l'UL6S, est actuellement responsable groupe excellence opérationnelle pour l'industriel chez Vetoquinol. Selon une approche systémique, il déploie au niveau mondial une culture de la performance qui va de la définition de la stratégie à la mise en œuvre sur le terrain, en travaillant autant les méthodes que les organisations et les comportements. Dans l'industrie pharmaceutique, mécanique et photographique, il a aussi travaillé à l'amélioration des performances opérationnelles comme responsable Assurance Qualité et responsable Supply-Chain. Chakyr est ingénieur des industries chimiques (ENSIC), Black Belt Lean, CPIM et coach en intelligence émotionnelle.

Responsable d'unité de production - Pharmacien industriel Après 9 années à travailler dans l'industrie pharmaceutique sur des fonctions allant de la qualité opérationnelle au management de site de production à l'étranger, Yann est un fervent défenseur de l'idée que la qualité et la production sont indissociables. Les services d'assurance qualité amèneront de la productivité aux ateliers et les services de production amèneront de l'efficience aux services d'assurance qualité. De plus avec les outils du Lean Manufacturing, la synergie de cet ensemble peut amener à des résultats exceptionnels.

Depuis 8 ans, Paul-Adrien, Pharmacien Industriel, a occupé des postes proches du terrain en qualité comme en production, dans différents pays et travaille aujourd'hui comme consultant. Cette diversité lui a permis de constater le manque d'efficacité, la récurrence et la similarité des problèmes dans les sites. Il déploie aujourd'hui des approches innovantes pour éliminer ces problématiques et ainsi donner plus de temps aux équipes Qualité pour faire ce qui compte vraiment : accompagner le terrain et faire de l'amélioration continue.

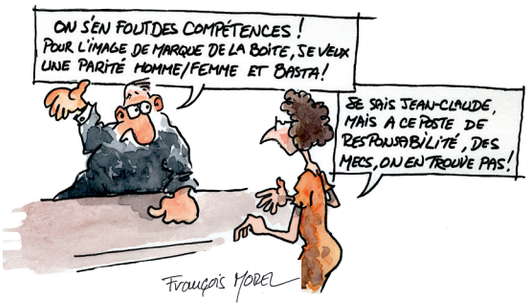
Vous aussi, vous souhaitez participer aux prochains numéros ? Faites-nous parvenir vos propositions d'articles qui seront étudiées par le comité de lecture pour approbation. *=> Coordonnées des contacts page 2*

La Vague 69.indd 4 05/05/2021 17:53

Billet d'Humeur

Par Jean-Louis Belmon - Administrateur A3P

Recruter pendant la crise sans "criser" !!



La période COVID, on a l'impression que ça ne s'arrêtera jamais !
On rentre dans notre troisième confinement.
Plus ou moins épargné de la première vague de l'épidémie,
la région niçoise dont je suis originaire est dans le rouge à son tour. il faut s'adapter, rester positif, motiver et continuer à avancer. Le challenge du moment, faire face à une activité soutenue et devoir renforcer l'équipe et recruter dans ce contexte pas très favorable.
Des candidats qui ne sont pas très enclins à bouger, quitter leur emploi pour changer de région, qui plus est venir dans une région qui affiche du rouge.
Pourtant à écouter mes nouveaux collaborateurs, la notion de risque ne transparaît pas dans ce contexte particulier, au contraire. Laura témoigne : "*ça reste un risque mesuré, si ma période d'essai ne se passait pas comme prévu, je pourrais toujours revenir vers mon précédent job chez un consultant car il y a beaucoup de demande.*"
De plus, au niveau installation pas de difficultés particulières, les agences de locations se sont adaptée et offrent toutes des services de visite virtuelle, le plus contraignant reste encore la gestion des enfants.
"*Heureusement que mon enfant n'était pas encore scolarisé vu la fermeture des écoles !*"
En tant que recruteur on a dû s'adapter aussi. On ne rencontre presque plus les candidats physiquement. Les consignes strictes limitent les visites sur site, l'évaluation et la sélection des candidats s'opère à travers des échanges en visio comme d'ailleurs beaucoup d'échanges actuellement. On réserve la rencontre physique au dernier entretien de finalisation de l'embauche… contre toute attente, ce processus est performant, et le taux de réussite des nouvelles embauches est plutôt très bon !!

Nous faisons face à plusieurs catégories de candidats, d'une part des personnes déjà en poste qui affichent une certaine frilosité à bouger alors que d'autre part des personnes sur le marché du travail restent motivées. Pour finir, il y a une dernière catégorie de personnes qui fait part de son ras-le-bol vis à vis de la situation sanitaire stressante. Ils témoignent le besoin viscéral de changer de vie, de bouger pour se rapprocher de leur famille, de leur région ou tout simplement se mettre au vert. Ils sont guidés par un besoin urgent de sortir des villes. Le mode de réflexion a changé, les projections de changement de jobs des candidats qui étaient sur du moyen terme, se font désormais à court terme.

Au final, l'équipe s'est étoffée, il a fallu s'adapter à la situation, dans la phase de recrutement mais également gérer la phase d'intégration. La tendance au télétravail ne facilite pas l'accompagnement au quotidien sur les sites de production, toutefois les personnes s'accoutument à cette nouvelle façon de travailler,
le résultat est très positif et nous laisse espérer le meilleur pour un avenir sans COVID !!

La Vague 69.indd 5 05/05/2021 17:53

La Chronique

Par Patrick HIBON DE FROHEN - Chroni-coeur A3P

L'intelligence relationnelle

Une autre manière d'être intelligent

Si il y a bien un concept qui a été ressassé à l'envie pendant cette pandémie, c'est bien celui de la "Communication". Mot d'ailleurs généralement affublé de qualificatifs, tels que "manque de...", "erreur de ...", "déficit de...". Et cela a concerné aussi bien nos "élites" politiques, scientifiques ou divers médias. Pourtant entourés de cabinets remplis d'experts en tout genre, ces élites ont accumulé des fautes de communication : certains politiques se sont pris pour des scientifiques, des scientifiques institutionnalisés se sont pris pour des politiques et certains journalistes se sont pris pour les deux ! Evidemment cela a jeté le trouble et l'incertitude chez nos concitoyens qui ne savaient plus à quel sachant se vouer. Imaginez un peu si nous avions pratiqué et vécu cela dans nos entreprises…

En effet, pendant cette période, le télétravail s'est quelque peu généralisé et a modifié notablement les rapports et les liens tant hiérarchiques qu'entre collègues. Tout bon directeur des Ressources Humaines sait que la communication interne est un des piliers de la gestion de l'entreprise et se fixe donc des objectifs de trois ordres :

Des objectifs de l'ordre de la communication descendante : faire connaître les valeurs fondamentales de l'entreprise, conforter chacun dans son rôle dans l'entreprise, faire partager une vision et jouer le rôle de ciment fédérateur, faire adhérer au projet collectif de l'entreprise, faire connaître les règles communes et rassurer sur la pérennité de l'entreprise.

Des objectifs de l'ordre de la communication ascendante : faciliter la connaissance du terrain par le top management, percevoir le climat social, être à l'écoute de suggestions d'amélioration (car souvent les meilleurs idées viennent du terrain) et donc sortir de son bureau !!, transmettre ses compétences, son savoir-faire, assurer le renouvellement d'un salarié qui quitte l'entreprise, etc.

Des objectifs de l'ordre de la communication transversale : faciliter le partage d'expériences, inciter à l'interaction au quotidien entre salariés, services…

L'utilisation complémentaire de ces trois types de communication amène à adhérer à un projet partagé, et au sentiment d'appartenance de tous les salariés.

Et c'est incontestablement ce qui a manqué à ces conseillers/pseudo-experts en communication de nos "élites" ! Et s'ils avaient appliqué quelques-uns de ces principes, la perception de nos concitoyens en aurait été toute différente, à coup sûr !

Mais si ces objectifs sont nécessaires, leurs mises en œuvre nécessitent des qualités et des compétences qui s'appuient sur **l'intelligence émotionnelle** (celle qui nous permet d'utiliser nos émotions comme source d'informations utiles) et est liée à l'intelligence sociale (celle qui nous permet de prendre en compte les besoins d'une communauté, d'un ensemble de personnes au-delà de notre cercle proche).
Quand on parle d'intelligence relationnelle, on parle d'un ensemble de compétences qui s'acquièrent et se développent – mais cela ne se fait pas d'un coup de baguette magique ! Les compétences développées dans le cadre de l'intelligence relationnelle permettent de communiquer et d'agir en tenant compte de la situation comme de celles et ceux avec qui on est en relation et/ou à qui on s'adresse. Ce qui peut nécessiter persévérance et adaptation, respect, fermeté et souplesse, focalisation et prise de recul… autant d'aptitudes mises en valeur dans les compétences de l'intelligence relationnelle. C'est comme une sorte de langage que l'on parle, une "zone frontière" entre le communiquant et les autres. Si celui-ci ne parle pas le langage de son interlocuteur, s'il n'est pas capable de s'adapter un minimum à sa façon de fonctionner, s'il ne cherche pas au moins en partie à répondre à ses besoins, quelles raisons aurait-il de rester en contact avec lui ? Il sortira de sa zone et ira se mettre en relation avec d'autres (ce qui, pour la sphère publique, fait le jeu des "complotistes" en l'occurrence).

Développer le sens du contact permet de créer puis de maintenir des relations à la fois plus agréables et plus productives. Et cela impose donc humilité, honnêteté émotionnelle, courage aussi… et oser les essais-erreurs avec ajustements.
Le niveau le plus haut et le plus abouti est celui de la communion correspondant à une communication qui vient du cœur. Et reconnaissons que, là également, cela a sacrément manqué à nos "élites" …

Je terminerai en saluant l'application, par A3P, d'un outil (numérique) de ces grands principes, à savoir la création de "l'Essentiel" qui reprend les actions que l'Association mène, pour, comme le dit si bien Frédéric Estassy, son directeur, "*garder le lien et continuer à communiquer.*"

La Vague 69.indd 6 05/05/2021 17:53

Réglementaire

À ne pas manquer !

Ce point réglementaire trimestriel proposé par la société AKTEHOM, présente les récentes évolutions réglementaires au regard du cycle de vie du produit. Cette sélection des parutions intervenues depuis la précédente édition se focalise sur les grandes thématiques impactant les métiers pharmaceutiques

This quarterly regulatory point presents recent regulatory developments in terms of product lifecycle. Since the previous edition, this selection of publications focuses on the major themes impacting the pharmaceutical professions.

Analytique - Analytical

Origine	Titre	Type	Date
EDQM	**Publication de Pharmeuropa 33.2** *Tous les nouveaux textes et les textes révisés pour des raisons techniques sont publiés dans Pharmeuropa pour enquête publique. La date limite de réception des commentaires pour Pharmeuropa 33.2 est le 30 juin 2021*	Draft	29/03/2021
FDA	**Control of Nitrosamine Impurities in Human Drugs Guidance for Industry** *Recommandations sur les mesures que les fabricants d'API et de produits pharmaceutiques devraient prendre pour détecter et prévenir les niveaux inacceptables d'impuretés de nitrosamine dans les produits pharmaceutiques. Le guide décrit également les conditions susceptibles d'introduire des impuretés de nitrosamine*	Final	24/02/2021
USP	**USPNF 2021 Issue 2** *Publication de nouveaux chapitres généraux et monographies, applicables à partir du 1er avril 2021, entre autres :* *(643) Total Organic Carbon* *(659) Packaging and Storage Requirements...*	Final	26/03/2021

Développement - Development

Origine	Titre	Type	Date
FDA	**Human Gene Therapy for Neurodegenerative Diseases** *Ce guide fournit des recommandations aux sponsors qui développent des produits de thérapie génique pour les maladies neurodégénératives*	Draft	05/01/2021

Inspection – Inspection

Origine	Titre	Type	Date
MHRA	**Guidance for industry on MHRA's expectations for return to UK on-site inspections** *La MHRA a annoncé son retour aux inspections GxP sur site à partir du 29 mars. Il s'agira d'une approche combinée d'inspection à la fois à distance et sur site. Ce guide détaille les points à considérer pour les inspections sur site.*	Info	19/03/2021
PIC/S	**Workplan for 2021** *Publication du plan de travail 2021 du PIC/S*	Final	17/03/2021

En collaboration avec AKTEHOM SANTÉ

La Vague 69.indd 7 05/05/2021 17:53

Dispositifs Médicaux - Produits Combinés

Origine	Titre	Type	Date
EC	**Management of Legacy Devices MDR EUDAMED** *Ce document contient les détails sur la façon dont les dispositifs médicaux historiques seront identifiés dans EUDAMED et la façon dont les différents identifiants uniques seront générés / attribués.*	Final	15/02/2021
FDA	**Safer Technologies Program for Medical Devices: Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff** *La FDA lance un nouveau programme volontaire pour certains dispositifs médicaux et produits combinés dont on s'attend raisonnablement à ce qu'ils améliorent considérablement la sécurité des traitements ou des diagnostics actuellement disponibles*	Final	06/01/2021
MHRA	**Medical device stand-alone software including apps** *Guide sur ce qu'est un dispositif médical d'application logicielle et comment se conformer aux exigences légales*	Final	26/01/2021

Fabrication – Manufacturing

Origine	Titre	Type	Date
ANSM	**Bonnes Pratiques de Fabrication – Annexe 17 "Essai de libération en temps réel et libération paramétrique"** *Mise à jour du guide des Bonnes Pratiques de Fabrication pour intégrer le remplacement de la ligne directrice 17 "Libération paramétrique" par l'annexe 17 "Essai de libération en temps réel et libération paramétrique". L'annexe 17 des BPF est désormais alignée avec l'annexe 17 "Real Time Release Testing and Parametric Release" des GMP européennes, en vigueur depuis 26 décembre 2018.*	Final	15/01/2021
EMA	**GMP requirements applicable to the early manufacturing steps for comminuted plants and herbal extracts used as active substances** *Clarification sur l'application des GMP Part 2 aux étapes de broyage et extraction initiale des dans la fabrication de plantes broyées non transgéniques et d'extraits d'herbes utilisés comme substances actives*	Q&A	05/02/2021
FDA	**COVID-19 Container Closure System and Component Changes: Glass Vials and Stoppers Guidance for Industry** *Recommandations sur le contenu et la catégorie appropriée des soumissions de changement post-approbation concernant la déclaration et la mise en œuvre de certains changements courants des composants du système de fermeture des contenants (CCS) constitués de flacons de verre et de bouchons pour les produits pharmaceutiques stériles, y compris les produits biologiques, administrés par voie parentérale. Ce guide n'est destiné à rester en vigueur que pendant la durée de l'urgence de santé publique liée au COVID-19*	Final	04/03/2021
WHO	**Guideline on good manufacturing practices for investigational radiopharmaceutical products (QAS/21.878)** *L'objectif de cette directive publiée par l'OMS en partenariat avec en partenariaT avec l'Agence internationale de l'énergie atomique (AIEA), est de répondre aux attentes et aux tendances actuelles des bonnes pratiques de fabrication (BPF) spécifiques aux radiopharmaceutiques expérimentaux utilisés dans les essais cliniques et d'harmoniser le texte avec les principes d'autres lignes directrices internationales connexes.*	Draft	10/03/2021
WHO	**Good manufacturing practices for medical gases (QAS/21.875)** *Cette directive se concentre sur la production, le contrôle, le stockage et la distribution de gaz médicaux*	Draft	19/02/2021

En collaboration avec AKTEHOM SANTÉ

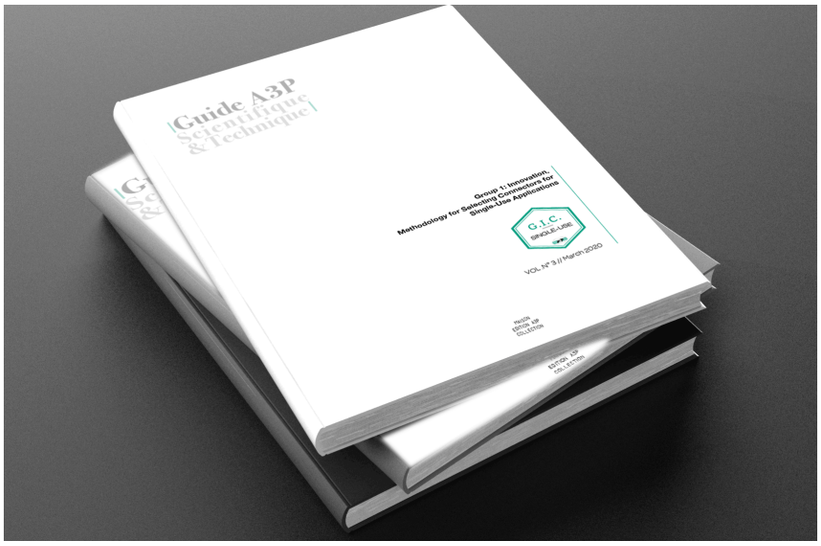
La Vague 69.indd 8 05/05/2021 17:53

Actualités A3P

Alain Nonn, coleader du GIC CPV

Guide scientifique & technique A3P

"Continued Process Verification – CPV"



En janvier 2019, un Groupe d'Intérêt Commun (GIC) a été créé sur le thème de la **Vérification Continue des Procédés (CPV)** afin de réunir des industriels fabricants et des fournisseurs (des secteurs pharmaceutique et biotechnologique) dont le but est de partager les pratiques et les questionnements et de faire progresser les problématiques exposées. Les membres de ce GIC, représentants des sociétés Sanofi Pasteur, Nanobiotix, Pierre Fabre Médicaments, Biomérieux, Aspen Pharma, Sanofi, Aktehom, Vetoquinol, Lilly, Aguettant, Téoxane, LFB Biomédicaments, Stratégie Santé, Stallergène Greer et Alpha Pharma Consulting, ont réalisé plusieurs travaux dont la redaction de deux articles parus dans La Vague de juillet 2019, la contribution aux journées **Maitrise des Procédés** qui se dérouleront en **octobre 2021** et dernièrement l'édition d'un **guide pratique de mise en place et de gestion de la CPV**.

La Vérification Continue des Procédés représente la **troisième phase (stage 3) du processus de validation des procédés** faisant suite au développement des procédés (stage 1) et à la qualification des équipements et de la performance des procédés (stage 2). Après l'analyse des réponses à une enquête menée par le GIC durant le premier semestre 2019, il a été mis en évidence que de nombreuses sociétés n'avaient pas encore mis en place la CPV ou étaient en train de le faire.
De ce fait, il a paru utile de définir un mécanisme simple d'implémentation de ce processus, de son intégration dans le système Qualité des entreprises et de sa gestion. De nombreux thèmes, tels que l'intégrité des données, les outils statistiques ou l'interprétation des cartes de contrôles y sont traités.
Conscients que la CPV demande un investissement en ressources important, le GIC est toutefois convaincu que le retour sur investissement est positif, permettant :

- de **surveiller les procédés** de fabrication et d'assurer l'état validé en permanence ;
- d'**éviter des dérives de procédé** en réagissant à temps par l'identification en temps réel de tendances qui pourraient être investiguées et corrigées avant de potentiels rejets de lots ;
- d'**éviter des investigations d'anomalies** ;
- de **souder des équipes pluridisciplinaires** travaillant ensemble autour d'un même objectif.

Le tout en étant en **conformité par rapport aux requis réglementaires** permettant ainsi d'éviter des remarques d'inspection et de devoir la mettre en place dans l'urgence ce qui conduirait à des surcoûts. Finalement, les ressources sont utilisées de manière constructive et travaillent avec sérénité plutôt que d'intervenir dans l'urgence et le stress. Certaines d'entre elles pourront même être redéployées pour travailler sur d'autres activités.

Pour télécharger ce guide, rendez-vous dans votre espace adhérent sur le site A3P.
Découvrez toute la collection disponible en téléchargement au format PDF.
www.a3p.org/guide-scientifique-technique/

La Vague 69.indd 9 05/05/2021 17:53

Rejoignez la communauté A3P
LinkedIn

Vos prochains RDV avec les thèmes abordés en 2021

Après concertation avec nos partenaires locaux et l'application des règles gouvernementales, un ensemble de mesures strictes de santé et de sécurité seront mises en place pour que vous puissiez participer, échanger et partager en toute confiance.

MEDICAL DEVICES	**26 & 27 MAI**	Visioconférences
FORUM A3P BELGIQUE : NOVEL DRUG MODALITIES	**3 JUIN**	Visioconférences
ECOMPLIANCE : INFORMATISATION & AUTOMATISATION	**16 JUIN**	Visioconférences
MICROBIOLOGY / ENDOTOXINS	**17 JUIN**	Visioconférences
CONTROL STRATEGY ICHQ12	**22 & 23 JUIN**	Visioconférences
VALIDATION DU NETTOYAGE	**29 & 30 JUIN**	Lille
TECHNOLOGIES BARRIÈRES : ISOLATEURS / RABS	**14 & 15 SEPTEMBRE**	Tours
DOSSIER DE LOT	**23 SEPTEMBRE**	Lyon
ANNEX 1	**28 SEPTEMBRE**	Lausanne
COSMETIQUE : AUDIT / NETTOYAGE / DÉSINFECTION	**5 OCTOBRE**	Lyon
MAITRISE DES PROCEDES : CPV / QBD / STATISTICAL	**6 & 7 OCTOBRE**	Lyon
VALIDATION OF DISINFECTANTS	**21 OCTOBRE**	Milan
MICROBIOLOGY & ALTERNATIVES METHODS	**19 OCTOBRE**	Madrid
ANNEX1, SINGLE USE, REMOTE AUDIT **CONGRES INTERNATIONAL A3P**	**23,24,25 NOVEMBRE**	Biarritz

A3P Services / Compte tenu de la situation liée à la pandemie, nous continuons à vous proposer des évènements au format le plus adapté.L'agenda des évènements peut évoluer durant l'année.

Programmes & inscription
www.a3p.org

La Vague 69.indd 10 05/05/2021 17:53

Actualités A3P

Professeur S. Ahid, Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'UM6SS

Le Contrôle de la qualité des médicaments, une formation universitaire ouverte sur l'Afrique

L'accessibilité au médicament est un élément déterminant de toute politique de santé. Elle est garantie par la politique pharmaceutique de chaque pays qui vise à assurer l'accessibilité géographique, physique, financière et en garantissant son efficacité et sa qualité (accessibilité qualitative). La qualité des médicaments de façon générale, qu'ils soient fabriqués ou importés, a toujours été considérée comme un axe prioritaire des politiques pharmaceutiques. Ces dernières continuent à mettre en place des outils performants permettant d'assurer celle-ci selon les standards internationaux et la sécurité des médicaments mis sur le marché marocain.
C'est dans cet objectif que la Faculté de Pharmacie de l'Université Mohammed VI des Sciences de la Santé (UM6SS) a souhaité contribuer à la formation des cadres de l'industrie du médicament en lançant un **mastère* professionnel "Contrôle Qualité des Médicaments"** en partenariat avec l'Association pour les Produits Propres et Parentéraux (A3P).

Ce mastère, premier en son genre, est le fruit de rapprochement entre l'université, l'industrie pharmaceutique et le monde associatif (A3P Maroc). Ce rapprochement a permis de réunir le savoir-faire en matière d'ingénierie pédagogique de l'université et l'expertise des praticiens de l'industrie pharmaceutique en vue de répondre au besoin des opérateurs de l'industrie pharmaceutique en matière de contrôle des médicaments. Le contenu de la formation, assurée par des experts nationaux et internationaux, est spécifiquement orienté vers les aspects de maîtrise du contrôle de la qualité qui s'appuie sur les référentiels généraux et spécifiques en vigueur. Le domaine d'application couvre l'ensemble des médicaments issus de la synthèse chimique et des biotechnologies.
"*Le contrôle qualité dans l'industrie pharmaceutique est essentiel pour apporter aux patients les produits thérapeutiques sûrs dont ils ont besoin. Les détenteurs de ce diplôme vont pouvoir définir et piloter les processus de contrôle des matières premières et des produits finis aux différentes étapes de fabrication et assureront également le suivi et la planification des analyses réalisées au laboratoire en vue de maintenir la qualité technique des analyses*" a indiqué Mme Yasmine Lahlou-Filali, Présidente d'A3P Maroc.

Par ailleurs, le format hybride, présentiel pour les participants locaux et à distance pour les étrangers, a permis l'accès à la formation d'une vingtaine de participants provenant de l'industrie pharmaceutique locale et africaine notamment du Togo, Djibouli et Mali. Cette ouverture sur l'Afrique, s'aligne avec l'esprit du développement de la coopération Sud-Sud, menée sous la conduite éclairée de Sa Majesté le Roi Mohammed VI, Que Dieu l'Assiste, et vise à participer à développer les potentialités de l'Afrique en formant des responsables en contrôle physico-chimique, microbiologique et développement analytique des médicaments chimiques et biotechnologiques.
"*Cette formation à dimension africaine permet de mettre à niveau les cadres de l'industrie opérant dans les laboratoires de*

La Vague 69.indd 11 05/05/2021 17:53

contrôle qualité des industries pharmaceutiques et des laboratoires publics et vise à favoriser l'insertion professionnelle, en accédant à des postes de responsabilités au sein de ces mêmes industries", a déclaré le Professeur Ahid. Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'UM6SS.

A rappeler aussi que cette formation cible plusieurs types de profils, notamment les responsables de laboratoire de contrôle qualité, les responsable affaires réglementaires, les responsables en développement analytique, les responsable de laboratoire de contrôle qualité en production, les responsable de fabrication et/ou de conditionnement, les chargés d'affaires technico-réglementaires, les pharmaciens responsables ainsi que les évaluateur dans les agences ou administrations ayant des missions liées à la sécurité sanitaire. Elle permettra ainsi aux participants de mettre en œuvre des analyses de contrôle qualité, développer et valider les méthodes analytiques, interpréter les résultats analytiques pour apprécier la conformité des produits, évaluer la conformité des techniques d'analyse et la conformité des produits à partir du dossier de fabrication et du dossier analytique et déployer les principes des BPF dans l'activité de contrôle.

"*L'Association A3P est très honorée de contribuer à ce projet. Il remplit pleinement une des missions d'A3P ; la transmission et le partage du savoir. De par sa structure qui rassemble les industriels et les fournisseurs de l'industrie pharmaceutique, A3P Maroc contribue aux travers de ses actions, tel que ce Master, à former et/ou à développer les connaissances des participants. Cette collaboration avec la Faculté de Pharmacie de l'Université Mohammed VI est une première étape et nous sommes prêts à l'accompagner dans cette ouverture vers l'Afrique*" a souligné Monsieur Fréderic Estassy, Directeur A3P et co-responsable scientifique et pédagogique du mastère.

Promo 2021 du mastère

** Le mastère est un diplôme d'établissement délivré hors du système universitaire. Il permet de se spécialiser après un bac + 5.*

La Vague 69.indd 12 05/05/2021 17:53

Actualités A3P

A3P Formation certifié de la marque Qualiopi, gage de qualité et d'excellence !

Délivrée sur la base du Référentiel National Qualité (RNQ) comprenant une grille de trente-deux indicateurs répartis dans sept compétences (contenu des formations, résultats obtenus, intégration des remarques, compétences des formateurs, recherche d'amélioration permanente, ...), **cette certification atteste de la qualité du processus et des sessions proposées**.

Le succès de cet audit est l'aboutissement d'un travail collaboratif avec l'équipe impliquée dans ce projet stratégique et constitue pour A3P Formation un solide socle pour continuer à **proposer des enseignements garant de la transmission et de l'apprentissage des métiers de notre industrie**.

PS : Obligatoire à partir du 1er janvier 2022, elle sera renouvelée tous les 3 ans et permet aux organismes l'éligibilité aux financements publics et mutualisés (OPCO).

Rendez-vous sur le site A3P, rubrique Formation et consultez l'ensemble des sessions proposées toute l'année, dans les 5 domaines spécifiques au "Propre et Stérile" : Maitrise de la contamination, Process, Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), Qualification et Systèmes Informatisés.

Plusieurs formats d'apprentissage sont possibles : en inter dans nos locaux à Lyon, en visioformation ou en intra dans vos locaux.

Toutes les infos www.a3p.org/formation/

La Vague 69.indd 13 05/05/2021 17:53

PYROSMART™ NEXTGEN

Recombinant *Limulus* Amebocyte Lysate

The Future of Sustainable LAL Recombinant Cascade Reagent (rCR) Arrives Soon!

Ensuring A Healthy World

Associates of Cape Cod Int'l., Inc.

Your Endotoxin & Glucan Experts

www.acciuk.co.uk · (+44) 151.547.7444

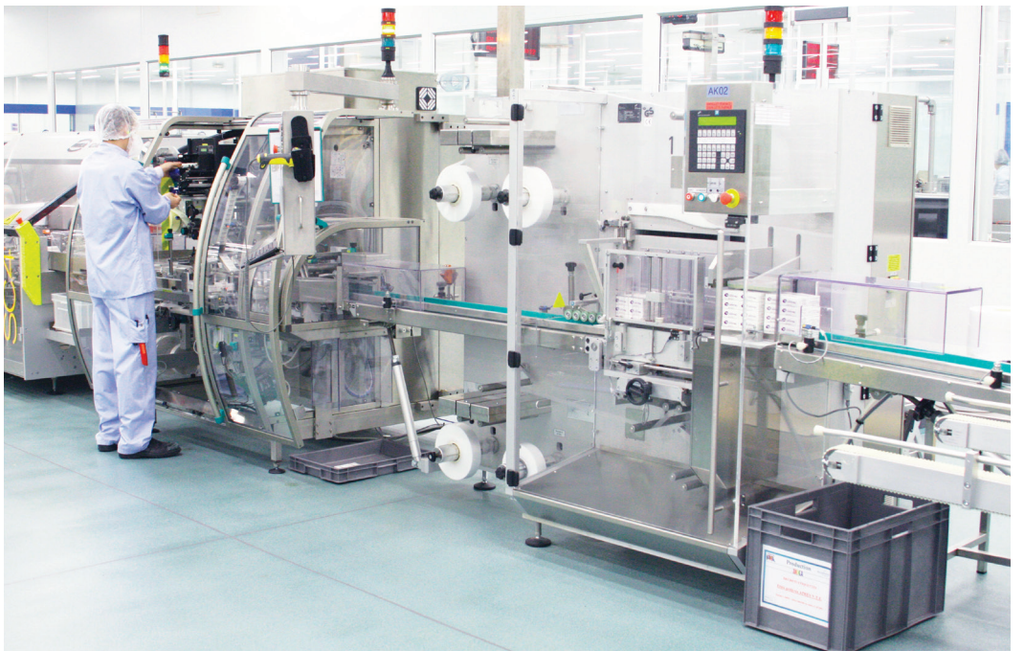
MKT#21-072

La Vague 69.indd 14 05/05/2021 17:53

Comment accélerer la libération grâce aux CAPA ?

Par Chakyr DJANE- Vetoquinol, Yann DUBAN - Delpharm & Paul Adrien MATHON - A. Qualité Efficace
paul.adrien.mathon@gmail.com

Le but d'un laboratoire pharmaceutique est de vendre des médicaments. Cette phrase de quelques mots est en fait chargée de sens, elle peut être entendue de plusieurs façons.
D'un côté le personnel de production, commerce, marketing entend ventes et performances économiques, tandis que de l'autre, le personnel de qualité et affaires réglementaires entend médicament et respect de la réglementation. L'industrie pharmaceutique aurait-elle deux clients ?



Non, l'industrie pharmaceutique a bien un seul client : le patient. Ce dernier n'étant pas suffisamment compétent pour évaluer par lui-même la qualité, l'efficacité et l'innocuité de ce qu'il consomme s'en remet donc aveuglément aux organismes de régulation qui vont approuver ou non la production et la commercialisation des médicaments.

C'est dans cette dualité que nos deux catégories d'experts s'affrontent quotidiennement: l'un challenger quotidiennement pour rendre son atelier plus flexible et plus productif, l'autre pour conserver la traçabilité, la reproductibilité et la conformité au plus haut niveau.
Ces notions sont-elles contradictoires ? Pas du tout.

1. Les BPF et le Lean, incompatibles ?

Le management de la performance dans l'industrie a été largement dominé ces dernières années par les méthodes du Lean manufacturing. L'expérience décrite dans cet article montre à quel point ces méthodes sont très complémentaires des Bonnes Pratiques de Fabrication Pharmaceutiques.

1.1 BPF, Déviations et CAPA

Un des référentiels fondamentaux de l'industrie pharmaceutique est "les Bonnes Pratiques de Fabrication" ou BPF. Il s'agit d'un ensemble de règles, établies par les agences de sécurité du médicament ou de sécurité sanitaire, qui garantissent un haut niveau de qualité aux médicaments et donne l'assurance de leur sécurité pour les utilisateurs et les consommateurs.

⇢

La Vague 69.indd 15 05/05/2021 17:53

Ces règles imposent notamment une surveillance des produits et des procédés. Tout écart aux attendus, tout dysfonctionnement, sera déclaré comme une "déviation". Les déviations feront l'objet d'investigations qui induiront la mise en place d'actions correctives ou actions préventives qui permettront d'éviter la réapparition des déviations. Ce principe d'action correctives et préventives dont l'objectif est de rendre plus fiables les produits et les procédés est couramment utilisé sous le vocable CAPA (Corrective Action & Preventive Action, voir les chapitres 1.4 et 1.8 des BPF ANSM).

En complément de ces principes, les BPF exigent une traçabilité des déviations et CAPA afférentes, assurant que les produits mis sur le marché soient passés dans un processus qualité efficace. Ainsi, un produit ne pourra être libéré que si le processus dans lequel il est passé n'a pas subi de déviation ou que le cas échéant l'impact de cette déviation ait été évaluée et des CAPA aient été mises en œuvre.

Si les BPF exigent formellement une mise en évidence des déviations, et qu'elles demandent de faire des investigations de manière à évaluer l'impact sur le produit et mettre en œuvre des actions correctives, elles laissent libre choix au fabricant sur la méthode à adopter pour ce faire.

1.2 Amélioration continue

La mise en œuvre de l'amélioration continue et plus précisément des techniques du Lean Manufacturing a été l'occasion d'améliorer l'efficacité du système d'assurance qualité. Plusieurs principes, méthodes ou techniques ont été utilisés.

1.2.1 Le DMAIC

Le Lean manufacturing à formalisé la méthode dite DMAIC qui consiste à définir un problème, en mesurer les paramètres et les incidences, analyser les causes racines, implémenter des solutions et contrôler que le problème a été jugulé par modification du processus concerné. Dans le cadre de cet article, la mise en œuvre du Lean et la méthode DMAIC ont été l'occasion de structurer et de formaliser les méthodes d'investigation qui génèrent les CAPA. En effet, si l'on compare les approches CAPA et le DMAIC on met en évidence un parallèle notable.

DMAIC	Gestion des déviations et CAPA
Définir le problème	Déclarer la déviation
Mesurer les paramètres et incidences	Évaluation de l'impact produit
Analyser et trouver les causes racines	Investiguer pour avoir les causes de la déviation
Innover et mettre en place les solutions	Mettre en place les actions correctives
Contrôler par la mesure que le problème est jugulé	Tracer l'historique de la déviation et des CAPA afférentes

1.2.2 Le management visuel et l'AIC

Le management visuel consiste à faire des réunions très rapides sur le lieu d'activité en position debout. Ces réunions régulières sur une fréquence élevée sont aussi appelées rituel de management. Le support à ces réunions est un tableau ou un objet visuel qui permet en quelques secondes d'évaluer la quantité et la nature des problèmes à résoudre.

L'outil de plus classique dans ce domaine est l'AIC : Animations à Intervalles Courts. Le but de ces réunions quotidiennes est de mettre en évidence les problèmes du jour ou de la veille et de définir ceux qui vont être traités par la méthode DMAIC.

1.2.3 L'approche processus et le mode percée

En complément de la méthode DMAIC ou de manière intégrée à celle-ci, il peut être utile de mettre à plat un processus pour l'analyser, en comprendre les faiblesses et améliorer son efficacité. Cette mise à plat se fera en général selon une méthode formalisée : la percée Kaizen. La percée Kaizen consiste à mettre ensemble les acteurs d'un processus pendant une période qui varie de deux à cinq jours. Les acteurs sont alors détachés de leur activité opérationnelle et se consacrent au processus jusqu'à la mise en œuvre immédiate et effective de l'amélioration attendue.

1.2.4 Fluidité d'un processus administratif et mode FIFO

Comme tout processus, un processus administratif à des informations entrantes qui sont transformées en des informations sortantes.

Lorsqu'un processus est engorgé il est tentant de gérer le flux par un système de priorité. Comme nous le verrons au paragraphe 4.1 les changements de priorités induisent des dysfonctionnements, le processus devient ainsi chaotique. La gestion des priorités finissant par polluer et corrompre le processus normal.

Ce qui est recommandé dans le domaine de l'amélioration continue, est d'avoir des processus fluide ou l'ordre d'arrivée des dossiers est cohérent avec les besoins des clients, où les premiers dossiers entrants sont les premiers sortants, suivant le mode FIFO (First In First Out) la mise en priorité restant une option très exceptionnelle.

1.3 Complémentarités et point communs entre BPF et amélioration continue

Dans le paragraphe 1.6, les BPF ANSM renforcé par les recommandations ICHQ10 en partie B, font la promotion d'un système qualité qui doit permettre l'amélioration continue des produits et des procédés. On retrouve là un socle commun avec l'amélioration continue qui s'intéresse autant au produit qu'au procédé qui en a permis sa fabrication.

Ainsi que nous l'avons déjà montré, la méthode DMAIC est une façon de mettre en œuvre la gestion des déviations et CAPA. Mais la complémentarité va plus loin, en effet la recherche de causes racines ou les investigations pour rechercher la cause de la déviation font naturellement référence au processus ou procédé dont le dysfonctionnement a généré la non-qualité ou la déviation. Cette approche par processus se retrouve aussi bien dans les BPF que dans les principes d'amélioration continue par le Lean manufacturing.

⇢

La Vague 69.indd 16 05/05/2021 17:53

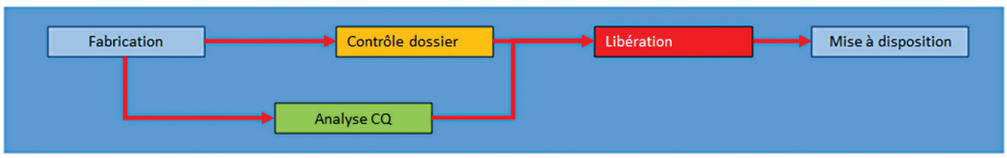


Fig1. Flux essentiel

2. Gestion du processus de libération des produits

2.1 Processus et principes

Afin d'améliorer de manière durable le processus de gestion de la qualité, il faut décomposer les flux qualité qui s'appliquent à une unité de production d'un laboratoire pharmaceutique et affectent la mise à disposition des produits au client.

Le premier est le flux essentiel (Fig.1). C'est celui qui va permettre de fabriquer, analyser et libérer le produit. Chaque étape apporte de la valeur ajoutée au contrôle du produit, pour en permettre la libération. Si ce flux n'est pas sous contrôle, le processus de libération des produits sera affecté et tout le personnel mettra 100% de son énergie à en compenser les dysfonctionnements.
Une fois les lots fabriqués, les dossiers correspondant aux produits sont relus. Les produits sont analysés et l'ensemble est libéré pour mise à disposition. Les durées moyennes de chacune de ces étapes doivent être connues de façon à pouvoir garantir une date de mise à disposition prévisionnelle fiable.

Si toutes ses étapes se déroulaient sans problèmes, ce serait un jeu d'enfant de faire fonctionner correctement une unité de production et le système CAPA ne serait pas nécessaire. Il faut compter avec la gestion des dysfonctionnements :

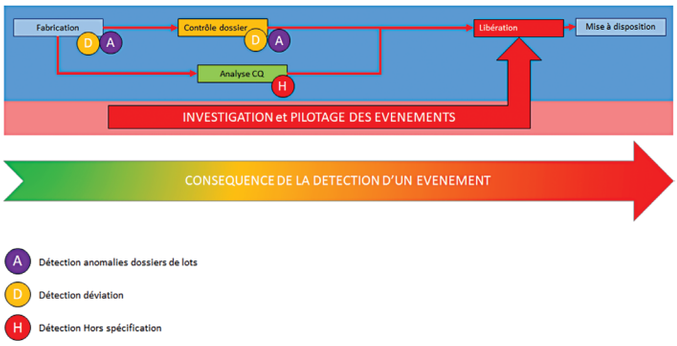


Fig2. Flux essentiel avec évènements

A chaque étape, un dysfonctionnement peut se produire. Ce dysfonctionnement aura une incidence sur la libération du produit selon l'évaluation de son impact sur la qualité du produit

Plus le dysfonctionnement arrive proche de la date prévue de mise à disposition, plus elle sera affectée par ce dysfonctionnement.

Afin de ne pas désorganiser le flux essentiel et de donner des dates de mise à disposition fiables, un système de management efficace est nécessaire pour gérer ces dysfonctionnements, les enregistrer, faire les investigations et les clôturer. Un processus de gestion efficace et reproductible évitera de désorganiser le flux essentiel.

Une bonne gestion des dysfonctionnements n'est malheureusement pas suffisante pour que la stabilité de la qualité de l'unité de production puisse durer dans le temps. En effet, un surcroît d'activité, une absence personnelle, des conditions de stress importantes, une vague de départ d'opérateurs à remplacer et former, toutes ces conditions peuvent générer un surcroît de déviation qui, additionnées à la charge quotidienne entraîneront une déstabilisation du flux essentiel.

C'est ici que les CAPA interviennent :

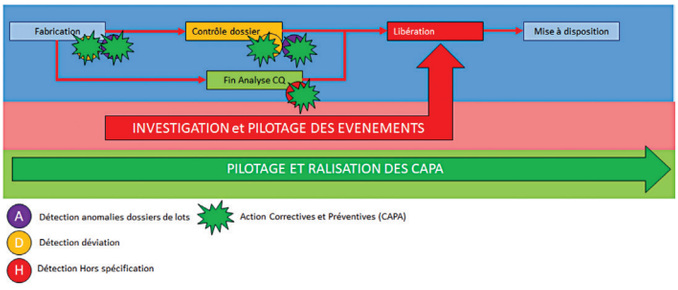


Fig3. Flux optimisé et amélioré

Une fois en place, le système CAPA travaillera en parallèle des autres systèmes pour réduire durablement l'occurrence des dysfonctionnements.

Plus de CAPA efficaces sont réalisés, moins il y aura de dysfonctionnement plus il y aura de temps pour travailler sur les CAPA et l'amélioration continue.

Ce cercle vertueux est cependant fragile, surtout dans les premiers mois de mise en place. Une perturbation du flux essentiel ou du flux de gestion des dysfonctionnements entraînera un désintérêt des acteurs pour le flux d'amélioration.

La culture qualité du management est également un facteur extrêmement important pour la mise en place du système CAPA. En effet, les CAPA n'ont pas un effet immédiat sur l'efficacité du processus. Les CAPA doivent faire partie d'un système de management plus large intégrant une gestion d'indicateurs clés (KPI : Key Performance Indicators) associé à une bonne connaissance des Bonne Pratique de fabrication (BPF). Sans cette approche globale la gestion des CAPA pourrait apparaître comme une contrainte administrative, qui qu'il serait tentant de délaisser au profit de la gestion quotidienne des urgences.

Le système CAPA a des effets positifs sur les dysfonctionnement en production mais pas seulement. Toute activité d'amélioration est basée sur le modèle du type observation, planification d'action, respect des échéances. La mise en place d'une véritable culture CAPA permet de de pratiquer ce modèle d'amélioration. Une fois ce modèle ancré dans le quotidien, il entre dans la culture de l'entreprise et bénéficiera à d'autres domaines basés sur ce même modèle. On peut citer par exemple la Sécurité-Santé-Environnement, la gestion de projet et la performance.

⇢

La Vague 69.indd 17 05/05/2021 17:53

3. Situation de départ, état des lieux

L'assurance qualité ralentissait la mise à disposition des produits sur le marché. Les dates de mise à disposition étaient peu fiables, les dossiers en attente de libération s'accumulaient dans l'attente de la fin des investigations de dysfonctionnement. Cette incertitude trop importante des délais de libération déstabilisait complètement le flux primaire. La gestion des dysfonctionnements et surtout l'amélioration continue prenait de plus en plus de retard.

Après une étude rapide des goulots d'étranglement des flux du service, il a été mis en évidence que la cause principale résidait dans le fait que beaucoup de dossiers attendent leurs mises à disposition (libération). Plusieurs raisons peuvent, à première vue expliquer ceci :

- D'important retard des dossiers à relire et libérer,
- Certains dossiers, parfois les plus attendus comportent des déviations en cours d'investigation.

Par tradition la libération et l'investigation sont exclusivement pilotés et exécutés par l'assurance qualité. Ces tâches sont décrites par ses acteurs comme compliquées, réservées aux spécialistes, demandant une grande maîtrise, une habilitation longue, avec des dossiers aux temps de traitement variables et imprédictibles selon la complexité des dossiers.

Si l'assurance qualité et la production ne travaillaient pas ensemble pour résoudre les problèmes, empêcher qu'ils ne reviennent et anticiper les nouveaux, la situation risquait de se dégrader rapidement.

4. L'amélioration du processus

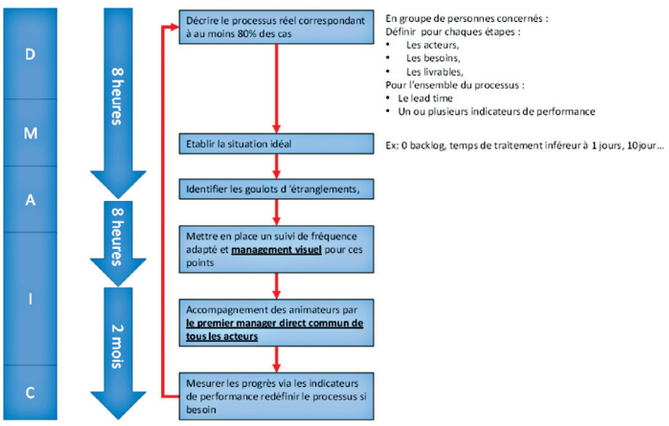


Fig4. Méthode pour l'amélioration des processus

Nous allons voir comment appliquer tour à tour la méthode ci-dessus aux processus des flux primaires et secondaires et enfin des processus hors flux d'une unité de production pour permettre aux acteurs de monter en compétence, en organisation et en efficacité afin d'implémenter un système CAPA efficace.

Après avoir décrit le fonctionnement du processus, il faut décrire la situation attendue. C'est situation qu'on aurait si tout fonctionnait correctement en termes de temps et de volume. Par exemple, aucun retard ET un temps de traitement moyen inférieur à 10 jours ET pas plus de 15 nouveaux dossiers par jours.

Cette information va permettre d'évaluer si la charge capacitée est adaptée au vu de l'objectif.

La clarification des acteurs, des besoins entrants, des livrables des délais est essentielle. Ces éléments permettent d'établir une situation idéale, des indicateurs de performance et un système de pilotage adapté.

4.1 Activité de revue de dossier de lot, la première marche à franchir

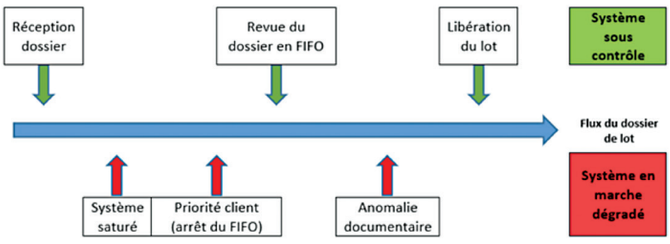
La revue des dossiers est un processus exclusivement piloté par l'assurance qualité. Pour réformer son administration, il a fallu bien comprendre les éléments qui le composent et ce qui le rendent inefficaces.

Le dossier de lot est un document qui accompagne une production et qui s'étoffe au fur et à mesure que les informations concernant la production y sont intégrées : date et temps de production, quantités de matières utilisées, déviations ou dysfonctionnements particuliers…

Dans la mesure où ce dossier accompagne une production, un produit n'est libéré pour le marché que si le dossier de lots est complet, vérifié et conforme aux exigences des BPF. Ce dossier est géré par du personnel des équipes d'assurance qualité.

En période de surcharge administrative ou de pression d'un client en rupture de produit, il s'avère contre-productif, bien que tentant, de mettre en place un système de priorité où se serait systématiquement le produit le plus urgent dont le dossier serait traité en priorité.

La mise en priorité régulière induit des dysfonctionnements où les produits non prioritaires du jour deviennent prioritaires par la suite et de fil en aiguille le processus devient chaotique, la gestion des priorités finissant par polluer et corrompre le processus normal.



Nous avons travaillé ce processus selon deux angles : celui de la gestion du flux et celui de la gestion des anomalies des dossiers de lots.

4.1.1 Gestion du flux

Une analyse de la charge globale nous permet d'évaluer plusieurs choses :

- Le temps de contrôle moyen de chaque type de dossier,
- Le rapport du nombre de dossier corrigés total par jour sur le nombre de jour travaillé
- Que la charge était compatible avec le nombre de technicien disponible,
- Un quota minimum à réaliser par jour pour revenir à un encours stable et acceptable.

⇢

La Vague 69.indd 18 05/05/2021 17:53

Si la charge est compatible avec le nombre de technicien, l'objectif est d'avoir un niveau de réactivité suffisant pour absorber le flux entrant et donc mettre en place une gestion en "first in first out" (FIFO) de revue des dossiers de lot.

Si la charge est incompatible avec le nombre de technicien, plusieurs leviers sont disponibles comme la simplification des dossiers de lot ou la revue allégé peuvent permettre d'initier le processus en diminuant le temps de contrôle et donc augmentant le nombre de dossier revus par jour.

Un travail en mode "percé Kaizen" (Voir Paragraphe 1.2.3) mettant la priorité des techniciens AQ à l'activité de revue des dossiers de lot permet en moins d'un mois, de ne plus avoir de gestion par priorité mais d'utiliser un mode FIFO (voir paragraphe 1.2.4). Cette méthode rend le processus plus fluide en diminuant le niveau "d'en cours" et en optimisant la charge de travail des techniciens.

4.1.2 Rituel de Management

Pour support à l'organisation décrite ci-dessus nous avons mis en place un rituel s'appuyant sur un management visuel de type AIC. (Voir paragraphe 1.2.2). Comme nous verrons dans la suite de cet article, le tableau de bord s'est étoffé tout au long de notre démarche d'amélioration et a commencé par la mise en place d'un indicateur entrant/sortant/restant permettant de garder l'activité sous contrôle

4.1.3 Gestion des anomalies

Les anomalies ("A" sur le schéma) et leurs corrections, qui sont un autre poste de perte de temps important pour la revue des dossiers.

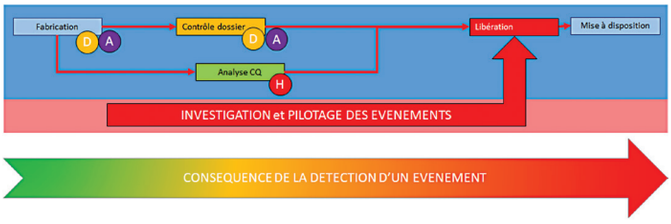


Fig5. Flux essentiel avec évènements

Nous avons enrichi le rituel de gestion visuelle décrit ci-dessus (au paragraphe 4.1.2) en intégrant au tableau de bord la gestion des anomalies qui a été rendue visible avec un indicateur revue quotidienne en présence des superviseurs du secteur. Ainsi les anomalies étaient corrigées pour la plupart en moins de 24 heures.

4.1.4 Gains obtenus sur la gestion des dossiers de lot

Ce management permet de libérer jusqu'à 50% du temps des techniciens, qui a été directement investi dans la formation des opérateurs vis-à-vis du remplissage de dossier de lot, permettant ainsi de diminuer les anomalies et donc améliorer l'indicateur d'anomalie documentaire et rendant la formation au remplissage du dossier à l'assurance qualité et non à l'opérateur le plus expérimenté sur ligne (gains de temps de formation sur ligne). Ce temps a été également investi dans l'investigation des déviations de production, initialement réalisé par le pharmacien de production.

4.2 Gestion des déviations, le cœur de la désorganisation

4.2.1 Flux des déviations, état des lieux

Un dossier et donc un lot ne peut être libéré s'il est impacté par un dysfonctionnement comme par exemple les déviations.

Les déviations pénalisent fortement le flux essentiel et l'activité, (Voir paragraphe 3.1)

Les déviations sont détectées pendant les opérations et font l'objet d'une déclaration enregistrée par les équipes d'assurance qualité dans un système de gestion informatique : le QMS (Quality Management System)

Afin de libérer un produit, chaque l'impact de la déviation sur le produit doit être analysée et il doit être décidé dans quelle mesure elle doit faire l'objet de CAPA.

Pour analyser notre situation, la première chose faite a été d'analyser l'encours des déviations en attente de traitement. Nous avons mis en évidence que les déviations s'entassent dans le système, certaines d'entre elles étant en attente depuis plus de trente jours pénalisant ainsi la libération des produits et générant beaucoup de désorganisation.

Une action en mode percée Kaizen nous a permis de travailler sur l'organisation du flux des déviations *(Fig6)*. Ainsi, après avoir traité les déviations "âgées", l'analyse du processus nous a appris que le management des déviations est sous-tendu par deux étapes critiques :

- La remonté d'information vers l'équipe qui doit traiter la déviation
- L'investigation (comprenant l'analyse d'impact et détermination des causes racines).

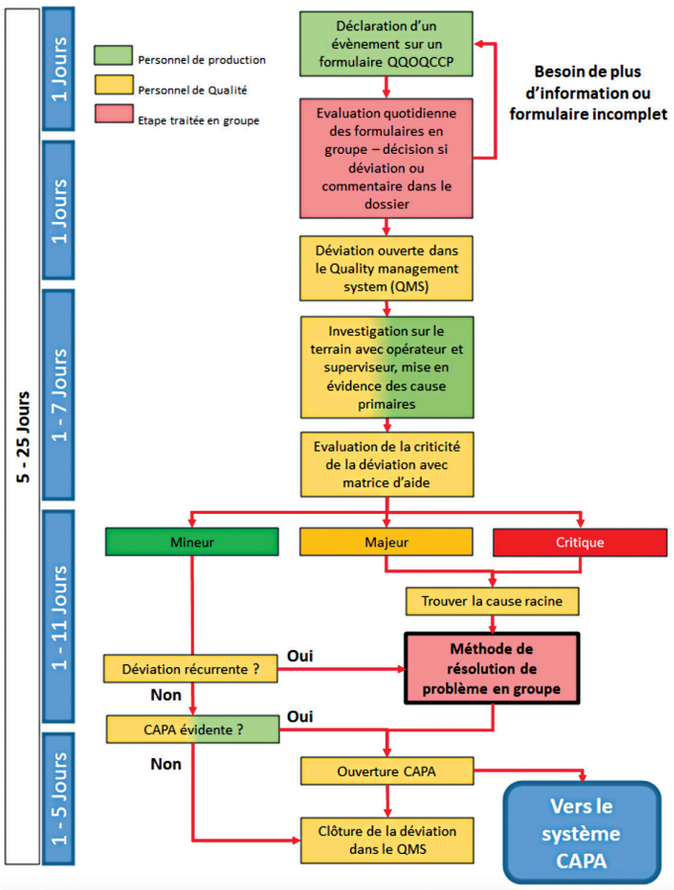


Fig6. Organisation du système de traitement des déviations

La Vague 69.indd 19 05/05/2021 17:53

4.2.2 La remontée d'information

L'un des irritants majeurs du processus déviation était la fiabilité des remontées d'information ainsi que les délais pour avoir ces informations. Il n'était pas rare de découvrir une anomalie 5 jours après la survenue et d'avoir toutes les informations nécessaires pour le traitement jusqu'à 20 jours après celle-ci. Ce délai entraîne irrémédiablement des pertes d'informations cruciales pour le bon déroulé des opérations.

Afin de surmonter cette difficulté, deux choses ont été mise en place :

- Un formulaire, complété par les opérateurs, sur le terrain, au moment de la déviation, revu par les superviseurs pour être revu par l'AQ
- Un enrichissement du rituel décrit en 4.1.2 : au cours du rituel superviseur et AQ échangent au sujet des dysfonctionnements de la veille et décident s'il faut les qualifier en déviation. Toute nouvelle déviation a été intégrée dans le nouveau système de management visuel.

En trois mois le niveau "d'en cours" a été divisé par 3 et le temps de traitement d'une déviation est passé de 60 jours à moins de 25 jours calendaires.

Nous avons appliqué aux déviations, le même schéma que pour le flux des revues des dossiers de lot, à savoir définir les flux entrant et sortant associé à un management visuel quotidien sous forme de processus associé à des délais précis pour chaque action.

4.2.3 L'investigation

Une fois les bonnes informations remontées au bon moment, la moitié du travail est déjà terminé. Pour assurer une uniformité des investigations et des décisions, des formulaires d'investigation et des matrices d'aide à la décision ont été créés pour toutes les étapes.
Comme représenté sur le schéma en 4.2.1 des durées maximums et des acteurs ont été définis pour chaque étape.

Les points traités en groupe (en rouge sur le schéma) aménagés lorsque la déviation le nécessite sont essentiels pour le bon fonctionnement de ce système et celui du système CAPA. En effet, cela permet l'implication des autres corps de métier et donne ainsi du sens aux actions qu'ils vont eux même définir et réaliser plus tard.

Les rôles sont répartis entre les membres de la production et ceux de l'assurance qualité : La production est propriétaire du processus de production et a pour responsabilité de le rendre fiable et robuste, L'assurance qualité à un rôle méthodologique sur le traitement des déviations et a pour charge d'en assurer la traçabilité. Il s'en suit une organisation où ce sont les opérationnels qui traitent techniquement la déviation en utilisant la méthode DMAIC pour définir le problème en trouver les causes racine et mettre en œuvre les solutions techniques. L'assurance qualité a pour tâche de s'assurer que la méthodologie répond bien au BPF et met en œuvre les actions liées à la traçabilité de la déviation

En conclusion, l'application de la méthode aux déviations a permis :

- le respect des délais de traitement ;
- le traitement des déviations en FIFO ;
- la diminution du temps de traitement des déviations ;
- la diminution du délai d'ouverture d'une déviation après incident
- une meilleure efficience du processus déviation qui fait gagner du temps au pharmacien et aux responsables de production.

4.3 Activité libération

Pour qu'un dossier soit libéré, les résultats d'analyses doivent être validés, le dossier revu et l'impact des éventuels dysfonctionnements évalué.
Avant la mise sous contrôle des activités de relecture des dossiers et de gestion des dysfonctionnements, les dates de mise à disposition étaient constamment perturbées par les urgences liées à des investigations non finalisées. Dès que les flux ont été mis sous contrôle, les dates de mise à dispositions sont devenues plus prévisibles et fiables.

Le flux essentiel étant sous contrôle, il a maintenant été possible de se concentrer sur la diminution de la récurrence des déviations et l'amélioration continue grâce au système CAPA.

4.4 Management des CAPA

Dernière pierre angulaire de l'activité AQ opérationnelle, le processus de gestion des CAPA est le déversoir de tous les processus générant des actions comme les déviations, les hors spécifications, les audits, les revues qualité produit annuel, les réclamations clients. Les CAPA sont au cœur du système d'assurance qualité.

Dans notre cas la gestion des CAPA n'était pas efficiente pour les raisons suivantes :

- Manque de sens
- Manque de gain court terme
- Manque d'appropriation du système

Les conséquences ont été la diminution progressive des actions réalisées et l'engorgement du système le rendant inefficace.

Comme pour le processus de gestion des déviations, une phase de sensibilisation et de responsabilisation a été nécessaire. L'AQ est responsable du système, les managers de production sont responsables de la réalisation des actions dans les délais impartis.

Le positionnement hiérarchique a été encore plus important dans cette phase car le processus CAPA se situe en dehors du flux de production (voir schéma 3.1). Il n'en n'est pas moins nécessaire car il va garantir la pérennité et la robustesse de tout le système AQ. En effet, si l'on ne travaille pas sur la récurrence des anomalies et l'efficacité des actions mises en place, le système qualité va vite s'auto saturer car de nouveaux défauts vont apparaître.

L'objectif est bien de se focaliser les anomalies qui présentent une récurrence car si le défaut revient c'est que la cause racine n'a pas été identifiée ou traitée correctement.

Un rituel de 30 minutes tous les 15 jours a été créé pour s'assurer que les actions en cours de réalisation ne rencontrent pas de problème et les délais annoncés vont bien être respectés. Il est souvent nécessaire de réaliser plusieurs actions (plan d'actions) pour aller à la cause racine d'une anomalie. Et le retard dans la réalisation d'une action peut avoir des conséquences sur l'ensemble du plan d'actions. Le management visuel permet de rendre visible l'invisible et s'assurer de la bonne progression des actions.
Pour maintenir un système efficace, le nombre d'ouverture de plan d'actions en fonction du nombre de déviations ouvertes ainsi que le nombre d'actions ouvertes en fonction du nombre d'actions clôturées est challengé pour éviter un engorgement du système.

Les acteurs opérationnels de production et maintenance sont également consultés sur deux sujets cruciaux lors de l'ouverture des CAPA :

- À la fin des investigations de déviation, pour connaître leurs

⇢

La Vague 69.indd 20 05/05/2021 17:53

opinions sur les actions/tests à réaliser sur la cause racine identifiée
• Après la décision des actions, pour connaitre les délais acceptables de réalisation

Une matrice impact/facilité et une autre sur quand ouvrir un plan CAPA pour l'aide à la décision ont été définies pour homogénéiser les pratiques.

Ces derniers points n'ont été possibles que grâce à la mise sous contrôle de la gestion des flux primaire et de gestion des disfonctionnements. L'efficacité des CAPA est contrôlé via la diminution des déviation récurrentes et l'amélioration des indicateurs clé de performance.

4.5 Exemple de gestion d'une déviation

Lorsqu'une déviation est mise en évidence en rituel de management (voir 4.1.2), il est décidé de la traiter par la méthode DMAIC, une équipe pluridisciplinaire, se réunit. L'animation est faite par une personne certifiée Lean qui assure le bon respect du DMAIC. Un standard interne qui donne les étapes successives est utilisé.

L'investigation est faite en cherchant les causes racines potentielles, puis des analyses sont faite sur le terrain.

Des tests sont décidés pour la semaine prochaine, ceci constitue un premier jeu de CAPA. Il n'y a pas de lourdeur administrative et tout est renseigné sur notre système de gestion de la qualité (QMS) en direct pendant l'activité de DMAIC sans y passer trop de temps.

Les tests ont permis de trouver la cause racine attribuable, puis les aménagements sur la machine sont décidés, ceci constitue un deuxième jeu de CAPA.

Le suivi des performances en rituel, permet de vérifier que les CAPA décidés sont efficaces et que la déviation ne se reproduit plus.

Ce type de DMAIC est fait sur une assez bonne fréquence sur les sujets ayant un impact important sur les processus de production et performance qualité (déviations)

Conclusion

Plus que l'établissement du système CAPA, cet article décrit le bon fonctionnement d'un système d'assurance qualité opérationnel qui fait partie intégrante du système de production.

L'approche du Lean associée à la qualité décrite dans les BPF a donné un sens à tous les acteurs de l'unité de production. Ils ont travaillé ensemble pour une amélioration de leur quotidien en dépassant les limites de leur périmètre. Le Lean aussi bien que la qualité ont cessé de devenir une mécanique insensée, ils ont été appliqués en vue d'accomplir un but clair aux yeux de tout le monde : diminuer les dysfonctionnements de production pour gagner en capacité de production (bon du premier coup).

L'implication du management pour impulser ce mouvement a été essentielle car indépendamment, aucun des services n'avait suffisamment d'emprise sur les autres pour enclencher cette démarche.
La connaissance et la stabilisation des différents processus composant le flux de mise à disposition des produits est essentiel pour mettre place une démarche d'amélioration continue.

Les conséquences positives de la mise en place d'un système assurance qualité performant sont multiples :

- La productivité augmente, boostée par la diminution des problèmes techniques et l'augmentation du nombre de produits conformes.
- La conformité s'améliore grâce aux actions de mise en conformité et aux investigations menant efficacement aux causes racines.
- Les temps de mise à disposition sont de plus en plus courts et fiables soutenus par l'organisation efficace.
- Le nombre de ruptures a été grandement réduit.

Le cycle de production/libération se répète et s'améliore à chaque tour. Les processus sont de plus en plus robustes et bénéficient du retour d'expérience formalisé par les CAPA lancées au tour précédent.

Autant dans le Lean manufacturing que dans les BPF, l'amélioration continue est un pilier central. Les règles décrites dans les BPF sont souvent perçues comme des contraintes contre performantes tandis que les principes du Lean sont considérés comme contraire aux principes des BPF. En réalité, lorsque l'on regarde les fondements et les objectifs dans leur globalité, BPF et Lean ont le même but : améliorer l'efficacité des processus et la qualité du produit en tenant compte des contraintes. C'est ensemble que Qualité et Lean travaillent le plus efficacement.

La Vague 69.indd 21 05/05/2021 17:53

La libération pilotée et maîtrisée par le management visuel.

Par Marine TARCHE - Merck Biodevelopment
marine.tarche@merckgroup.com

Produire à façon un lot de substance active lorsque l'on est une CDMO (Contract Development and Manufacturing Organization) et le libérer est l'aboutissement pour le client d'en moyenne une année de développement de son procédé et sa production. C'est en somme, le graal tant attendu pour débuter les essais cliniques ou bien les poursuivre. Le produit est enfin disponible!

La libération présente donc deux enjeux majeurs:

- **Assurer la qualité**. La qualité est régie par le référentiel des bonnes pratiques de fabrication (BPF) qui apporte une garantie globale sur le respect des normes attendues sur toute la chaîne depuis la gestion des fournisseurs, en passant par la fabrication et le contrôle du produit. La libération se base sur les systèmes qualité en place et le dossier de lot afin d'assurer l'efficacité et la sécurité pour le patient.
- **Respecter les délais ou "lead time"**. Les délais de libération se doivent d'être optimisés et les plus courts à la fois. Tout écart dans le processus est une épée de Damoclès pour le projet car un jour de décalage, peut pour le client, être le grain de sable dans sa course contre la montre de la mise à disposition de son matériel.

Ainsi, le processus de libération doit permettre de maîtriser l'activité dans sa globalité et d'anticiper les éventuels problèmes qui pourraient se présenter. Dans ce contexte, l'implémentation d'un outil de management visuel de la libération est essentiel. Tout le processus doit être mappé afin de rendre visuel les livrables attendus. Le processus de libération est une activité partagée entre la production, le contrôle qualité et l'assurance qualité. Tous doivent intervenir au bon moment pour permettre à la personne habilitée, in fine, de libérer le lot.
Autant vous dire que les choses peuvent se compliquer rapidement car le processus implique des équipes entières et c'est là que le chef d'orchestre doit mettre tout le monde au même diapason avec un outil commun de pilotage.

⇢

La Vague 69.indd 22 05/05/2021 17:53

L'outil mis en place chez Merck se prénomme FINISH et est inspiré de **la théorie des contraintes**. C'est un outil qui permet de réduire en partie les délais et surtout d'identifier tout au long du processus les points de blocage de manière visuelle. En fonction des lots, les goulots d'étranglement changent régulièrement et c'est toute la force de l'outil d'avoir cette vision en temps réel et en permanence.

Il se découpe en plusieurs parties, tout d'abord un mapping du processus global des attendus à chaque étape versus les timings. Ensuite, un focus est réalisé en détail sur le circuit de revue des dossiers de production et de contrôle qualité, le rapport de production et enfin les actions identifiées ou points de vigilance sur le lot pouvant compromettre la libération.

Le processus global permet en un coup d'œil de savoir en un instant l'état d'avancement de la libération. Chaque livrable est matérialisé par une étiquette qui se positionne sur le flow chart. Si l'étiquette est présente l'activité est terminée sinon l'activité est en cours et reprise dans la sous partie. A chaque pilotage, un point est fait versus le timing. Si l'attendu est en adéquation, le processus de libération est sous contrôle.

La sous partie qui concerne le circuit de revue de chaque dossier permet de connaître plus en détail où en sont chaque sous dossier en fonction des sous étapes et des timings attendus :

- Le dossier est pris en charge pour la vérification par la production : vérification réalisée par un technicien et ensuite par un chef d'Equipe de Production.
- Le dossier est pris en charge pour la vérification par l'assurance qualité. Le dossier est contrôlé par un spécialiste qui vérifie les point clés du dossier et s'assure que le dossier est complet et cohérent avec l'attendu.
- La consolidation : en fonction des commentaires émis par le spécialiste Assurance qualité, le dossier est corrigé par la production. Et enfin, la finalisation par les équipes assurance qualité du dossier afin de garantir que le dossier est complet et terminé.

Le suivi se fait sur une demi-heure toutes les semaines avec les services impliqués dans la libération qui permet de vérifier ce qui s'est passé sur la semaine écoulée et qui donne l'objectif de la semaine à venir.
En seulement 30 min, l'ensemble des lots en cours sont ainsi passés en revue.

Chez Merck cet outil est en place depuis maintenant plusieurs mois et grâce à lui les libérations se font plus sereinement pour tous et dans les délais impartis préalablement définis au sein des projets. Il apporte de la visibilité sur les livrables versus les timings attendus pour chacune des étapes du processus. En un coup d'œil, il est possible de voir les points de blocage ou de vigilance qu'il faut suivre de près et de mettre en face les actions nécessaires pour traiter les points de blocage.

Toutes les équipes ont le même niveau d'information et peuvent ainsi, ensemble, en très peu de temps prendre les décisions collégiales afin d'atteindre le but final de délivrer une Drug Substance de qualité et dans les délais impartis.

interscience

ScanStation
Station d'incubation et de comptage de colonies en temps réel

Obtenez des
résultats anticipés

DATA INTEGRITY | 21 CFR PART 11 | AUDIT TRAIL

Suivi en temps réel des analyses et résultats anticipés dès 45 heures au lieu de 5 jours pour *Aspergillus brasiliensis* sur gélose Sabouraud

Dossier de lot électronique : les opportunités … Et les pièges à éviter.

Par Amin GOUNINE-& Mohamed BOUDJELOUD - Pyxis
Amin.gounine@pyxis-entreprise.com - Mohamed.boudjeloud@pyxis-entreprise.com

Optimiser, contrôler, maîtriser, standardiser… des qualificatifs qui ne cessent de prendre une place considérable dans le monde de l'industrie pharmaceutique, tant pour des aspects réglementaires que pour faire face à un marché en croissance constante comme nous le montre la crise sanitaire traversée actuellement. Face à ces diverses contraintes, les acteurs de l'industrie pharmaceutique se dirigent de plus en plus vers des solutions visant à apporter une très grande valeur ajoutée à leur processus métier. Dans cette optique, les DLE (ou dossier de lot électronique, dénommés également eBR pour electronic Batch Record) deviennent des outils incontournables à l'atteinte de ces objectifs. Mais quelles possibilités offrent réellement ces systèmes informatisés ? Quelles sont les raisons qui poussent de plus en plus les entreprises de l'industrie pharmaceutique à opter pour la digitalisation de leurs dossiers de lots ?

L'une des raisons principales est le fait de **pouvoir répondre plus efficacement aux exigences réglementaires**, notamment sur les attendus d'Intégrité des Données (ou Data Integrity). En effet, l'utilisation de systèmes informatisés dans le but de générer un dossier de lot électronique contribue à renforcer le contrôle des données qu'il contient grâce à une récupération de données automatique au détriment des saisies manuelles qui peuvent engendrer des erreurs et/ou des incompréhensions par les différents intervenants (production/assurance qualité).
Les systèmes informatisés permettent également de mettre en place des blocages et des "checks" afin de s'assurer qu'aucune donnée ne manque pour l'élaboration du dossier de lot électronique. De cette manière, il est également possible de séquencer et verrouiller la saisie des données de sorte d'avoir toujours la donnée à l'instant où elle a été générée et non pas saisie de manière postérieure, assurant ainsi la contemporanéité attendue.

L'utilisation des dossiers de lots électroniques permet également une **réactivité plus grande dans le cas d'apparition d'exceptions ou d'erreurs de saisie** par exemple. Grâce à un accès en simultané aux informations du dossier de lot, il est plus facile d'agir et d'apporter les corrections nécessaires par les différentes parties prenantes tout en garantissant la sécurité des données et par

⇢

La Vague 69.indd 24 05/05/2021 17:53

conséquent la qualité du produit.
Un autre aspect important de l'utilisation des dossiers de lot électroniques réside en la r**eproductibilité des opérations par des données Master verrouillées.** Grâce à l'utilisation de recettes standardisées pour chaque lot, les opérations de production sont donc répétées systématiquement dans le même ordre, ce qui permet de garantir une façon de faire unique quel que soit le lot.

L'utilisation de DLE dans le domaine pharmaceutique est également motivée par un autre aspect, celui de l**'amélioration et de la fluidification des procédés de fabrication**. Ceci est permis car le DLE peut être accessible en simultané par plusieurs opérateurs de production, ce qui rend possible le renseignement de différentes étapes de production qui se font en parallèle.

Un autre point important repose sur la **diminution des temps des activités annexes aux activités de production**, à savoir :

- Diminution des temps de revue : grâce aux DLE, les circuits de revue sont simplifiés, une gestion plus fluide est mise en place et permet aux différentes parties prenantes d'être notifiées dès que le DLE est prêt pour revu.
- Diminution du temps de libération : au lieu d'attendre la fin de la fabrication pour un dossier de lot papier avant de commencer la revue en vue de la libération du lot, il est tout à fait possible, grâce au DLE, d'initier cette revue en amont de la fin du lot sans pour autant interférer dans la fabrication du lot en cours.
- Diminution des temps de traitement des déviations : à l'aide des systèmes informatisés, les flux d'informations deviennent plus rapides et permettent de notifier aux différentes parties prenantes les actions à venir.

Certes, tous ces gains, vérifiés par les laboratoires qui ont opté pour le DLE, incitent à se lancer dans un projet de mise en place. Actuellement, bon nombre d'initiatives sont d'ailleurs stimulées par des programmes de digitalisation plus globaux. Dans la plupart des cas, le DLE est supportée par une application informatique du type MES (Manufacturing Execution System).

1. Pré-requis

Cependant, la mise en place d'un eBR/DLE demande un certain nombre de prérequis nécessaires à la bonne réalisation du projet. Ils peuvent être catégorisés de la manière suivante :

Humain

• Un changement d'état d'esprit "mindset" de tous les acteurs (opérationnels, qualité, management, référents process, IT, maintenance). Le DLE entraine une manière de fonctionner qui est généralement perçue, dans un premier temps, comme une perte de temps et une augmentation de contraintes car ce sont des habitudes et des automatismes qui sont supprimés. En particulier, la définition des Masters nécessite une construction plus délicate (ou perçue comme plus difficile) qu'un Master papier. Or, c'est bien tout le contraire, car au final, le DLE permet de gagner du temps en production, d'éviter des écarts d'intégrité des données "Data integrity" et de perte de données brutes…. De plus, la dématérialisation du Dossier Papier peut faire perdre la compréhension plus globale de l'ensemble des étapes de production. Un accompagnement adapté doit compenser en donnant aux utilisateurs une très grande appropriation de la navigation dans l'outil.

• Une formation des opérationnels et de la qualité qui devront utiliser le MES de la production à la libération du dossier de lot. Cette formation devra être aussi accompagnée d'une information aux équipes supports (HSE, Management, Maintenance …). Il y a un gros effort documentaire à prendre en compte qui n'est pas négligeable.

Process

• Avoir un process de fabrication le plus figé possible et éviter des demandes d'évolution et de correction constantes. Cela peut engendrer un surcoût et surtout une perte de confiance vis-à-vis des utilisateurs.

• Intégrer les données clés de maîtrise de processus, les CQA (Critical Quality Attributes) et CPP (Critical Process Parameters), notamment en assurant la participation des Experts Métiers ou SME (Subject Matter Experts) qualité produit et opérationnelle, référent processus, et les opérationnels dans les groupes de travail pour la définition des processus. Ces données clés devront être associées, par paramétrage sécurisé, à des tolérances validées pour permettre au système d'alerter lorsqu'un seuil est dépassé.

• Une standardisation du dossier de lot pour intégrer la revue par exception qui permet une revue du dossier de production assistée par les systèmes informatisés qualifiés. Seuls les écarts générés par les systèmes informatisés sont revus par le personnel opérationnel et la qualité.

Financier

• Une mise en place d'un MES a un coût et donc avoir un retour sur investissement (ou Return On Investment – ROI) significatif en termes d'intégrité des données, performance industrielle, revue de dossier de lot … : un business case doit être établi pour, si besoin, prioriser certains processus plus appropriés pour le passage sous DLE.

• Il s'agit également d'anticiper une forte demande d'expertise et des compétences peu communes, à la croisée entre production, qualité et informatique. Généralement ces ressources sont des prestataires de services qui peuvent être sollicité par plusieurs clients pour un même besoin. Le "staffing" de ces ressources est primordiale pour le bon déroulement du projet.

Technique

• Une infrastructure dédiée pouvant supporter le MES et permettre son accessibilité à tout moment et sans arrêt qui contraindrait la production. Cette infrastructure devra avoir une ou plusieurs redondances des serveurs pour garantir la disponibilité des données. Un effort de qualification est à prévoir pour ces installations.

• Un choix de la solution en fonction des différents acteurs du marché. Généralement le choix dépend de la complexité du processus et du budget alloué. Il existe plusieurs éditeurs de MES qui sont plus ou moins flexibles en fonction de la complexité du processus. Une étude au cas par cas ou bien une stratégie de groupe doit être étudiée avant la mise en place de l'eBR.

• La possibilité d'interfacer ou non les autres SI (ERP, SCADA, LIMS). Le dossier de production comporte des données de plusieurs SI, par exemple les courbes dans le SCADA, les résultats de laboratoire pour le LIMS ou encore les consommations de matières premières dans l'ERP. La communication entre les différents SI permettra d'optimiser la revue par exception et de gérer en temps réel la production.

⇢

La Vague 69.indd 25 05/05/2021 17:53

• Permettre la maintenabilité et les évolutions futures du eBR en ayant des personnes aux compétences appropriées. Un dossier de production n'est pas figé dans le temps, il peut avoir des évolutions en fonction des différents changements associés. De ce fait, une équipe doit permettre de maintenir ce dossier et permettre les évolutions associées aux évolutions du processus.

Un eBR est un outil à multiples facettes : il peut servir à la fois d'outil de traçabilité, de guidance utilisateur, de contrôle de tolérance, de maîtrise de l'enchaînement d'étapes. Chacune de ces facettes nécessite un questionnement spécifique de la part de l'utilisateur final. Ces questions, si elles ne sont pas posées et répondues collectivement entre les parties prenantes de l'utilisation du système, risquent de mener à des difficultés (d'utilisation ou financières) lors de l'exploitation du système.

2. Points de vigilance

De notre expérience, nous recommandons d'anticiper les points clés suivants :

2.1 Une sélection de données à effectuer

La première clé d'entrée vers le monde de l'eBR est la donnée que l'on souhaite enregistrer. Le premier réflexe serait de prendre toutes les données aujourd'hui enregistrées dans le cadre de son activité, de les implémenter dans le système et de laisser sans préjuger si celles-ci seront in fine exploitées ou non au moment de l'utilisation du système. Chaque donnée enregistrée dans l'eBR fera l'objet de spécification, de modification technique et enfin de qualification. Chaque donnée excédentaire inutile aura un coût double sur l'eBR : à sa création, puis lors de son exploitation.

La première étape avant de se lancer dans l'implémentation d'un eBR consiste donc à rationaliser les informations nécessaires à l'objectif porté par le système. Si l'objectif est de faire de la traçabilité de toutes les activités qui touchent au dossier de lot, alors il faudra faire le tri sur les données que l'on utilise aujourd'hui versus celles qui sont réellement nécessaires d'être tracées. Si l'objectif est de faire en plus de la revue par Exception, alors il faut effectuer une analyse de l'ensemble des paramètres à faire checker par le système et apposer un rationnel en face de chaque contrôle.

En somme, tout ce qui n'est pas nécessaire à l'objectif fixé dans le cadre de l'implémentation de l'eBR ne doit pas s'y trouver.

2.2 Une maintenance qui peut coûter cher

Un système informatisé dans un environnement GxP demande un niveau de contrôle important lors de ses évolutions. Chaque modification est soumise à une gestion du changement, des évaluations d'impacts potentiels et enfin une qualification (cf : qualification des SI (GMP Annex 11 (§2), FDA 21 CFR Part 820 (§820.70i), FDA 21 CFR Part 211 (§211.68a/b)). Toutes ces étapes ont un coût, parfois élevé, qu'il est bon de prendre en compte au moment de l'implémentation d'un eBR. Il faut donc réussir à trouver le bon équilibre entre contrôle nécessaire et contrôle de « convenance » lors de la mise en place de l'eBR afin de ne pas faire exploser les coûts et les volumes de maintenance à apporter pendant toute la durée de vie de l'eBR.

2.3 Un système qui détecte

Dans la plupart des mises en place d'eBR, le système est utilisé à la fois pour la traçabilité mais aussi pour la détection de dépassement de tolérances, de durées, d'ordre de déroulement d'activités, etc. Tous ces évènements n'ont pas forcément le même impact sur la fabrication du produit d'intérêt. Il faut donc trouver une méthode de hiérarchisation des évènements détectés par le système, sans quoi chaque évènement sera analysé de la même manière : soit de manière trop poussée (ce qui amène à une débauche d'énergie importante), soit de manière trop peu approfondie (ce qui peut amener à des failles dans le système qualité). Il convient donc de fixer ces règles puis de spécifier les besoins utilisateurs du système en ce sens.

Enfin, lors du design de l'eBR, tous les scenarii ne peuvent pas être imaginés. La vie de la production va mettre en pratique la théorie et celle-ci va être mise sous observation soutenue grâce à l'eBR. De nombreux événements non captés jusqu'alors vont être remontés et vont donc devoir être évalués dans le cadre de l'utilisation de l'eBR. Il faut donc attendre une forte activité de détection d'événements lors de la mise en place. Cette volumétrie importante devrait être pondérée par un processus de gestion des évènements adapté et réfléchi en amont de son utilisation.

⇢

La Vague 69.indd 26 05/05/2021 17:53

3. Conclusion

Pour conclure, la mise en place de l'eBR dispose de gains tangibles décrits ci-dessous :

- La baisse du temps de revue ou de libération car le système contrôle depuis le début de la production et alerte si une tolérance est dépassée. Ce gain sera assuré par la revue par exception.
- L'augmentation de la la conformité à l'impératif d'intégrité des données qui est assurée par le contrôle du système qualifié à sa mise en place. Il y a une garantie de la fiabilité et de la traçabilité des données enregistrées.
- Les opérations de process sont cadrées par des instructions mais aussi par le système informatisé qui permet de guider aussi celui-ci. Cela permet de fiabiliser la réalisation des opérations. Une gestion des droits d'accès est effectuée à sa mise en place, ce qui permet de contrôler les actions liées au processus ou à la revue en fonction des formations réalisées.
- La baisse des anomalies liées aux données brutes. La digitalisation du dossier de lot permettra d'éviter des pertes de données brutes ou bien une contamination croisée entre deux lots.

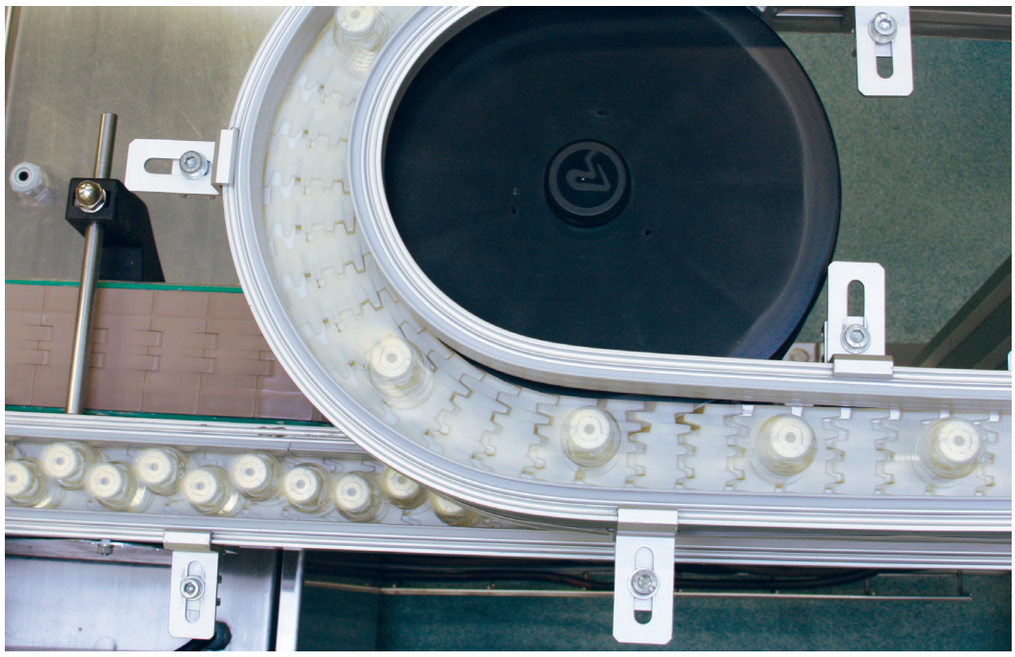
Il existe aussi des gains intangibles du fait de sa dématérialisation, le dossier de lot n'aura pas de flux physique et pourra être libéré sans obligation d'être physiquement sur site. Cela permettra d'augmenter la flexibilité et d'éviter des points de blocage liés à une présence physique. De plus, cette dématérialisation pourra ouvrir la porte au futur et aux nouvelles technologies comme le "big data" ou la "business intelligence" pour effectuer du data prévisionnel sur les équipements par exemple.
La mise en place d'un eBR permet d'avoir de multiple gains tangibles ou intangibles à moyen et long terme mais avec un fort investissement au départ du projet.

Glossaire

CPP	Critical Process Parameters	LIMS	Laboratory Information Management System
CQA	Critical Quality Attribut	MES	Manufacturing Execution System
DLE	Dossier de Lot Electronique	SCADA	Supervisor Control And Data Acquisition
eBR	Electronic Batch Record	SI	Système informatisé
ERP	Entreprise Ressource Planning	SME	Subject Matter Expert
HSE	Hygiene Sécurité Environnement		

Le défi de la digitalisation des enregistrements de production.

Par Aline GRACIET - Merck
Aline.graciet@merckgroup.com



Nous sommes dans l'ère de la quatrième révolution industrielle où les nouvelles technologies sont centrales dans la création d'usines intelligentes qui s'adaptent plus facilement aux nécessités et aux processus de la production. Dans ce contexte, une importance de plus en plus grande est accordée à l'Intelligence Artificielle (IA), à l'automatisation des processus robotiques (RPA) et au traitement des métadonnées… Même si des projets avec ce type de technologie complexe émergent dans les industries pharmaceutiques, les enregistrements qui sont le support quotidien de la traçabilité des opérations et de libération des lots sont encore très souvent au format papier. Ce paradoxe technologique pose question : quelles sont les difficultés à digitaliser ces enregistrements ? Quels sont les avantages à en tirer ?

Cet article a pour but de vous faire découvrir une transition d'enregistrements (dossier de lot, fiches de préparation, documents de nettoyage) d'une version papier vers une version digitale sur un site de production biotechnologique de taille moyenne (un produit commercial, environ 100 personnes).

1. Contexte

Deux principaux types de documents sont utilisés pour être en conformité avec les Bonnes Pratiques de Fabrication et produire dans un environnement sécurisé: les instructions et les enregistrements / rapports. Ces documents sont généralement gérés à l'aide de logiciel de GED (Gestion Electronique des Documents). Cependant, même si les documents maîtres des enregistrements sont également dans une GED, leur remplissage est encore souvent manuel.

Cette gestion du remplissage des documents en manuel créé différents problèmes :

- Risque d'oublis de remplissage ou d'erreurs notamment dans les calculs ;
- Transport des documents des zones d'impression aux zones de production, revues et archivage et risque de perte/ détérioration des documents ;
- Report des données manuelles dans des systèmes informatisés afin d'analyser les données ;

⇢

La Vague 69.indd 28 05/05/2021 17:53

• Difficulté d'accessibilité aux documents pour des consultation / recherche de données / investigations ;
• Lourdeur du processus de gestion des archives.

Ces problèmes se traduisent négativement dans différents indicateurs tels que de longs délais de libération ou un « Bien premier du premier coup » documentaire faible.

C'est dans ce contexte qu'un projet de digitalisation a été mis en place avec la constitution d'une équipe de travail multidisciplinaire impliquant la production, qualité, qualification et service informatique.

2. Définition et choix de la solution digitale

La première contrainte à la mise en place de ce projet a été financière : le site ne disposait pas de moyen suffisant pour mettre en place un logiciel de pilotage global de la production de type MES. L'enveloppe globale allouée pour la mise en place du projet était de 100 K€, ce qui a conditionné la définition du besoin.
La recherche de cette solution digitale a été facilitée par la présentation d'un logiciel sur catalogue par un de nos fournisseurs ayant déjà développé le système de supervision des équipements du site.
Ce logiciel CiiDOC (*https://www.actemium-process-automation.com/*) contact s'appuie sur des documents Word (*cf figure 1*), dans lequel des balises à champs contrôlés de différents types (date, visa, heure, énumération, case à cocher, calcul, pièce jointe etc) sont insérées.
Après un cycle d'approbation, ce document est disponible pour l'utilisateur qui créé un ordre de fabrication à identification unique puis complète informatiquement les balises. Les informations complétées s'enregistrent en temps réel dans une base de données (SQL Serveur) exploitable à façon. Une fois l'ordre de fabrication complété, une version PDF peut être générée pour faciliter la diffusion et l'accessibilité des documents à des personnes n'ayant pas accès aux logiciels.

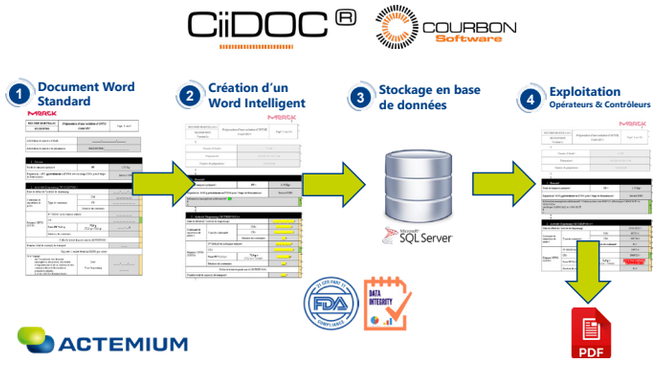


Figure 1. Présentation fonctionnelle de CiiDOC

Le logiciel a été conçu de façon à respecter la réglementation relative à l'utilisation des documents numériques et signatures électroniques (FDA 21 CFR Part 11), ce qui constituait un prérequis indispensable à la validation GMP du système. De plus CiiDOC est compatible avec un système de gestion des utilisateurs via Windows Serveur Active Directory (AD) qui est communément usité et en place sur le site. La gestion des droits des utilisateurs est basée sur la constitution de groupes Windows dans l'AD et est donc entièrement personnalisable.

Un environnement de test a ensuite été mis en place afin de vérifier que le logiciel pouvait correctement répondre aux spécificités de nos documents et processus de gestion documentaire tout en respectant les procédures qualité en place. Cette phase de test a été indispensable pour appréhender le fonctionnement du logiciel, évaluer la charge de travail de mise en place des balises dans les documents, définir les éléments à configurer tels que les groupes d'accès et également faire des démonstrations pour faciliter l'acceptation du changement par les différentes parties prenantes du projet.

En parallèle de ces tests sur le logiciel, une refonte documentaire a été effectué sur les dossiers de lot, fiches de préparation des solutions/tampons et documents de nettoyage (*voir site internet académie efficace : https://www.academie-de-la-qualite-efficace.fr/*). Ces documents ont été standardisés avec une structure ergonomique en colonne et simplifiés afin de ne garder que des données utiles, ce qui a représenté 48 % d'élimination des données initiales des dossiers de lot. Ils ont été utilisés en format papier le temps du développement de la solution digitale et ont convaincu tous les utilisateurs de leur efficacité. Cette structure ergonomique a facilité ensuite la configuration des documents dans CiiDOC car chaque case définie dans la structure en colonne a accueilli une balise. Il n'y a donc pas eu de changement structurel des documents lors du passage dans CiiDOC, mais juste une configuration des balises suivant la nature de la donnée à recueillir (définition du type de balise, limites éventuelles, affichage etc).

3. Les difficultés et défis de l'implémentation

Une fois les besoins définis et la solution choisie, plus d'un an s'est écoulé avant que les premiers enregistrements digitalisés soient utilisés en production. L'implémentation du projet a été longue et complexe malgré la définition d'objectifs clairs et la constitution d'un groupe de travail multidisciplinaire.
La première difficulté rencontrée a été un problème de communication et de gestion du projet avec les utilisateurs, le service informatique et le fournisseur ce qui a provoqué une latence dans la mise en place des actions. La première cause de ce problème est la différence de langage entre les informaticiens et les utilisateurs qui créent des échanges infructueux et frustrants pour toutes les parties y compris le fournisseur. La deuxième cause est relative à l'organisation des grands groupes qui disposent généralement d'un service informatique global et décentralisé. Cette gestion des services informatiques demande une anticipation des actions parfois incompatibles aux besoins inhérents à la mise en place de projets de ce genre et crée également des incompréhensions sur les spécificités informatiques locales. De plus, par volonté de simplification du support apporté à long terme et la création de catalogues standards, les possibilités de mise en place de solutions hors du cadre défini sont limitées. Il est donc indispensable d'avoir une personne charnière entre le service informatique, le fournisseur et les métiers locaux qui soit capable de traduire les besoins concrets du projet en cahier des charges technique et inversement, ainsi que de poser les bonnes questions qui permettront une gestion fluide du projet.

La deuxième difficulté majeure a été de gérer la phase de validation du logiciel entre les utilisateurs, l'équipe de Qualification et l'Assurance qualité. Pour illustrer ce point, prenons l'exemple de la rédaction du cahier des charges par l'utilisateur (URS – User Requirement System), ⇢

La Vague 69.indd 29 05/05/2021 17:53

porte d'entrée du cycle de validation et qui a duré plusieurs mois.
Cette étape est cruciale car elle conditionne la suite de la qualification : un besoin mal identifié a une répercussion sur les tests faits par la suite. Le document a dû être refondu plusieurs fois par manque de compréhension et de connaissance du niveau de détails attendus (requis concernant l'intégrité des données par exemple). Une des causes des difficultés rencontrées durant cette validation peut s'expliquer par un travail "en silo" de ces départements qui sont physiquement situés dans des bâtiments différents et qui fonctionnent de manière indépendante avec peu d'échanges à part les réunions de projet. Il apparaît donc nécessaire de prévoir davantage de temps pour favoriser l'interface entre les services. L'idéal serait de prévoir suffisamment à l'avance des sessions de travail bloquées pour avancer de façon concomitante et favoriser les synergies de travail.

Enfin la dernière difficulté a été de trouver le support nécessaire parmi les futurs utilisateurs des équipes de production qui avaient d'autres priorités et donc peu de temps à consacrer à ce sujet. Ainsi la configuration des documents a été confiée à un consultant et le projet de digitalisation est resté une boîte noire pour beaucoup de personnes avant son implémentation finale. Le risque de fonctionner de cette façon est de ne pas cerner l'ensemble des besoins des utilisateurs et de valider une configuration qui ne convient pas parfaitement à leur utilisation. Le processus de gestion des changements et de cycle continu de validation freine ensuite souvent les modifications ultérieures et entraîne une frustration qui aurait pu être évitée avec davantage d'implication dès le début du projet.

En ayant une vue plus globale des difficultés relatives à ce projet de digitalisation, la véritable question à se poser est peut-être : ***le mode de gestion de projet utilisé était-il réellement adapté à de la digitalisation ?***
Les projets dans l'univers pharmaceutique se gèrent classiquement "en cascade" : tous les besoins sont définis dès le début et les étapes sont ensuite réalisées les unes après les autres jusqu'à l'implémentation finale.
De ce fait, le "sujet" est un élément figé alors que les ressources et le temps sont ajustés jusqu'à atteindre l'objectif fixé. Ce mode de fonctionnement est tout à fait adapté pour la plupart des projets et même pour un changement de version d'un logiciel par exemple car le sujet est clair, les risques facilement identifiables et un planning détaillé des actions peut facilement être construit. Cependant ce type de gestion ne laisse pas de flexibilité pour un projet avec beaucoup de configuration telle que la mise en place d'enregistrements digitalisés et pose problème dès qu'un besoin a été mal défini ou est nouveau.

D'autres modes de gestion de projet existent tel que le modèle Agile/Scrum qui fonctionne en cycles itératifs et incrémentaux nommés "sprint". L'avantage est alors de travailler en équipe sur des plages temporelles fixées et de construire progressivement et de façon concrète une solution qui conviendra au mieux aux besoins de l'utilisateur. Cette façon de fonctionner est compatible au cycle de vie de validation qui est juste accéléré mais demande un grand changement dans la compétence et l'attribution des ressources des meneurs de projet et la gestion du temps. **Le vrai défi est peut-être donc de constituer des équipes multidisciplinaires dédiées à la méthodologie Agile/Scrum pour facilement entrer dans la révolution numérique ?**

4. Les bénéfices de la mise en place

Malgré les difficultés rencontrées durant l'implémentation du projet, les retours des utilisateurs sont positifs.
Voici ci-dessous des extraits du retour de deux techniciens travaillant dans le service de préparation des milieux et tampons (cf figure 2) :
"*Depuis 7 ans que je suis là, on m'a toujours fait des remarques sur mon écriture, grâce à CiiDOC ce problème n'existe plus !*"
"*Le système permet de faire automatiquement des calculs donc ça nous évite de faire des erreurs sur les calculs d'heure ou de date de péremption (surtout quand il faut additionner 47 jours)*"
"*Grâce à la digitalisation, on évite les problèmes de recherche des fiches entre les différents bâtiments et on a accès plus facilement aux informations quand on a besoin d'en consulter une*".

Figure 2. Utilisateurs de CiiDOC en remplissage d'une fiche de préparation de milieu tampon digitale

Les utilisateurs sont tout de même déçus que la digitalisation ne soit pas complète avec une liaison directe entre le logiciel et les différents appareils de mesure et équipements, ce qui pourra être une évolution future en collaboration avec une équipe automation.
Outre des avantages évidents telle que la diminution du temps de revue grâce à la présence de vérifications automatiques et d'une centralisation des données qui permet une traçabilité optimale des documents, la digitalisation permet également d'ouvrir les champs d'amélioration.
Grâce à la récupération du contenu de toutes les balises en temps réel dans une base de données, il est alors possible de programmer des récupérations ciblées pour tout type d'application : qualité comme des analyses statistiques pour la vérification continue du procédé (CPV – Continued Process Verification) ou bien de performance avec la création de tableaux de bord de suivi d'indicateurs.

5. Conclusion

La gestion papier des enregistrements de production complexifie leur remplissage et revue ce qui impacte les délais de libération et les "Bien premier du premier coup" documentaires. La mise en place de la digitalisation de ces enregistrements en mode de projet classique est complexe à cause de nombreuses difficultés concernant notamment la communication et gestion des sujets informatiques, de validation et de support de la production. Cependant un autre mode de gestion de projet plus adapté de type "Agile/Scrum" faciliterait le travail en équipe et permettrait d'apporter plus de flexibilité afin de répondre au mieux aux besoins des utilisateurs.
Cette digitalisation améliore la traçabilité des enregistrements et simplifie le remplissage et la revue des documents mais ouvre également d'autres perspectives pour améliorer la gestion des processus qualité ou la performance. Un défi qui mérite d'être tenté !

La Vague 69.indd 30 05/05/2021 17:53

A technological evaluation for "on-line " pharmaceutical water analysis.

By Lucile PLOURDE-OWOBI- Sanofi Pasteur & Felix THIELE - BWT
Lucile.Plourde@sanofi.com

The "BIOBURDEN" control is a release test which allows the microbial load of products to be determined. In accordance with the standards of the Pharmacopoeias, it can be carried out via a culture step on a specified medium (R2A plates for water testing) by filtration, surface spreading or by in-depth seeding. The result obtained after 5 regulatory days of incubation at 30 35°C is expressed in CFU (Colony Forming Unit) per volume filtered.

This Pharmacopeia test has known limitations, such as the long duration before obtaining the result, the high rate of handling errors or a poor recovery of the microflora (<1% cultivable).

Alternative methods were first developed to reduce analysis time and are already in place in the laboratory performing the tests. On the industrial side, real-time analyzers are now required in order to monitor the "bioburden" and manage contamination control.

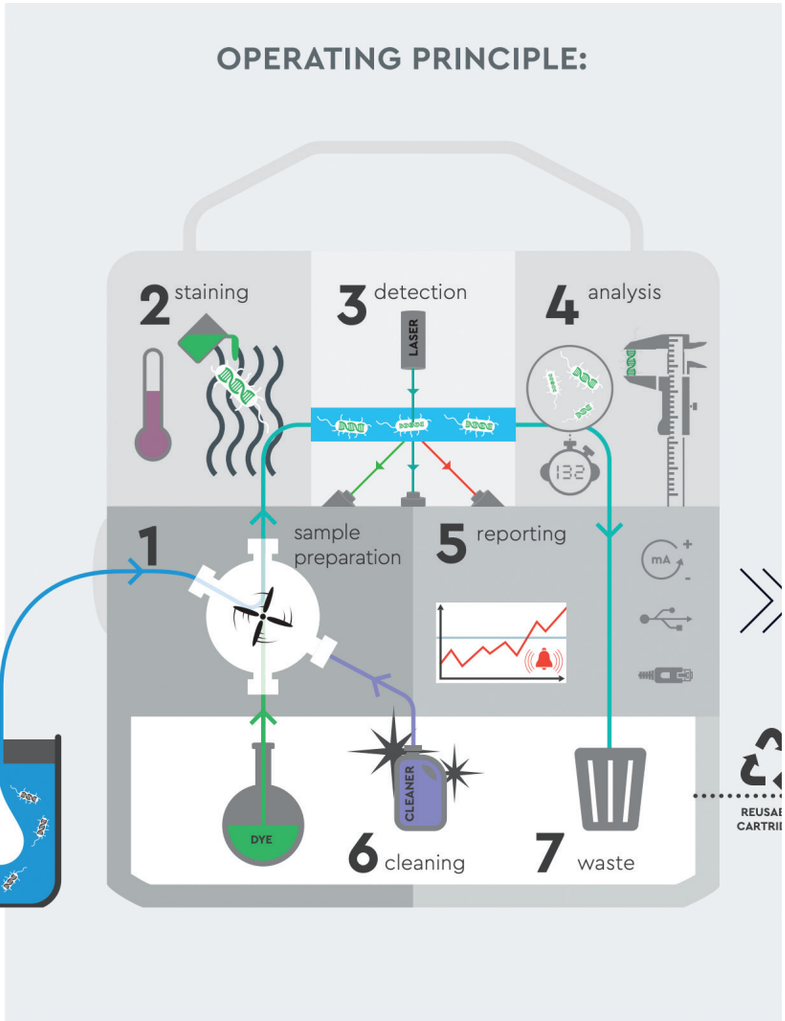
New technologies are now applied to the "monitoring" of water systems: AQU@Sense MB is marketed by the company BWT, the principle of microbial detection is based on DNA labeling and analysis of fluorescence events by flow cytometry.

Water is a key element in the pharmaceutical industry because it is used as a raw material, diluent, or even as a final product. There are 2 grades of pharmaceutical water: Purified Water (PW) and Water.
For Injection (WFI). The microbiological control of water is thus strictly regulated:

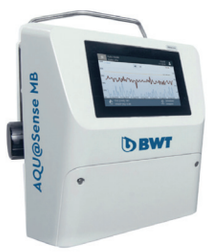
The AQU@Sense MB counts the actual bacterial cells present in water, accurately & within 20 minutes. Even bacteria which are in a stress-induced state, that cannot be cultivated (called VBNC), are detected by this flow cytometer. Additionally, the method does not depend on incubational and nutritional requirements.

⇢

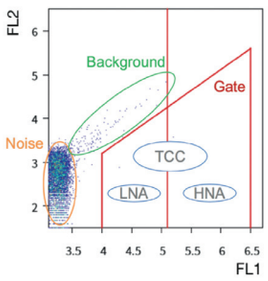
La Vague 69.indd 31 05/05/2021 17:53



Pharmaceutical quality	WFI	PW
Microbial load / 100 ml (bioburden)	< 10 CFU	< 10,000 CFU



- Automated flow cytometer
- Continuous monitoring of Water
- DNA specific stain (SYBR Green): no false measurement of particles



Result analysis :

TCC = Total Cell Count
FL1 = Fluorescence at 525 nm
FL2 = Fluorescence at 715 nm
Background = SYBR Green, cell fragments or particles
Noise = Electrical noise from the optical detector

The objective of the technological evaluation of AQU@Sense MB is to determine the performance of the system applied for on-line water monitoring 1) by generating data from laboratory assays using known and calibrated microbial strains and 2) by performing measurements and testing different water loops at sample points.

- Equipment installation and training of personnel < 1 day
- Protocol for sampling, testing and analysis according to BWT procedure (see operating principle) < 30 min.

⇢

La Vague 69.indd 32 05/05/2021 17:53

1 SAMPLING
Integrated automatic sampling and processing saves time in the lab.

2 PREPARATION
The fully automated preparation of the sample includes dyeing, mixing and incubation.

3 MEASUREMENT
A laser induces cell fluorescence. A detector analyses the cells based on their fluorescent response signal. The cell count is as accurate as using lab equipment.

4 ANALYSIS
The results are available in 20 minutes. See total cell count (TCC) and share of HNA/LNA (high and low nucleic acid content).

5 VISUALISATION
The information and values are displayed on the integraed HMI. Data export is extremely user-friendly.

REUSABLE CARTRIDGE

6 CLEANING
The cleaning process is automated. Ready for the next sample.

7 CHEMICALS AND SAMPLE
All generated waste is collected in the sealed cartridge, which contains, at the same time, the chemicals required for ~1.000 measurements.

Study Design Space
Lab assays (microbial testing) and on-line water monitoring of different water loops (production or distribution)

- **Different matrix assessed** (D fl uid, TBS buffer & nuclease free water) = compatibility verifi cation (no matrix interference)
- **Spiking assay with known and calibrated strains** (ATCC reference Pharmacopeia strains (500 CFU bioball – bioMérieux) + 2 wild isolates (from Marcy L'étoile, < – 70°C frozen samples)
  - specificity < 100 CFU = detection of all viable microflora
  - range & linearity (between 10 to 106 CFU – duplicate assays)
- **Repeatability assay** (4 replicates)
- **Monitoring of PW loops** (production & distribution installation of PW) and "bioburden" testing according to the current method

"Bioburden" testing is performed according to the Pharmacopeia method by a qualified person: 100 mL sample is filtered (duplicated assay) using Milliflex cassettes (R2A Agar medium) that are incubated at 30–35°C during at least 5 days. Results are interpreted at the 6th day of incubation by observation of colonies present on the surface of the membrane: number of CFU (Colony Form Unit) per filtered volume is then determined.

Inoculum control (duplicated assay) is performed by culture on Agar plates (TSA) incubated during 2 days at 30–35°C.

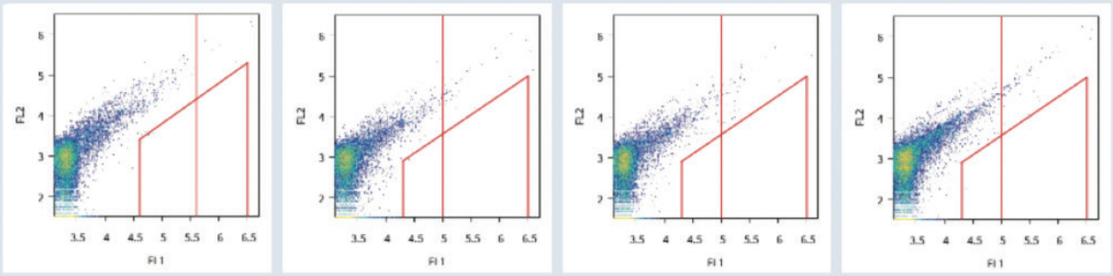
Reference strains	***Escherichia coli*** ATCC 12923, ***Bacillus subtilis*** ATCC 10400, ***Pseudomonas aeruginosa*** ATCC12924, ***Staphylococcus aureus*** ATCC 10788, ***Aspergilus brasilensis*** NCPF 2275 and ***Candida albicans*** NCPF 3179
Environmental isolates	***Ralstonia picketti*** and ***Staphylococcus epidermidis*** (in-house strains preserved according Sanofi Pasteur procedure)

→

La Vague 69.indd 33 05/05/2021 17:53

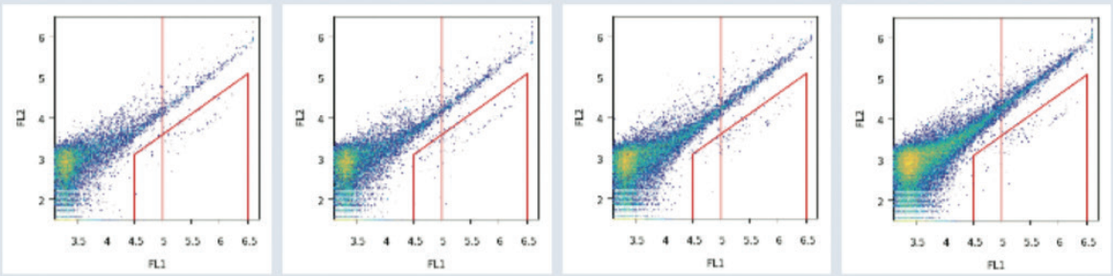
RESULTS - MICROBIAL EVALUATION (OFF-LINE)

REPEATABILITY RESULTS: germ-free & nuclease-free water

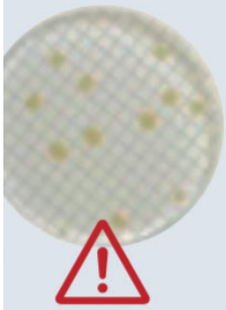


ASSAY #1	ASSAY #2	ASSAY #3	ASSAY #4
33 TCC/mL	11 TCC/mL	11 TCC/mL	22 TCC/mL

REPEATABILITY RESULTS: *E. COLI* (500 CFU/mL) in nuclease-free water

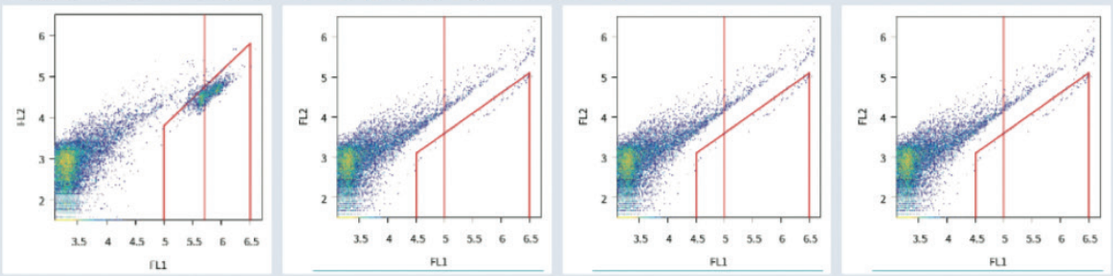


ASSAY #1	ASSAY #2	ASSAY #3	ASSAY #4
1,077 TCC/mL	1,322 TCC/mL	1,333 TCC/mL	1,348 TCC/mL



CFU Colony Forming Unit ≠ TCC Total Cell Count

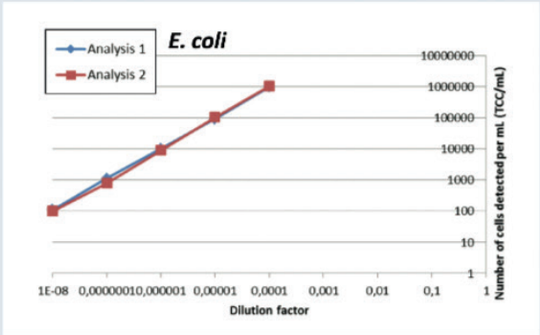
SPECIFICITY: Examples of spiked samples with known microflora detected by AQU@Sense MB (HPC : TSA, 2days @ 30-35°C)

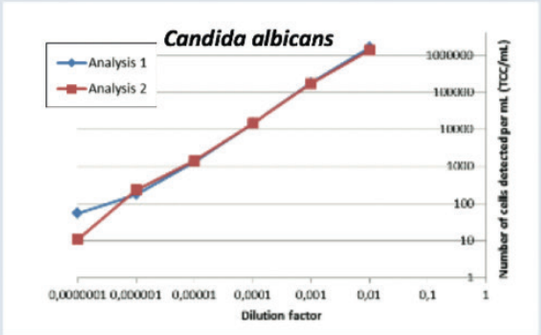


22,500 TCC/mL 107 CFU/mL	700 TCC/mL 95 CFU/mL	2,444 TCC/mL 94 CFU/mL	2,544 TCC/mL 70 CFU/mL
Bacillus subtilis	*Candida albicans*	*Staphylococcus epidermidis*	*Pseudomonas aeruginosa*

LIMIT OF QUANTIFICATION:

10^8 CFU/mL sample is serially diluted 10-fold: the cell concentrations defined between **1 CFU /mL and 10^6 CFU /mL** are detected quasi-linearly.

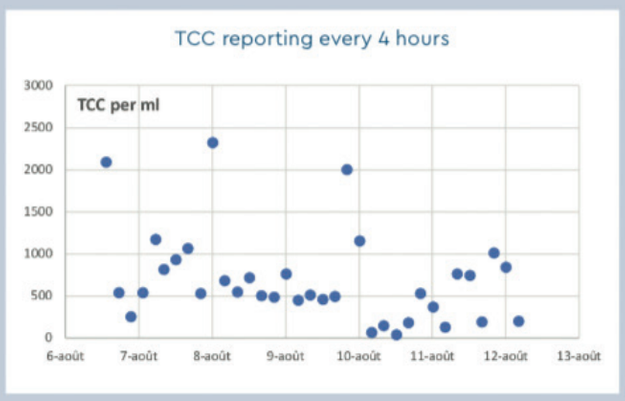


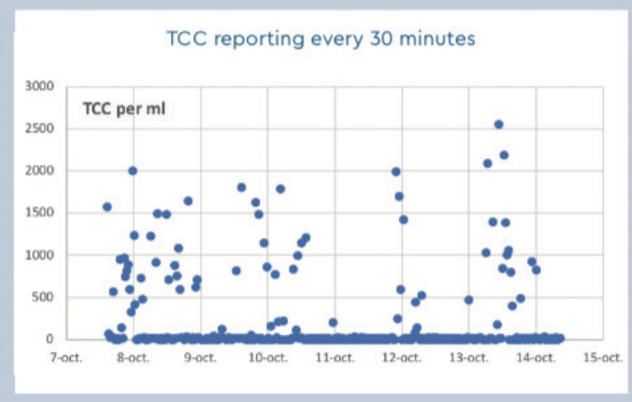


La Vague 69.indd 34 05/05/2021 17:53

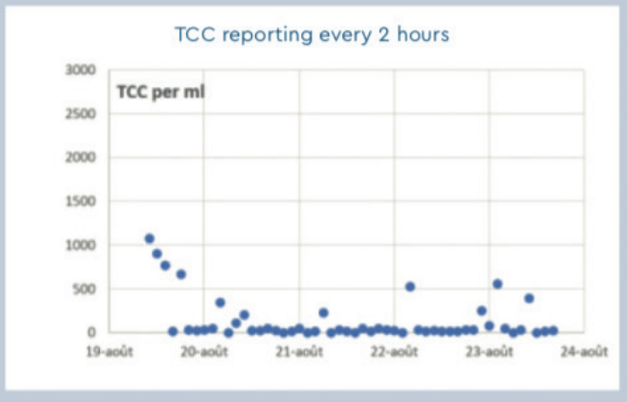
RESULTS - INDUSTRIAL EVALUATION (ON-LINE)

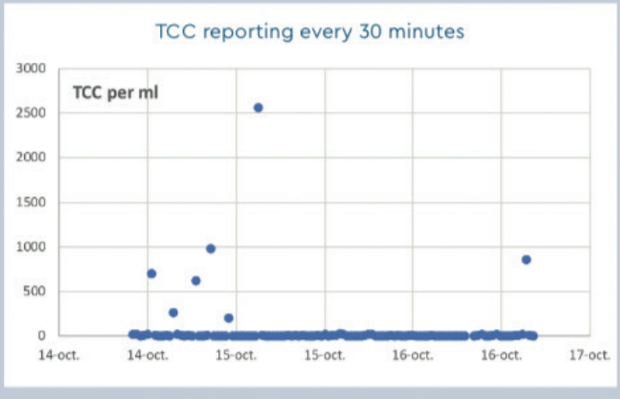
« ON-LINE » RESULTS IN PRODUCTION PW SYSTEM: WITHOUT REPORTED INCIDENT (R#1)





« ON-LINE » RESULTS IN DISTRIBUTION PW SYSTEM: WITHOUT REPORTED INCIDENT (R#2)

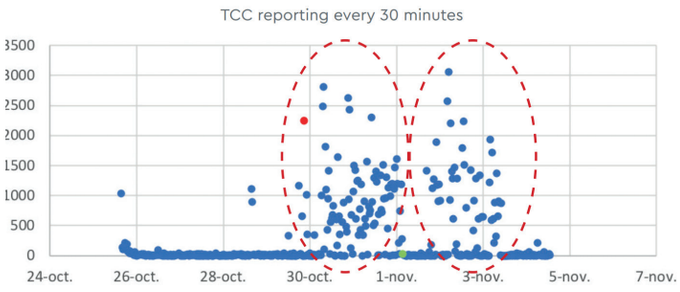


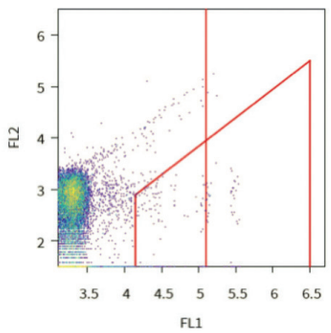


The TCC data collected continuously showed the importance of the analysis frequencies. Online FCM enables a detailed characterization of the frequency and magnitude of microbiological fl uctuations on a level of detail not possible with standard methods.

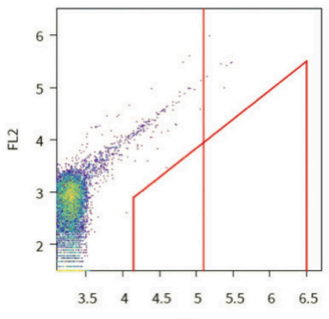
"On-line" results in production pw system:

with 2 series of reported incidents (R#2) A TCC baseline is present with some sporadic events that do not directly correlate with variations in the physical parameters of the loop (fl ow, fi lling of the tank, pressure, total organic carbon, or conductivity), expect for a reported chlorometer issue with abnormal injected volumes of NaOH (Oct. 30th and Nov. 3rd). The associated events clearly indicate a microbiological problem (see examples).





First example



Second example

- As a first example, the reported 2,240 TCC (red point) is clearly associated with a microbial event (as indicated by the bacterial clusters within the gate). These cells are possibly VBNC, as the plate count showed no elevated number of CFU.
- As a second example, no microbial event is reported = 0 TCC (green point part of the baseline).

⇢

La Vague 69.indd 35 05/05/2021 17:53

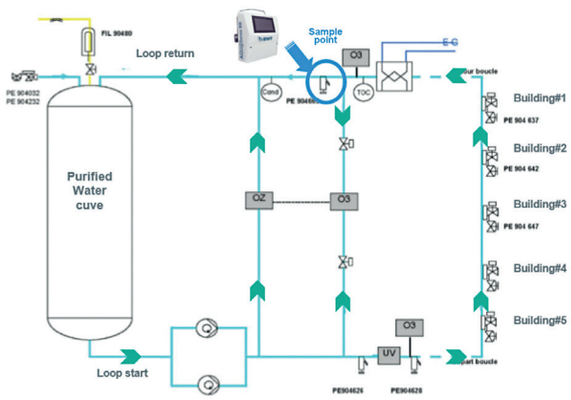
On-line measurements were performed during different periods of time and at different sample points from pw loops of production or distribution systems:

- **R#1 system** produces a demineralized and osmosis treated PW characterized by 0.04 µS/cm conductivity, 3 ppb TOC with a variable fl ow: 40 – 60 m3/hr.
- **R#2 system** produces EDI and osmosis treated PW characterized by 0.06 µS/cm conductivity, TOC=1 ppb with a variable fl ow: 9 – 13 m3/hr. (EDI: Electrodesionization)
- **R#2 distribution system** is illustrated above.

Conclusion

The microbial results have allowed to check the performance of the AQU@ Sense MB in terms of microbial detection in high concentration ranges (from 1 to 106 CFU/mL), except for mold (*Aspergillus brasiliensis*). The technological principle remains simple and the device implementation is fast. Alert and action limits are still to be defi ned during "on-line" monitoring. Microbial quality of Purifi ed Water is by this technology continuously monitored and controlled to prevent contamination.

This initial industrial assessment has been performed using the fi rst generation of the cartridge (TCC). BWT has recently introduced a new cartridge with an improved chemical formulation, which can directly quantify the number of viable bacteria based on the assessment of bacterial membrane integrity (ICC: Intact Cell Count), and it should be tested further!



References

[1] USP, General Chapter <1220>, PF46(5), in process revision, Stage 3, "Continued Procedure Performance Verification"

[2] FDA, "Analytical Procedures and Methods Validation for Drugs and Biologics Guidance for Industry", Rockville (MD), July 2015

[3] B. Pack, D. Sailer, M. Argentine, A. Barker, "Streamlining Method Transfers across Global Sites", Pharmaceutical Technology 44(9) 2020

[4] Eudralex Volume 4, Good Manufacturing Practice (GMP), Part I Basic Requirements for Medicinal products, Chapter 2

[5] WHO Guideline on Validation –Appendix 4 "Analytical Method Validation", draft for comments, June 2016

WATER TECHNOLOGIES

Produisez vos Eaux Pour Préparations Injectables de manière RESPONSABLE !

Notre solution **Orion** est capable de fournir une EPPI de manière durable tout en répondant **aux normes des Pharmacopées** en vigueur.

Les technologies de base des skids Orion sont l'adoucissement, l'osmose inverse et électrodéionisation continue (un large éventail d'options est disponible : dégazage, UV et ultrafiltration). Elles sont **économes en eau et en énergie** afin de réduire significativement votre empreinte environnementale !

Jusqu'à **30%** de réduction de CO_2 libéré pendant l'opération

Jusqu'à **90%** de rendement hydraulique

99% des matériaux utilisés sont recyclables

Aucun ajout d'additifs chimiques

www.veoliawatertechnologies.fr

Ressourcer le monde

VEOLIA

Individual closed isolators for cell therapy.

By Didier Meyer - DMCompliance
dgastonmeyer@gmail.com

Cell therapy (CT) is the paragon of what anyone could expect in case of cell disorder with individual blood collection, cells separation and cells modification before to inject to the patient the repaired cells. The details of the working process to succeed have been described by ISPE [1]. Recent advances with CAR-T and CRISPR have helped in the fine separation technology between the good and the bad parts of the cells.

Photo 1: Isolator for monoxenic mice

The environment in which these handlings have to be done must follow the current Good Manufacturing Practices (cGMP) meaning that beyond the research and development there must be logic of producer to implement an installation fitting with CT specific regulations. [2-3].

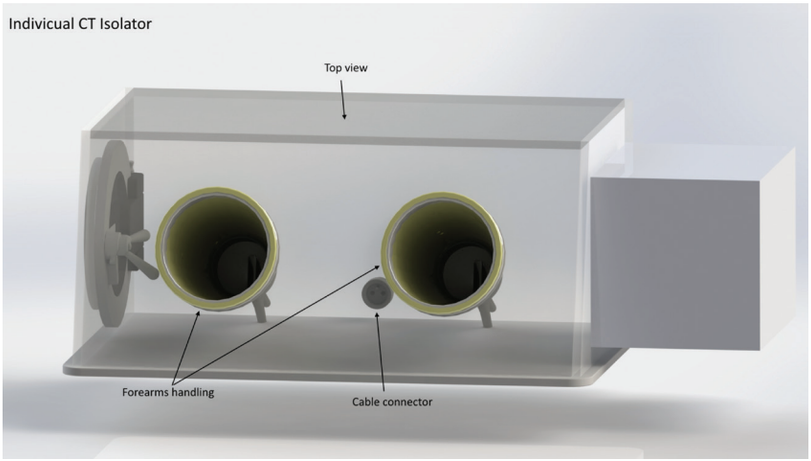
There are 2 choices of environment to isolate an aseptic bio-pharmaceutical process from its immediate surroundings either A in B or isolator in C or D. These A, B, C and D classes mean not only a defined ventilation/filtration, a speed of air and a filtered air renewal but a specific type of gowning for the personnel with a time for gowning. The choice of isolator with a class C or D surroundings according to local regulation facilitates the training of the operators and eases the process. [4].

Isolator for Cell Therapy with integrated lock chamber for transfer of components, incubator and centrifuge has been presented to the market in 2016 [5]. This type of equipment fits perfectly for the research and development of sequences to be then applied in daily routine.

In case of multiple CT process each individual cell selection has to be separated and autonomous.
A solution is the use of multiple individual isolators, which is a variation of what has been done with success at INRA (French National Institute for Agronomical Research) for the study of intestinal flora in various types of monoxenic mice (Photo1) using flexible sterile closed isolators. The one proposed actually for CT is Gamma sterilized single use and ready to use.
Flexible film closed isolators have been described and used from the late 40s in sterile surgery [6] and from the late 50s in breeding of lab germ-free rodents [7].
A recent application with flexible disposable sterile isolator for the fill & finish of aseptic solution has been described [8].

⇢

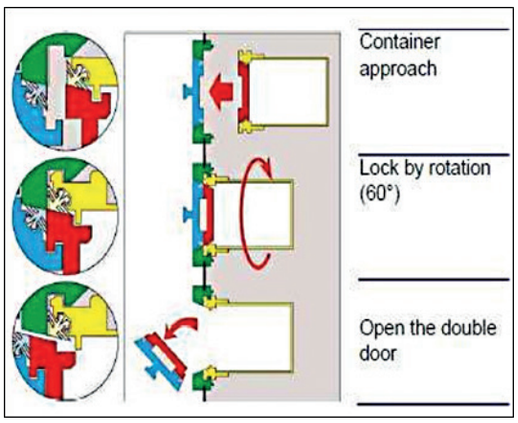
La Vague 69.indd 37 05/05/2021 17:53



Picture 2: Individual isolator for CT

The set-up here of the cleanroom is a ballroom concept. All items and materials to be introduced in the cleanroom are bar coded or equivalent, sterile and double wrapped before to go through a H_2O_2 lock chamber (Photo 2) after removing the first wrapping.

Photo 2: Large H2O2 lock-chamber



Picture 1: RTP transfe (from La Calhène)

The cells coming from the outside could be frozen at minus 70 °C. Their entrance in the cleanroom is done through an Alpha/Beta RTP transfer system (Picture 1) which fits with the Beta entrance door of each individual CT isolator (Picture 2).

The CT isolator is a transparent flexible positive pressure disposable sterile ready to use mini- isolator of approximate150 liters volume with adjacent forearms handling, top view and a 190 RTP Beta door to be connected alternatively to the Alpha door for the entrance of the cells, to the storage isolator and to the service isolator for the loading of the required items allowing the operator to proceed. The ventilation/ filtration system of each of these isolators is composed of an inlet 0,5 micron hydrophobic membrane filter and an outlet HEPA filter. The gas used to inflate the isolator can be either regular compressed air or any combination of compressed gas to increase the development of the cells (with added CO_2 for instance). The positive pressure is in the range of 30 to 50 Pa. This mini-isolator includes a "tail" as a sleeve for external thawing.Before to be used the airtightness of each of the individual isolator is tested according to ISO 10648-2 as its inlet membrane filter is integrity tested by a water intrusion test or equivalent. Each isolator is Gamma sterilized as other types of single use bags with Beta RTP connection [11].

Key point in this configuration is the use of Alpha/Beta RTP systems for various loading and unloading without any risk of cross contamination from viable and non-viable particulates. This type of DPTE® like connection with a rotation is QC/QA by its supplier for the quality of the gaskets and the safety during multiple connections [9-10]

Main point about this very installation is the only use of "closed isolator systems" as described in [4a]: "Excluded external contamination from the isolator's interior by transfer material via aseptic connections to auxiliary equipment rather than using openings to the surrounding environment. Closed systems remain sealed throughout operations" which is a warranty against any cross contamination with the surroundings.

Other important points to consider being in accordance with the User Requirement Specifications (URS) of most of the cell therapy process are:

- Cells transfer
- Thawing
- Centrifugation
- Incubation
- Waste

The cells are transferred directly to their isolator from outside of the cleanroom through the RTP system. In the case of frozen cells at minus 70°C the isolator includes a sleeve to be dipped in an external WFI water bath or equivalent during the necessary time to thaw.

Ready to Use sterile RTP containers are used as centrifuge rotors allowing off the shelf refrigerated or not centrifuge to be used without any integration and modification.

⇢

La Vague 69.indd 38 05/05/2021 17:53

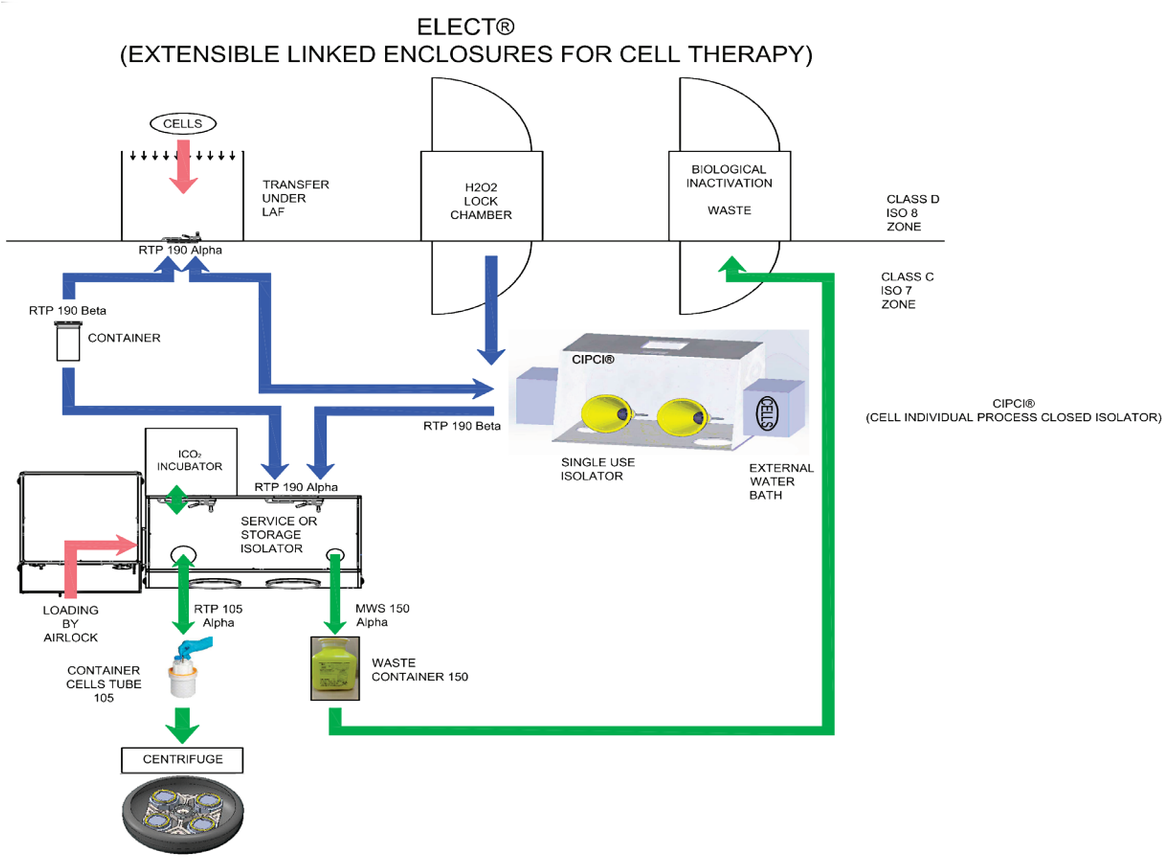


Photo 2, 3 and 4: Picture 2 and 3 are published by courtesy of ICE BIOTECHNOLOGY

Picture 3: Cleanroom set-up for CT isolators

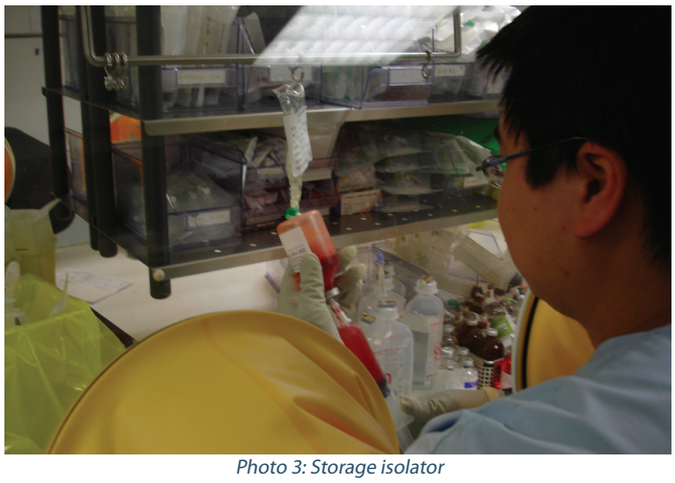


Photo 3: Storage isolator

Photo 4: Vertical RTP transfer for rotor

Incubation according to the flow of work can be done in an incubation room at 35°C as a part of the cleanroom or in a specific RTP container which have to be placed in an appropriate incubator or in the incubator of the service isolator.
The waste is biologically inactivated in a two-door autoclave or equivalent before to be incinerated outside.

At the end of the process the modified cells exit the cleanroom by a proper pass-through.
The whole system is under a Data Integrity (DI) umbrella including the storage and the process with defined protocols and component lists to control the circulation of cells and components from a to z to know exactly at what stage are each of the cells process.
Both the storage isolator and the service isolator have a Unidirectional Flow (UDF) ventilation/HEPA filtration to sweep away the fastest possible any trace of H2O2 during the aeration post bio-decontamination phase. The accepted value of the H2O2 left level is part of the validation of the process.
The storage isolator (Photo 3) keeps sterile the necessary components and the service isolator (Photo 4) allows the transfers to the targeted isolator through its vertical (centrifuge bowls) and horizontal (components) RTPs. A tentative of a turnkey set-up is sketched in Picture 3.

To conclude, thanks to this very design, the use of individual single use stringent sterile closed isolators first avoids cleaning and cleaning validation and when combined with a full decentralized process it provides for CT daily routine a "Never Touch" chain within a Class C comfort for the personnel and offers a maximum product/personnel cross protection. The added Capex for the storage and the service isolators to the whole investment is compensated by a low Opex (individual isolator/centrifuge rotor). The energy and compressed gas consumptions are minimized in accordance with the small volumes of the isolators.

La Vague 69.indd 39 05/05/2021 17:53

Acronyms

CT	Cell Therapy	**RTP**	Rapid Transfer Port
ISPE	International Society of Pharmaceutical Engineers	**HEPA**	High Efficiency Particulate Air (filter)
CAR-T	Chimeric Antigen Receptor for T lymphocyte cells	**DPTE**	Double Porte de Transfert Etanche
CRISPR	Clustered Regulatory Interspaced Short Palindromic Repeats	**UDF**	Unidirectional Airflow
cGMP	current Good Manufacturing Practices	**URS**	User Requirement Specifications
INRA	Institut National de la Recherche Agronomique	**WFI**	Water For Injection

References

(1) https://ispe.org/pharmaceutical-engineering/november-december-2020/flexible-facility-design-multiple-cell-therapy
(2) US Food and Drug Administration. "Approved Cellular and Gene Therapy Products." 29 March 2019. https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/approved-cellular-and-gene-therapy-products
(3) European Medicines Agency. "Advanced Therapy Medicinal Products: Overview." 23 July 2020. https://www.ema.europa.eu/en/humanregulatory/overview/advanced-therapy-medicinal-products-overview
(4) a)Points to Consider for the Aseptic Processing of Sterile Pharmaceutical Products in Isolators 2020 Parenteral Drug Association, Inc.
b)US Food and Drug Administration. Guidance for Industry Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing – Current Good Manufacturing Practice, US Department of Health and Human Services. Rockville, Md., 2004
c)Eudralex , The Rules Governing Medicinal Products in the European Union: Volume 4, EU Guidelines to Good Manufacturing Practices for Medicinal Products for Human and Veterinary Use-Annex 1, Manufacture of Sterile Medicinal Products; European Commission 2008. http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/2008_11_25_gmp-an1_en.pdf(accessed November 19, 2014)
(5) SANYO Integrated Cell Processing Work Station CPWS PPLF-4205
(6) United States Patent Office Nr 2473033 Sterilized and Air Conditioned Chamber for Surgical Uses
(7) A history of isolator and containment technology Part 1: Early containment leading to flexible film isolators by Doug Thorogood Clean Air and Containment Review | Issue 18 | April 2014
(8) The partner of choice for the formulation, development and GMP manufacturing of nanomedicines completed with aseptic filling. Pharma Post N°4 Digital Supplement October 2020 from page 52. https://fr.zone secure.net/167165/1247799/#page=52V-nano
(9) The use of enhanced GMP manufacturing techniques boots the success of large scale production of EMA approved cartilage substitute by Giulietta Roel of Codon AG and Marco Fadda of Comecer at A3P Barrier Technology Days 19/20th of March 2019 Pau (F)
(10) MW SAFECAN JCE MultiWay System® 190 Rigid container
(11) Minimizing Contamination Risk In SU Final Filtration & Filling By Mehdi Boukami. Merck KGaA Field Marketing Single-Use Technology –EMEA September 17th 2020, Molsheim France

New! soloPURE™ Flexible Aseptic Isolator

soloPURE™ is a cost-effective closed-barrier system for sterile manufacturing that provides a closed Grade-A, aseptic environment for fill finish activities requiring positive and negative pressures. With a fully disposable, single-use chamber and a CAPEX-efficient compact design, soloPURE™ represents the future of sterile manufacturing. soloPURE™ can be ordered as a turnkey solution with fast delivery.

- Filter and Isolator Integrity Testing
- Easy Bolt-On Modules and Interfaces
- Automatic Pressure Control System
- Double H14 HEPA Filter Assembly
- Double-Sided Access for Operators

Start today and plan for tomorrow with soloPURE™.

Learn more at **ilcdover.com/solopure** or call **1.302.335.3911**

ILC DOVER
BEYOND BOUNDARIES®

Evaluation of a Quaternary Ammonium Ready To Use (RTU) Disinfectant & Hydrogen Peroxide/ Peracetic Ready To Use (RTU) Combination Sanitization Regimen for Cleanroom Start-Up.

By Jim POLARINE & Thomas WALKER - Steris
jim_polarine@steris.com

A clinical supply manufacturer was adding a new integrated filling operation to its aseptic filling capabilities. The new pilot lab area provides a Grade C background environment with adjacent Grade D transition airlocks for material and personnel.

The traditional sanitization/ disinfection used by Novartis included the routine use of hydrogen peroxide/peracetic acid RTU, 70% isopropyl alcohol (IPA), and hot Water for Injection (WFI).

The site explored and disinfection products currently available and utilized at the adjacent affiliated commercial sites after realizing the limited cleaning effectiveness of the established regimen.
As the site strategized to determine the revised regimen, the need for a global approach was considered to synergize all related activities.

The site reviewed several cleaning and disinfection formulations currently available in the United States (US) as well as globally. Not all disinfectants and sporicides are available globally and, thus, the choices were limited. In addition to global availability, the site needed a formulation that met the following criteria:

- Demonstrated efficacy against vegetative bacteria, molds, and bacterial spores meeting cleanroom classifications for ISO-14644
- Chemically compatible with hydrogen peroxide/peracetic acid RTU
- Suitable for hard, non-porous surfaces common in cleanrooms
- Ready to use formulations
- Capable of handling multiple application methods
- With minimal residue after application visually
- Without a phenolic active ingredient

⇢

La Vague 69.indd 41 05/05/2021 17:53

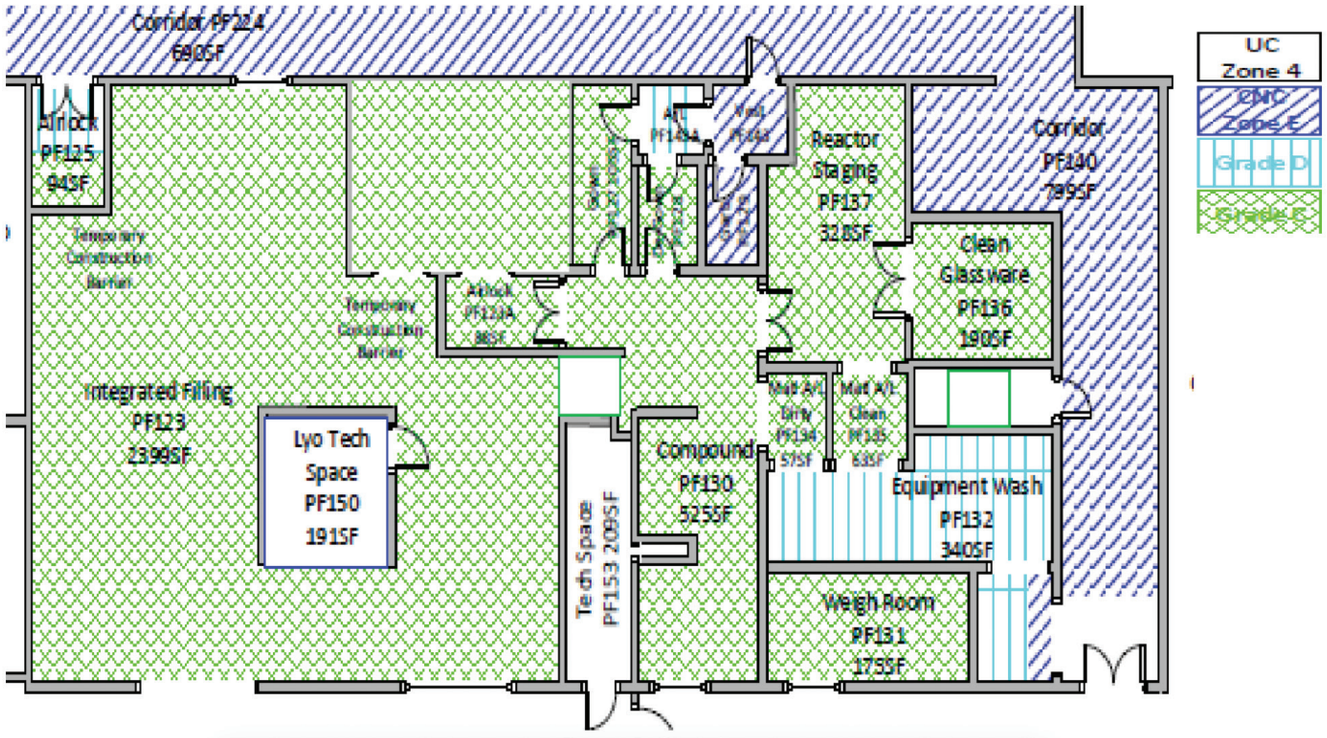


Figure 1 : Facility site layout

The disinfectant and sporicide were chosen by the site and a review of all efficacy data provided by the disinfectant manufacturer which also included the coupon testing representing multiple cleanroom surfaces which are representative of the cleanroom site construction. The Disinfectant Efficacy Testing (DET) studies performed passed all acceptance criteria and were accepted by the site to support the initial efficacy evaluation. Because of the design and results of the solution manufacturer DET studies, an in-house DET study was not performed before the execution of the Environmental Monitoring Performance Qualification (EMPQ), which is also referred to as in situ testing. Furthermore, as this was a newly constructed area, there is no microbiological history to evaluate for an environmental isolate testing. An objective of this functional testing was to verify that the solution manufacturer DET results, coupled with the newly implemented sanitization process, provide a robust system for microbiological organism reduction to comply with Grade C/D classifications. The site would leverage the efficacy data available through the solution manufacturer and rely on empirical data collected during routine environmental monitoring (EM).

Real-time EM data collection and data trending must support the routine use of sanitization solutions. Typical organisms isolated represent the actual flora recovered, and solution efficacy is directly linked to this worst-case performance in a Grade C environment. Site bioburden limits for Grade C areas allow for measurable growth (percent growth as well as magnitude) as compared to the zero limit in Grade A areas. This limit enables recovered microbial counts to directly measure/calculate the expected solution efficacy versus actual amounts delivered.

The validation study links empirical data generated to establish and verify solution efficacy (in situ) with real application in controlled areas.

Evaluation Protocol

The site evaluation of quaternary ammonium RTU (Ready to Use) focused on efficacy as determined through direct application following site construction. Phase I construction activities were completed, and the area was ready for the EMPQ (Environmental Monitoring Performance Qualification).

Before beginning the EMPQ, the constructed area was cleaned of all debris and residual construction materials. Once the debris and materials were removed, the area was washed with hot WFI followed by baseline sampling of all air and surface sites in multiple phases. The baseline phases (i.e., T=0, T=1, and T=2) were intended to assess the change in bioburden levels following each product application. The recovered growth was characterized, including Gram staining, to understand the nature (i.e., fungal, spore-forming, non-spore forming) and changes between each baseline phase.

The time zero (T=0) testing followed the post-construction debris removal and hot WFI wash included (105) Replicate Organism Detection and Counting (RODAC) surface samples and (100) active air samples using Tryptic Soy Agar (TSA) as the test media. Once sampled, the area was disinfected with quaternary ammonium RTU using overlapping, top to bottom, clean to dirty spray and wiping patterns. Surface mopping included overlapping figure-8 stroke patterns using the double bucket (dirty/rinse buckets) system on floors. After a 15-minute drying time, the area was sampled using the same surface and air sites. This sampling was identified as T=1. The final baseline surface and air sampling, T=2, followed the application of hydrogen peroxide/peracetic acid RTU using the same techniques used for the quaternary ammonium RTU.
The completion of the baseline sampling, T=0, T=1, and T=2, leads then to the (1X) static and (3X) dynamic sampling, as described in ISO-14644.

⇢

La Vague 69.indd 42 05/05/2021 17:53

The site map above details the facility layout and includes the environmental classification as related to the cleanroom areas (Fig1).

Results

Each surface and air EM sample plate using TSA media was incubated for a minimum of 2-4 days at 30-35°C, followed by a minimum of 3-5 days at 20-25°C. Once incubated, each sample was examined under controlled conditions to evaluate the presence of colony-forming units (CFU). The enumerated growth was evaluated against the acceptance criteria for the Grade C/D controlled area and any impact determined.

The EMPQ data collected from the areas cleaned and disinfected were used to establish the various regimen used for routine facility cleaning and disinfection. The procedural requirements for routine cleaning and disinfection are as follows:

- Weekly – Quaternary ammonium RTU disinfection, followed by WFI wash of the windows
- Monthly – Quaternary ammonium RTU disinfection, followed by hydrogen peroxide/peracetic acid RTU for sporicidal disinfection, followed by WFI wash of the windows
- Shutdown – Residue Removal Process - Hot WFI water wash, followed by 70% IPA wipe down

Note: *The EMPQ test period was extended to a 7-day period to cover the weekly regimen. Surface and air samples were pulled following static and dynamic conditions. The controlled areas were not cleaned or disinfected following each condition simulation.*
The tables below summarize the air and surface data from the T=0, T=1, and T=2 sampling results as expressed in terms of total isolate characterization (Gram stain results), total organism recovery (bacteria and mold)/total samples performed and percent reduction from T=0, T=1, and T=2.

Baseline Sample Regimen Summary:

Table 1-1: Baseline Sample Regimen (T=0, T=1, and T=2)	
T=0	Sampled baseline cleaning
T=1	Sampled after quaternary ammonium RTU cleaning
T=2	Sampled after hydrogen peroxide/peracetic acid RTU application

The organisms recovered from the surface and air samples were characterized, and Gram-stained as summarized below:

Table 1-2: Gram Stain Results (T=0, T=1, and T=2)

Organism Type	T=0 Amount	Percent Recovered	T=1 Amount	Percent Recovered	T=2 Amount	Percent Recovered
Gram Positive Rod	503	64	108	77	33	39
Gram Positive Cocci	224	29	15	11	38	45
Gram Negative Rod	2	0	5	3	5	6
Gram Negative Cocci	0	0	0	0	1	1
Mold	49	6	11	8	8	9
Yeast	7	1	0	0	0	0
Total No. of IDs	**785**	**N/A**	**139**	**N/A**	**85**	**N/A**

La Vague 69.indd 43 05/05/2021 17:53

The data expressed in total growth and total number of CFUs per plate are summarized below:

Table 1-3: Total Samples and Growth Recovered Results (T=0, T=1, and T=2)

Room #	Total number of samples			Total number of CFUs			Number of CFUs/Plate		
	T=0	T=1	T=2	T=0	T=1	T=2	T=0	T=1	T=2
123	44	44	44	190	70	6	4.32	1.59	0.14
123-A	10	10	10	46	2	2	4.6	0.2	0.2
124	21	21	21	140	1	12	6.67	0.05	0.57
125	10	10	10	26	0	1	2.6	0	0.1
127	13	13	13	25	3	7	1.92	0.23	0.54
128	7	7	7	33	1	0	4.71	0.14	0
130	21	21	21	62	13	0	2.95	0.62	0
131	12	12	12	39	15	20	3.25	1.25	1.67
132	16	16	16	35	5	4	2.19	0.31	0.25
133	12	12	12	47	12	26	3.92	1.00	2.17
134	7	7	7	21	1	0	3.00	0.14	0
135	6	6	6	24	3	1	4.00	0.5	0.17
136	12	12	12	37	4	0	3.08	0.33	0
137	16	16	16	37	8	7	2.31	0.5	0.44
143-A	6	6	6	23	1	1	3.83	0.17	0.17
Overall	**213**	**213**	**213**	**785**	**139**	**87**	**3.69**	**0.65**	**0.41**

The data expressed in total change (percent change) in growth from T=0, T=1, and T=2 is summarized below:

Table 1-4: Change in Growth as Related to Sampling Event (T=0, T=1, and T=2)

Method	Percent change from T=0 to T=1	Percent change from T=1 to T=2	Percent change (overall)
Surface	(-) 448.1	(-) 248.5	(-) 1810.8
Air	(-) 680	(+) 80*	(-) 56

* The percent change for air sampling is the result of increased room activity. Additional personnel performed sampling related activities donned in minimal garments commensurate with Grade C/D classification. The data is not reflective of solution or regimen effectivity but the result of activity within the Grade C/D areas.

⇢

La Vague 69.indd 44 05/05/2021 17:53

Conclusion

The sanitization process achieved a reduction in total bioburden from T=0 to T=2 (reference Table 1-8). Baseline sampling of environmental flora resulted in an expected organism type percent recovery throughout the sanitization process; T=0 reduced total bioburden, T=1 reduced total bioburden and Gram-positive cocci and T=2 reduced total bioburden and Gram-negative rods.

Final baseline environmental flora represented an expected make up, from highest to lowest, Gram-positive cocci, Gram-negative rods, and mold (reference Table 1-2). The reduction in bioburden at each baseline sampling (including expected morphology reduction and overall percentage make up) coupled with the solution manufacturer quaternary ammonium RTU (Ready to Use) disinfectant efficacy testing results concluded that the new sanitization process is effective, and provide a sufficient bioburden reduction to maintain Grade C/D environmental monitoring limits.

The final sanitization process implemented leverages the data recovered from the baseline sampling along with the solution manufacturer coupon testing data. The routine regimen includes:

- Weekly – Quaternary ammonium RTU disinfection, followed by WFI wash of the windows
- Monthly – Quaternary ammonium RTU disinfection, followed by hydrogen peroxide/peracetic acid RTU sporicidal application, followed by a WFI wash of the windows
- Shutdown – Residue Removal Process - Hot WFI water wash, followed by 70% IPA wipe down

Data trending, including percent growth, percent excursion, growth maps, and heat maps, are used to evaluate the environmental results continuously. Changes in typical and seasonal flora, growth isolation/location, and shifts in the bioburden gradient prompts a re-evaluation of the sanitization/disinfection program.

The study demonstrates the real-time efficacy of quaternary ammonium RTU and hydrogen peroxide/peracetic acid RTU used in Grade C/D clinical production environments. The study indicates growth levels are reduced consistently with the expected bioburden in terms of the magnitude within Grade C/D areas using the in situ efficacy test data. Following the site cleaning and disinfecting procedures for routine operations along with the triple cleaning steps related to production shutdown conditions, it is expected that the controlled conditions are established and maintained to viable particulate limits using quaternary ammonium RTU.

Abrevations

RTU: Ready To USE
IPA: Isopropyl Alcohol
WFI: Water for Injection
DET: Disinfectant Effectiveness Testing
EMPQ: Environmental Monitoring Performance Qualification
EM: Environmental Monitoring
RODAC: Replicate Organism Detection and Counting
CFU: Colony Forming Units

Introduction à la norme ASTM E3263-20 "Standard Practice For Qualification Of Visual Inspection of Pharmaceutical Manufacturing Equipment And Medical Devices ForResidues"

By Andrew WALSH - CPCI, Ralph BASILE - Healthmark Industries, Ovais MOHAMMAD - GSK Vaccines, Stéphane COUSIN - GSK Vaccines, Mariann NEVEROVITCH - BMS and Osamu SHIROKIZAWA - Life ScientiaLtd
Traduit de l'anglais par Stéphane COUSIN.

L'inspection visuelle est largement utilisée depuis de nombreuses années après un nettoyage des équipements par les industries pharmaceutiques, les biotechnologies et les fabricants de dispositifs médicaux, pour libérer les équipements et dispositifs.

Cependant, l'inspection visuelle n'a jamais été démontrée comme une méthode fiable, efficace ou sûre à utiliser.

Récemment, l'Agence européenne des médicaments (EMA) a publié un document de questions-réponses à sa directive sur la détermination des limites d'exposition basées sur la santé, dans lequel elle décrit les critères à respecter pour que l'inspection visuelle soit acceptable par l'EMA pour la libération des équipements de fabrication. Plusieurs articles et guidances ont été nécessaires pour guider ces industries sur la manière de répondre à ces critères et démontrer que les opérateurs réalisant l'inspection des équipements sont capables et qualifiés pour évaluer avec précision l'absence ou la présence de résidus sur les équipements de fabrication ou les dispositifs médicaux.

Cet article partage l'élaboration et la publication d'une nouvelle norme ASTM International (American Society for Testing and Materials) sur la qualification de l'inspection visuelle après un processus de nettoyage.

1. Histoire et Perspectives réglementaires de l'inspection visuelle

Depuis 1979, la réglementation américaine exige "*l'inspection des équipements de fabrication immédiatement avant leur utilisation*". Bien que cette réglementation ne spécifie pas que l'inspection devait être "visuelle", en pratique, les industriels l'ont appliquée ainsi et les autorités réglementaires en sont venues à considérer cette "inspection" comme une exigence "d'inspection visuelle". Mais

⇢

La Vague 69.indd 46 05/05/2021 17:53

pendant tout cette période, seules quelques études sur l'inspection visuelle ont été réalisées avec des résultats variables".

En 1993, un article fameux a été publié qui mentionnait que des études par dépôt sur coupon indiquaient que de nombreux composés étaient visibles à environ 100 µg/4 in2 soit 4 µg/cm2. Un autre article, publié en 1994, affirmait que les résidus pouvaient être vus jusqu'à 1 µg/cm2 en utilisant une source de lumière supplémentaire. Un autre article publié en 2000 affirmait que les résidus de plusieurs composés étaient visibles jusqu'à environ 0,4 µg/cm2. Une série d'études portant sur plusieurs composés différents a établi une fourchette allant de 0,4 à >10 µg/cm2. Trois études utilisant une technique de dépôt différente, répartissant le résidu uniformément sur la surface ont trouvé des limites de détection pour un résidu à des niveaux de 3, 5 et 7 µg/cm2. Ces limites de détection ont été calculées selon une approche ICH Q2 et se sont avérées être influencées par plusieurs facteurs, dont la formation des opérateurs. En 2010, Ovais Mohammad a proposé d'utiliser une approche statistique -par régression logique- pour ces études coupons afin de calculer plus précisément la limite de résidus visibles.

Bien qu'aucune étude et analyse approfondie de la capacité de l'inspection visuelle à identifier la présence de résidus n'ait été réalisée à ce jour, les autorités de réglementation semblent désormais plus ouvertes à son utilisation. La mise à jour en 2015, de l'annexe 15 des GMPs Européenne stipule désormais "qu'il n'est généralement pas acceptable que ce critère seul soit utilisé*", ce qui indique que l'inspection visuelle pourrait être utilisée seule pour la validation du nettoyage dans certaines circonstances. Conscient de l'importance de position, le guide ASTM E3106 a fourni les orientations suivantes pour appuyer cette déclaration de l'annexe 15 :

"L'utlisation de l'inspection visuelle seule pour la validation peut être acceptable seulement lorsque le risque est coté à Faible et que 100% de la surface de l'équipement peut être inspecté dans des conditions appropriées."

(*Le texte exact est : "L'utilisation de ce critère à lui seul n'est généralement pas acceptable", annexe 15_10.2).

Allant encore plus loin dans cette direction, le programme de coopération en matière d'inspection pharmaceutique (PIC/S) stipule désormais que "...des études coupons devraient déterminer la concentration à laquelle la plupart des ingrédients actifs sont visibles", ce qui indique que ces Agences de Santé s'attendent à voir l'inspection visuelle et son seuil de détection visuel utilisée plus fréquemment et avec des exigences pour son utilisation.

En avril 2018, l'EMA a publié une mise à jour de son projet de Q&A sur la directive relative à la fixation des limites Health Based Exposure Limits (HBELs). Dans cette version finale, deux nouvelles informations sont apparues (#7 et #8) directement applicables à l'utilisation de l'inspection visuelle.

Ces questions-réponses sont les suivantes :

Q7. Les tests analytiques sont-ils requis lors du changement de produit, sur les équipements dans les installations partagées, après réalisation de la validation du nettoyage ?

R : ***Les tests analytiques doivent être effectués à chaque changement de produit, à moins que le contraire ne soit justifié par un processus de gestion du risque qualité*** *(QRM) solide et documenté. Le processus QRM doit prendre en compte, au minimum, chacun des éléments suivants :*

- *La répétabilité du processus de nettoyage (le nettoyage manuel est généralement moins répétable que le nettoyage automatisé) ;*
- *Le risque posé par le produit ;*
- *Si l'on peut se fier à une inspection visuelle pour déterminer la propreté de l'équipement au niveau d'une limite de résidus justifiée par la HBEL.*

Q8. Quelles sont les exigences pour effectuer une inspection visuelle selon la Q&R 7 ?

A. Lorsqu'ils appliquent l'inspection visuelle pour déterminer la propreté de l'équipement, les fabricants doivent établir le seuil à partir duquel le produit est facilement visible sous forme de résidu. Cela doit également tenir compte de la capacité à inspecter visuellement l'équipement, par exemple, dans les conditions d'éclairage et les distances observées sur le terrain.

L'inspection visuelle doit porter sur toutes les surfaces de contact avec le produit susceptibles d'être contaminées, y compris celles qui nécessitent le démontage de l'équipement pour y accéder *voire* ***l'utilisation d'outils (par exemple miroir, source lumineuse, endoscope) pour accéder à des zones qui ne seraient pas visibles autrement. Les surfaces qui ne sont pas en contact avec le produit et qui peuvent retenir du produit susceptible d'être délogé ou transféré dans de futurs lots doivent être incluses dans l'inspection visuelle.***

Des instructions écrites précisant toutes les zones nécessitant une inspection visuelle doivent être mises en place et des registres doivent clairement confirmer que toutes les inspections ont été effectuées.

Les opérateurs chargés de l'inspection visuelle doivent recevoir une formation spécifique au processus, y compris un test périodique de la vue. *Leurs* ***compétences*** *doivent* ***être prouvées par une évaluation pratique.***

Si ces deux nouvelles Questions/Réponses ont surpris de nombreux acteurs du secteur, les exigences relatives à la mise en œuvre de l'inspection visuelle sont maintenant plutôt bien définies comme l'une des méthodes analytiques pouvant être disponibles par l'EMA. Il suffisait de donner des indications détaillées sur la manière de satisfaire à ces critères. La nouvelle norme ASTM 3236 a été rédigée spécifiquement pour fournir les informations nécessaires à la mise en place d'un programme d'inspection visuelle qualifié afin de se conformer à ces nouvelles exigences réglementaires.

2. L'organisation ASTM-International

L'ASTM International est l'une des plus grandes organisations de développement de normes au monde. C'est une organisation à but non lucratif qui fournit un forum pour le développement et la publication de normes internationales volontaires, consensuelles pour ⇢

La Vague 69.indd 47 05/05/2021 17:53

Team Member	Company	Industry Expertise
Ralph Basile	Healthmark Industries Co	Medical Device
Dhanapal Boopathy	Zimmer Biomet	Medical Device
Stéphane Cousin	GSK Vaccines	Pharmaceutical
Delane Dale	Confluent Medical Technologies	Medical Device
Parth Desai	Nostrum Laboratories Inc.	Pharmaceutical
Jayen Diyora	Alnylam Pharmaceuticals	Pharmaceutical
Christophe Gamblin	Theraxel	Pharmaceutical
Igor Gorsky	ConcordiaValsource, LLC	Pharmaceutical
Jove Graham	Geisinger Center for Health Research	Medical Device
Jessica Graham, Ph.D.	Bristol-Myers Squibb	Pharmaceutical
Barbara Kanegsberg	BFK Solutions LLC	Medical Device
Reto Luginbuehl	Blaser Swisslube AG	Medical Device
Spiro Megremis	American Dental Association	Medical Device
Mariann Neverovitch	Bristol-Myers Squibb	Pharmaceutical
Mohammad Ovais	Pharmaceutical Consultant	Pharmaceutical
Rodney Parker	Stryker	Medical Device
Vimal Sachdeva	World Health Organi-zation	Pharmaceutical
Stephen Spiegelberg, Ph.D.	Cambridge Polymer Group	Medical Device
Norma Turner	Cambridge Polymer Group	Medical Device
Andrew Walsh	Center for Pharmaceutical Clea-ning Innovation	Pharmaceutical

les matériaux, les produits, les systèmes et les services. Les membres d'ASTM International sont bénévoles, ils représentent les producteurs, les utilisateurs, les consommateurs, les gouvernements et des universités de plus de 140 pays. La FDA possède une équipe qui travaille avec l'ASTM sur les normes pour les produits pharmaceutiques (le comité E55) et les dispositifs médicaux (le comité F04). Certains membres du personnel de la FDA dirigent même certaines équipes de normalisation. La norme E3106 a été revue et approuvée par la FDA à l'étape "main committee and Society".

Figure 1, avec l'accord de publication site ASTM International

3. Collaboration entre les comités ASTM E55 et F04

En 2017, les membres du comité ASTM E55 sur "la fabrication de produits pharmaceutiques et biopharmaceutiques" et les membres du comité ASTM F04 sur "les matériels et dispositifs médicaux et chirurgicaux" ont collaboré à la rédaction d'un nouveau guide standard qui a abouti à l'élaboration du document E3219 "Guide standard pour la détermination des limites d'exposition basées sur la santé (HBEL)". L'équipe qui a élaboré le guide E3219 comprenait également des membres de l'équipe E3106.

Ainsi, en mars 2019, un groupe de travail (WK67425) a été lancé et un espace de collaboration pour le WK67425 a été créé sur le site web de l'ASTM. Les équipes E3219 et E3106 initiales ont été élargies pour inclure plusieurs autres acteurs de l'industrie pharmaceutique et des dispositifs médicaux afin de travailler sur cette norme (tableau 1).

⇢

La Vague 69.indd 48 05/05/2021 17:53

4. Objectifs de l'ASTM E3263

Les objectifs de ce nouveau standard étaient de fournir des instructions spécifiques pour la qualification à l'inspection visuelle. Cette nouvelle norme devait fournir des orientations pour atteindre les six (6) objectifs suivants :

1. Une approche qui applique les concepts et les principes fondés sur la science, le risque et les statistiques, présentés dans les guides E3106 et E3219.

2. Une approche permettant de qualifier l'inspection des équipements pour la propreté conformément au 21 CFR 211.67(b).

3. Une approche permettant de qualifier l'inspection visuelle des équipements pour la propreté conformément à l'annexe 15 de l'EMA.

4. Une approche permettant de qualifier l'inspection visuelle des équipements pour la propreté conformément au guide Q&A de l'EMA (Questions 7 et 8).

5. L'approche qui appliquerait les principes basés sur le risque introduits dans la ICH Q9 selon lesquels le niveau d'effort, de formalité et de documentation pour la validation du nettoyage devrait également être proportionnel au niveau de risque.

6. Une approche pour la libération des équipements de fabrication et des dispositifs médicaux ou le niveau de propreté est compatible avec la Guidance on Process Analytical Technology Initiative de la FDA américaine.

5. Champ d'application de la norme ASTM E3263

Le Guide E3263 fournit des procédures statistiquement valables pour déterminer la limite de détection visuelle des résidus et pour la qualification des inspecteurs pour effectuer une inspection visuelle des surfaces des équipements de fabrication pharmaceutique et des dispositifs médicaux. Le guide s'applique aux produits pharmaceutiques, y compris les principes actifs (API), les formes de dosage finies, les médicaments en vente libre, les produits vétérinaires, les produits biologiques, les essais cliniques, les dispositifs médicaux, les produits cosmétiques et les médicaments OTC. Ce guide E3263 peut être utilisé pour tous les types de résidus chimiques (y compris les APIs, les substances biologiques, les produits intermédiaires, les agents de nettoyage, les agents utilisés directement en contact avec les surfaces des équipements, etc.) qui pourraient rester sur les surfaces des équipements de fabrication ou les surfaces des dispositifs médicaux.

6. Le guide de pratique standard E3263

La section "Procédure" contient des orientations sur six éléments principaux. Le premier élément traite des critères initiaux à respecter pour mettre en œuvre un programme d'inspection visuelle.

1. Critères initiaux pour la mise en place d'un programme de qualification pour l'inspection visuelle :

a) *Calcul du MSSR* :
Le MSSR (Maximum Safe Surface Residue) doit d'abord être calculé car il est nécessaire de déterminer le niveau minimum de résidus qui doit être détectable par l'inspection visuelle. Le MSSR, exprimé en unités de masse par surface (par exemple, µg/cm2), est calculé à l'aide de l'équation suivante (tirée de la norme ASTM E3106) :

$$MSSR = \frac{MSC}{TSA}$$

Où : MSC = Maximum Safe Carryover
TSA = Total Surface Area (des surfaces d'équipement partagées ou du dispositif médical)

b) *Sélection des surfaces pour l'étude de qualification :*
Les étapes à suivre pour sélectionner les matériaux de construction pour les études d'inspection visuelle.

c) *Sélection des produits pour l'étude de qualification :*
Les étapes à suivre pour sélectionner les composés/produits pour les études d'inspection visuelle.

d) *Préparation des surfaces ou des dispositifs de substitution*
Comment préparer les surfaces de substitution (les "coupons") à utiliser dans les études d'inspection visuelle

e) *Stockage et manipulation des coupons*
Comment les surfaces de substitution doivent être manipulées

f) *Conditions d'observation (éclairage)*
Quelles sont les exigences en matière d'éclairage pour la réalisation des études d'inspection visuelle ?

2. Formation des inspecteurs :

Cette section traite de ce qui est nécessaire pour former les inspecteurs/opérateurs à l'inspection visuelle et maintenir leur état de qualification.

3. Détermination des limites visuelles de résidus :

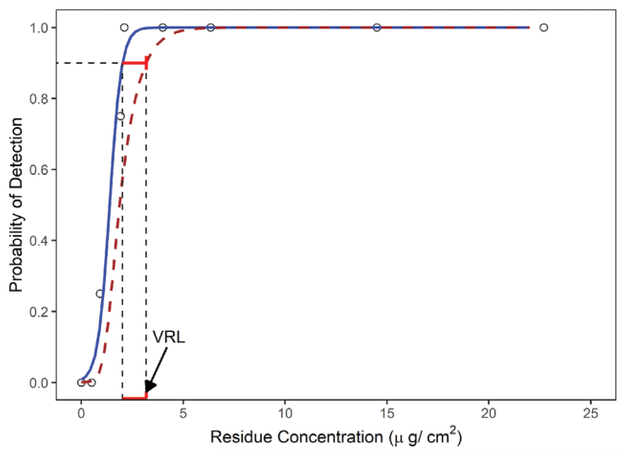


Figure 2 : Détermination de la limite visuelle de résidus à l'aide de l'analyse de régression logique - La courbe bleue représente la probabilité de détection prévue et la ligne pointillée brune représente la limite de confiance inférieure à 95 % des probabilités prévues. Dans cet exemple, la visual residue limit (VRL) représente la concentration de résidus à la limite inférieure de confiance à 95 % pour une probabilité de détection de 90 %. (Extrait du guide ASTM E3263-20 "Standard Practice for Qualification Of Visual Inspection Of Pharmaceutical Manufacturing Equipment And Medical Devices For Residues", copyright ASTM International, 100 Barr Harbor Drive, West Conshohocken, PA 19428, USA, www.astm.org.).

La Vague 69.indd 49 05/05/2021 17:53

4 - Qualification des inspecteurs par l'analyse de l'accord d'attributs

Cette section explique comment mettre en place une étude d'inspection visuelle pour qualifier un nombre d'inspecteurs/opérateurs en analysant les résultats de l'inspection en tant qu'attributs ou de données binaires (propre/sale).

5 - Acceptation du VRL pour la validation du nettoyage

Cette section explique comment déterminer si l'inspection visuelle est appropriée par rapport au MSSR en utilisant le VDI (Visual Detection Index).

6 – Documentation

Cette section traite des documents clé nécessaires à l'établissement d'un programme d'inspection visuelle.

7. Importance des HBEL pour l'inspection visuelle

La considération la plus importante pour la mise en œuvre de l'inspection visuelle est probablement le HBEL du composé ou produit considéré. Il a été démontré que les limites au millième de dose (1/1000) et à 10 ppm sont prudentes voire conservatrices pour les composés à faible risque. Ces limites ne sont pas assez restrictives pour les composés à haut risque, ce qui revient à inverser une approche basée sur le risque selon l'ICH Q9. Cette erreur de logique peut être transposée à l'utilisation de l'inspection visuelle. Une simple analyse le démontre.

Les MSSR des 304 actifs médicamenteux (de l'article cité ci-dessus) ont été calculés à la fois pour les HBEL et pour la combinaison 1/1000ème de dose / 10 ppm en utilisant les paramètres suivants :

La surface totale de l'équipement a été choisie pour être typique d'une ligne de conditionnement, l'une des zones les plus appropriées pour l'inspection visuelle.

Les MSSR pour l'HBEL et de la combinaison 1/1000ème de dose / 10 ppm ont été tracés comme le montre la figure 2. Une ligne de référence pour une limite de résidus visuelle à 10µg/cm2 a été ajoutée et une case a été tracée pour contenir les composés qui sont en dessous ou peut-être trop proches de cette limite visuelle de résidus pour permettre un examen visuel. Il est évident, d'après ce graphique, que de nombreux composés, sinon la plupart, ne pourraient pas être pris en compte pour l'inspection visuelle.

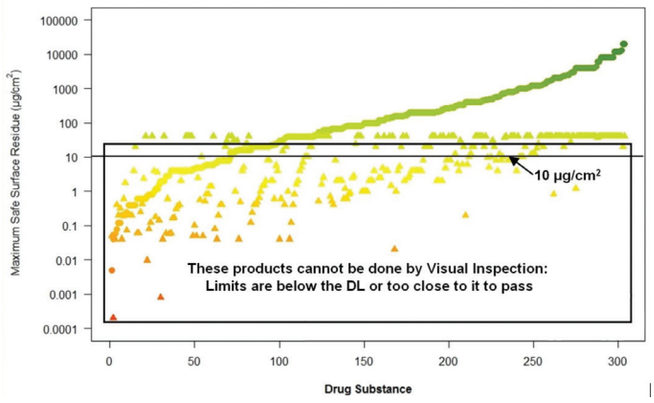


Figure 3 : Comparaison des MSSR pour les HBEL et les 1/1000ème & 10ppm. Les données tracées dans le logiciel statistique "R" par Ovais Mohammad.

La figure 3 montre le même graphique avec les MSSR pour la combinaison 1/1000ème de dose / 10 ppm retirée. La boîte est maintenant dessinée pour contenir les composés qui sont au-dessus de cette limite de résidus visuels et qui permettraient une inspection visuelle. Il est évident d'après ce graphique, qu'avec le calcul HBELs, de nombreux composés, en particulier les composés à faible risque, pourraient être facilement considérés pour l'inspection visuelle.

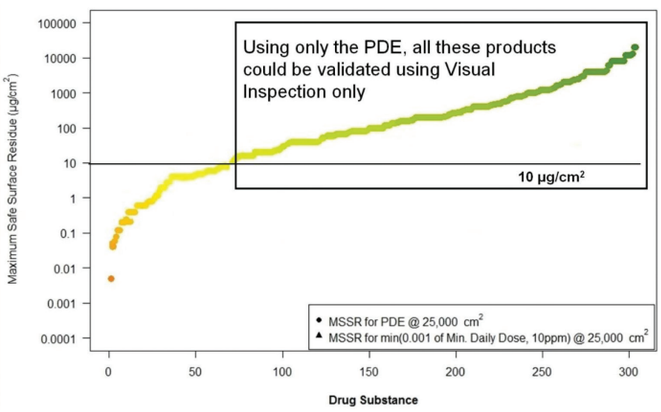


Figure 4 : MSSR pour les HBELs avec les MSSR 1/1000ème et 10 ppm enlevés - Données tracées dans le logiciel statistique "R" par Ovais Mohammad.

⇢

La Vague 69.indd 50 05/05/2021 17:53

8. Conclusion

Le Q&A 7 et 8 de l'EMA a été une surprise pour bon nombre d'industriels. Elles ont permis aux compagnies ayant des produits à faible risques (selon l'approche HBEL) d'utiliser l'option de l'inspection visuelle lors du changement de produits. Partant de la discussion ci-dessus Elle montre clairement que les entreprises doivent enfin renoncer à s'en tenir aux limites historiques de 1/1000ème de la dose et des sacro-saint 10 ppm, pour mettre en œuvre l'approche HBEL, et de tirer profit de l'inspection visuelle. Il existe des positions dans l'industrie pharmaceutique, biotechnologique, du dispositif médical qui demandent le maintien de ces anciennes limites. Ce faisant, elles vont à l'encontre des principes de l'ICH Q9, qu'elles prônent d'autre part. Elles limitent également les possibilités pour l'industrie d'utiliser des méthodes de nettoyage basées sur la science, des faits et le risque, qui leur apporteraient en fait des avantages significatifs.

Dans le même temps, certaines entreprises se tournent vers l'inspection visuelle pour la libération d'équipements en laissant l'écouvillon de côté, sans aucun programme de gestion des risques, sans aucune justification adéquate, ni même un programme de qualification de leurs opérateurs. Il s'agit là de pratiques qui conduiront inévitablement à des observations réglementaires, entraînant des surcoûts et une entorse à la réputation de ces entreprises. La mise en œuvre des pratiques prévues par le guide E3263 devrait permettre d'éviter cela. Ce document E3263 ne peut être mis en œuvre sans une compréhension des guides normatifs E3106 et E3219.

Nous, auteurs, estimons que la nouvelle norme E3263 fournit les conseils et les outils scientifiques, statistiques, basés sur les risques, aux entreprises pour mettre en œuvre l'utilisation de l'inspection visuelle dans le cadre d'un programme de gestion des risques, et qui répond aux critères écrit dans les Questions N°7 et N°8 de l'EMA.

Références

[1] European Medicines Agency, "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," 19 April 2018, EMA/CHMP/CVMP/SWP/246844/2018.
[2] 21 CFR 211.67 Equipment Cleaning and Maintenance
[3] Fourman, G. L., and Mullen, M. V., "Determining Cleaning Validation Acceptance Limits for Pharmaceutical Manufacturing Operations," Pharmaceutical Technology, Vol 17, No. 4, 1993, pp. 54–60.
[4] Jenkins, K. M. and Vander Weilen, A. J., "Cleaning Validation: An Overall Perspective".Pharmaceutical Technology, Vol 18, No. 4, 1994, pp. 60–73.
[5] Buscalferri, F., Lorenzen, S., Schmidt, M., Schwarm, H.-M., Anhalt, E., et al., "Bestimmung der Sichtbarkeitsgrenzen von pharmazeutischen Feststoffen auf Edelstahloberflächen," Pharm. Ind., Vol 62, No. 6, 2000.
[6] Forsyth, R. J., Van Nostrand, V., and Martin, G. P., "Visible-Residue Limit for Cleaning Validation and its Potential Application in Pharmaceutical Research Facility," Pharmaceutical Technology, Vol 28, No. 10, 2004.
[7] Forsyth, R. J., and Van Nostrand, V., "Using Visible Residue Limits for Introducing New Compounds into a Pharmaceutical Research Facility," Pharmaceutical Technology, Vol 29, No. 10, 2005.
[8] International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use ICH Harmonized Tripartite Guideline, Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology - ICH Q2 (R1), www.ich.org.
[9] Desai, P., and Walsh, A., "Validation of Visual Inspection as an Analytical Method for Cleaning Validation," Pharmaceutical Online, August 2017.
[10] Ovais, M., "Statistically Justifiable Visible Residue Limits," Pharmaceutical Technology, Vol 34, No. 3, March 2010.
[11] EudraLex Volume 4 Guidelines for Good Manufacturing Practices for Medicinal Products for Human and Veterinary Use, Annex 15: Qualification and Validation.
[12] American Society for Testing and Materials E3106-18e1 "Standard Guide for Science Based and Risk Based Cleaning Process Development and Validation" www.astm.org.
[13] Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/s), https:// picscheme.org.
[14] American Society for Testing and Materials E3219-20 "Standard Guide for Derivation of Health Based Exposure Limits (HBELs)" www.astm.org.
[15] International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH Harmonized Tripartite Guideline, Quality Risk Management – Q9, Step 4, 9 November 2005, www.ich.org.
[16] FDA Guidance for Industry: PAT – A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance, September 2004, U.S. Food and Drug Administration (FDA), www.fda.gov.
[17] Walsh Andrew, Michel Crevoisier, Ester Lovsin Barle, Andreas Flueckiger, David G. Dolan, Mohammad Ovais (2016) "Cleaning Limits—Why the 10-ppm and 0.001-Dose Criteria Should be Abandoned, Part II" Pharmaceutical Technology 40 (8)

La Vague 69.indd 51 05/05/2021 17:53

Aucune autre solution de détection rapide n'a été élaborée auparavant.

Maintenant que nous l'avons fait, il est difficile d'imaginer les choses autrement.

Avec la plateforme de détection Celsis® pour test de stérilité rapide, nous avons créé un ensemble sans pareil de solutions, de fonctionnalités et d'options dans une offre conçue pour la simplicité, pas la complexité. Plus qu'un simple instrument, nous nous sommes associés avec d'autres fournisseurs pour élaborer une solution complète qui a tout son sens.

Consommables pré-qualifiés et prêts pour Micro-Méthode Rapide avec Sartorius.

Milieu de culture pour contrôle de stérilité pré-qualifiés avec Hardy Diagnostics.

Offres de support et de services adaptées à l'industrie via Charles River.

charles river

Apprenez comment Celsis® redéfinit la notion de Micro-Méthode Rapide RMM sur criver.com/rapidsterility.

La Vague 89.indd 52 05/05/2021 17:33