

La Vague

LE MAGAZINE DE LA PHARMA ET DES BIOTECHS

N° 72 | Janvier 2022
Trimestriel

Remote Audit.
Point sur les
communications des
Autorités de santé.

Généralisation,
principes, technologies
et profils d'auditeurs.
Retours d'expérience.

Contamination Control
Strategy: practices &
a case study of a CCS
implementation.

Microbiological study
on the management
of holes in gloves for
isolators.



Inspection
Audit

**Remote
Audit**

www.a3p.org

ISSN 1298-0471



Sommaire

N°72 // Janvier 2022

Édito Audit et remote : oxymore ou pas ?	3
Ils ont participé à ce numéro Nos contributeurs	4
Billet d'humeur 	5
Actualités A3P Vos prochains rendez-vous A3P	6
Réglementaire Toutes les évolutions	7
Actualités A3P Validation du Nettoyage	9
Remote audit Introduction	10
Remote audit Point sur les communications des Autorités de Santé	12
Remote audit Des débuts hésitants à une méthode pérenne. Retours d'expérience.....	15
Remote audit Généralisation, principes, technologies et profils d'auditeurs	20
Remote audit Forces & Faiblesses..	25
Techno Barriers Microbiological study on the management of holes in gloves for isolators.....	27
CCS Contamination Control Strategy: practices & a case study of a CCS implementation.	32
Validation Process Toxicological approach to define the PDE for your cleaning validation process	40
Ready to Use How high performance materials for secondary packaging components can significantly reduce particle contamination in Ready-to-use vials	46
Human Êtes-vous prêts à WUSUTer ?	50

La Vague

Revue trimestrielle N° 72 - Janvier 2022

• 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 : dgaastonmeyer@gmail.com

• Rédactrice en Chef
Anne RIGOULOT

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

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

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

Dépôt légal à parution
N° d'ISSN : 1298-0471
N° CPPAP : en cours

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



L'adhésion A3P évolue !

Inscrivez le site* de votre entreprise & faites bénéficier de tous les avantages à l'ensemble de vos collaborateurs.

Faire partie du réseau A3P, recevoir tous les trimestres sur votre bureau, la version papier du magazine, et depuis votre espace personnalisé sur le site A3P, bénéficier de tous les contenus techniques, scientifiques et réglementaires, accéder aux annuaires adhérents et sociétés, participer à des événements privilégiés et utiliser l'application mobile.

 <p>Tout le contenu des événements A3P conférences, ateliers, ...</p>	 <p>Réglementaire veille, warning letter, ...</p>	 <p>Tous les Guides Techniques & scientifiques</p>	 <p>Annuaire des membres du réseau</p>
---	---	---	--

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

*La cotisation Site fait référence à une adresse postale d'un laboratoire de production, d'une société prestataire / fournisseur ou d'un siège social. Le montant est défini selon le nombre de salariés attachés au site. Cotisation valable 1 an de date à date et dans tous les pays où l'Association A3P est représentée.

Edito

Par Didier MEYER – membre du bureau A3P

Audit et remote : oxymore ou pas ?



Les audits techniques tels pratiqués dans notre domaine pour la bonne marche des industries pharmaceutiques et annexes en accord avec les réglementations internationales et les autorités de tutelle allient d'une part une connaissance technique et normative et d'autre part la prise en compte du facteur humain des intervenants.

La technologie qui nous a apporté l'automatisme, les commandes à distance, la robotique, les caméras et le WiFi a permis de minimiser jusqu'à éliminer la présence humaine.

Peut-on envisager un audit sans présence humaine ?

Que dit la définition de l'audit sur Wikipédia ?

"L'audit est un processus systématique, indépendant et précisément documenté permettant de recueillir des informations objectives pour déterminer dans quelle mesure les éléments du système observé satisfont aux exigences des référentiels du domaine concerné. Il s'attache notamment à détecter les anomalies et les risques associés dans les organismes et secteurs d'activité qu'il examine en consultation. Auditer une entreprise ou un service consiste notamment à écouter les différents acteurs pour comprendre et faire évoluer le système en place"

"Ecouter les différents acteurs" quelque soit le degré d'automatisation c'est avoir une vision empathique des fonctions à auditer même si leurs commandes sont à distance et là est le lien humain du "remote audit".

Comme la télémédecine, il y a le "remote audit", mais pour bien auditer comme pour bien ausculter rien ne vaut le présentiel après lequel nous courrons par ces temps de Covid"

Merci à nos Contributeurs

Ils ont participé à ce numéro

**Anne HAYS, rédactrice en chef invitée de ce numéro**

Anne Hays, Docteur en Pharmacie, diplômée de la Faculté de Pharmacie de Paris XI, DEA de Pharmacochimie, a été Executive Vice President de SGS Life Science Services jusqu'en 2014, en charge de 22 laboratoires et 2 sites d'études cliniques de Phase I et IIA, situés en Europe, US et Asie. Puis elle a ensuite intégré le groupe Lonza. Depuis 2016, au sein du groupe Carso, elle assure la fonction de Directeur Général Carso LSEHL, en charge du développement de l'activité Carso Pharma, activité de sous-traitance d'analyses dédiées à l'industrie pharmaceutique et cosmétique. Anne est également membre du Conseil d'administration d'A3P et participe à de nombreux comités scientifiques.

**Isabelle HOENEN**
LILLY**Walid EL AZAB**
STERIS**Rédacteurs de "Contamination Control Strategy: practices & a case study of a CCS implementation"**

Isabelle received her Doctorate in Pharmacy and Master's Degree in Industrial Microbiology from the University Louis Pasteur, Strasbourg in 1994. Prior to Lilly, she worked as an aseptic practices trainer at Rhone Poulenc Rorer near to Paris. In 1995, Isabelle joined the Quality Department at Lilly Fegersheim where she occupied several roles including Environmental Monitoring Team Leader, Sterility Assurance Specialist, Project Leader, Quality Lead for a Global Worldwide Cartridge lines implementation program. Isabelle is also a certified Six sigma green belt. Since June 2017, Isabelle works as Quality Consultant for Sterility Assurance, providing deep compliance and technical expertise during site and global assessments, projects, investigations, technical audits, regulatory inspections and new requirements. Isabelle is also active in several technical and scientific industries associations such as A3P, PHSS, PDA, EFPIA, LEEM (with among other topics, special focus on the new revision of the EU GMP Annex 1).

Walid El Azab is an Industrial pharmacist, a Qualified Person (QP), a green belt certified and is a Senior Manager Technical Services for STERIS. His areas of expertise include both upstream and downstream pharmaceutical operation and validation in non-sterile and sterile process. Walid's responsibilities and experience have also included project management, handling deviations and complaints, releasing raw materials, drug products and investigational medicinal products (IMP), conducting external audits of suppliers, and leading customer and regulatory audits and develop strategy approach for process, cleaning, and system gap analysis. He is an active member of the PDA, ISPE, ECA, and A3P associations with numerous published articles and book chapters on contamination control. He is also active with the A3P GIC working groups on sterilization and derouging and passivation, and he leads the UPIP-VAPI EU GMP Annex 1 (guidance for sterile manufacturing) working group, and he is also part of the ECA task force regarding the revision of the EU GMP Annex 1.

**Edith FILAIRE**
GROUPE ICARE**"Microbiological study on the management of holes in gloves for isolators"**

Marc Besson - AXYS NETWORK, Patrick Coppens - ISO/TECXEL, Edith Filaire - GROUPE ICARE, Eric Gohier - JCE BIOTECHNOLOGY, Christian Poinot - GROUPE ICARE, Vincent Rochette - GROUPE ICARE, Antoine Toussaint - GSK VACCINES, Julien Triquet - GSK VACCINES

**Assia BAGHLI**
BIOGARAN**Rédactrice de "L'audit à distance : forces & faiblesses"**

Responsable du Département Assurance Qualité Produits et Pharmacien Responsable Intérimaire au sein de Biogaran. Elle a acquis son expérience à travers les différents postes et fonctions occupés, gestion d'un portefeuille de sous-traitants, responsable d'une unité de fabrication de Formes Liquides Stériles, Pharmacien Délégué Intérimaire d'un site fabricant puis au sein de la Direction Qualité du laboratoire Exploitant Biogaran, acteur majeur du médicament générique en France avec plus de 900 spécialités et plus de 120 sous-traitants.

**Jean-François DULIERE****Rédacteur de "Point sur les communications des Autorités de Santé sur les inspections et audits à distance"**

Pharmacien de formation, Jean-françois est aujourd'hui consultant e-compliance pharmaceutique, membre de plusieurs comités au sein de l'ISPE et chair de comités de commentaires sur des textes réglementaires : Annex 1, Annex 2 PIC/S, Particules visibles FDA.

**Soline DION**
CEHTRA**Rédactrice de "Toxicological approach to define the PDE for your cleaning validation process"**

Co-responsable de la division pharmaceutique chez CEHTRA (Consultancy Environmental Human Toxicology Risk Assessment), société spécialisée depuis 20 ans dans l'accompagnement des entreprises pour la mise en conformité réglementaire de substances ou produits chimiques.

Soline est vétérinaire et titulaire d'un Master 2 de Toxicologie obtenu à la faculté de pharmacie de Paris. Elle a occupé des postes variés en évaluation de la sécurité non-clinique dans l'industrie pharmaceutique.

**Margot GIBERT**
LABORATOIRE AGUETTANT**Marie-Noël MAUMUS**
GIANELLI MAUMUS PARTNERS CONSULTANTS**Rédactrices de "Remote audit : des débuts hésitants à une méthode pérenne"**

Depuis plus de 10 ans dans l'industrie pharmaceutique (injectables, formes sèches) et les dispositifs médicaux (classe I et IIa) au sein de différents services technique (vision industrielle) et qualité (qualification/validation, fournisseur). Au sein du Laboratoire Aguetant depuis 5 ans, en temps qu'Auditrice Internationale, puis Responsable Assurance Qualité Fournisseur

Pharmacien pendant plus de 30 ans dans plusieurs sites de fabrication de Sanofi, en Contrôle Qualité, Affaires Réglementaires, et surtout Assurance Qualité, spécialiste des systèmes qualité et de la simplification documentaire. Consultante depuis 2015 : Audit, Conseil et Formation, co-fondatrice de Gianelli Maumus Partners consultants (GMPo).

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

Billet d'Humeur

Par Anne HAYS – membre du CA A3P



Lorsque j'ai été sollicitée pour la rédaction de ce billet d'humeur, introduisant ce numéro thématique dédié aux Audits Distanciels ou Remote Audits, j'ai tout naturellement pensé à consacrer ce billet à une réflexion sur le changement et plus particulièrement la gestion du changement.

Comment nous avons tous, dès le début de cette crise sanitaire, appris à gérer la conséquence de ces changements, sur nous d'abord, puis sur nos équipes et sur nos organisations, ensuite.

Comment s'est mise en place une réelle dynamique de transformation dans nos habitudes de vie et de travail ?

Comment nous avons plus ou moins consciemment appris à gérer notre temps, nos pensées, notre état d'esprit et enfin notre leadership, pour avancer, pivoter, prendre de la hauteur et au final renforcer notre résilience face à ces changements ?

Et puis fin décembre, la nouvelle est arrivée, et nous a tous ébranlés.

Robert Néri venait de nous quitter. Un départ tellement prématuré.

Robert a été membre du Conseil d'Administration de l'A3P pendant 10 ans.

Parmi toutes ses contributions à l'Association, il faut souligner qu'il a été avec Michel Barbe et Henry Lérat, à l'initiative de l'atelier sur l'eau organisé pendant le Congrès A3P annuel. Cet atelier, 20 ans plus tard, rencontre toujours autant de succès auprès des participants. Les animateurs changent,

mais le sujet et la volonté de Robert à transmettre un savoir sont toujours d'actualité.

Nous étions en période de fêtes et pourtant un nombre impressionnant de témoignages émouvants ont afflué sur la boîte mail de l'A3P. Alors, pour ceux qui n'ont pas eu la chance de le croiser, voici quelques hommages qui décrivent tellement justement l'homme que nous avons connu :

"Robert, tu étais un bon vivant et amoureux de belles choses"

"une personnalité pas toujours souple qui ne laissait personne indifférent"

"un homme passionné, une grandeur d'âme, l'élégance d'un cœur généreux et une fragilité émotionnelle qui se cachaient derrière une rugosité apparente"

"un homme engagé ainsi qu'un expert de l'eau"

"une forte personnalité, des ateliers pas toujours faciles à gérer, mais quelqu'un de passionné et une référence sur le sujet"

"Notre contradicteur va nous manquer"

Robert, repose en paix.



En 2022, A3P continue de vous accompagner. Découvrez les thèmes abordés ...

VALIDATION DU NETTOYAGE	16, 17 MARS	Lille
MICROBIOLOGIE A3P ESPAGNE	7 AVRIL	Madrid (ESPAGNE)
VALIDATION DES DESINFECTANTS	12 AVRIL	Milan (ITALIE)
CONTROL STRATEGY ICHQ12	10 MAI	Lausanne (SUISSE)
CONGRES A3P TUNISIE	12, 13 MAI	Monastir (TUNISIE)
CONGRES A3P MAROC	19, 20 MAI	Marrakech (MAROC)
A3P BELGIQUE	2 JUIN	BELGIQUE
CONGRES A3P ALGERIE	7, 8 JUIN	Alger (ALGERIE)
COSMETIQUE	9 JUIN	Lyon
MICROBIOLOGIE : MAM, BIOBURDEN, ...	14, 15 JUIN	Lyon
ROUGING / DEROUGING	21,22 SEPTEMBRE	Lyon
SINGLE USE	27 SEPTEMBRE	Lausanne (SUISSE)
RABS & ISOLATEURS	OCTOBRE	ESPAGNE
CONGRES INTERNATIONAL A3P	11, 12, 13 OCTOBRE	Biarritz
A3P BELGIQUE	17 NOVEMBRE	BELGIQUE
RABS & ISOLATEURS A3P ITALIE	22 NOVEMBRE	Milan (ITALIE)
PURIFICATION DSP	29 NOVEMBRE	Lyon

A3P Services / Selon la situation, nous continuons à vous proposer des événements au format le plus adapté. L'agenda des événements peut évoluer durant l'année.

Rejoignez la
communauté A3P

Linked in

Programmes & inscription
www.a3p.org



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
	[1220] Analytical Procedure Lifecycle		
USP	<i>Publication du chapitre général <1220> sur les activités de validation appliquées au cycle de vie d'une procédure analytique. Ce chapitre a été intégré à l'USP-NF 2022, le 1er novembre 2021 et deviendra applicable au 1er mai 2022.</i>	Final	24/09/2021
	[665] Plastic Components and Systems Used to Manufacture Pharmaceutical Drug Products and Biopharmaceutical Drug Substances and Products.		
USP	[1665] Characterization and Qualification of Plastic Components and Systems Used to Manufacture Pharmaceutical Drug Products and Biopharmaceutical Drug Substances and Products <i>Publication des chapitres généraux <665> et <1665> sur les composants plastiques utilisés en fabrication. Ces chapitres ont été intégrés à l'USP-NF 2022, le 1er novembre 2021 et deviendra applicable au 1er mai 2022.</i>	Final	24/09/2021

Inspection – Inspection

Origine	Titre	Type	Date
	Compilation of Union Procedures on Inspections and Exchange of Information		
EMA	<i>La Commission européenne a révisé et restructuré la Compilation des procédures communautaires d'inspection et d'échange d'informations. En plus d'un nouveau contenu et d'ajustements éditoriaux, le document a été divisé en une partie I comprenant des sujets de procédure et une partie II contenant des documents d'interprétation et des modèles.</i>	Final	26/10/2021
	Inspectional Observations 2021		
FDA	<i>Le Bureau des affaires réglementaires (ORA) de la FDA, responsable des inspections et autres activités sur le terrain, a publié son résumé des observations d'inspection répertoriées sur les formulaires FDA 483 d'octobre 2020 à septembre 2021.</i>	Final	22/10/2021
	2020 Annual Report		
PIC/S	<i>Rapport annuel des activités du PIC/S. En particulier, suivi des travaux des différents groupes de travail (Annexe 1, Annexe 2, Data Integrity ...) et des révisions des GMP et annexes</i>	Rapport	1/10/2021

Conditionnement/Distribution - Packaging/Distribution

Origine	Titre	Type	Date
	Future-proofing pharmaceutical legislation — study on medicine shortages		
EC	<i>'Analyse des médicaments en pénurie dans l'UE. L'étude confirme que les pénuries de médicaments sont fréquentes dans la région et qu'elles concernent le plus souvent des médicaments anciens, hors brevet et génériques. Une série de 16 recommandations est proposée.</i>	Study Report	8/12/2021

Développement - Development

Origine	Titre	Type	Date
FDA	Questions and Answers on Quality Related Controlled Correspondence Guidance for Industry Ce Q&A traite des questions fréquemment à l'Office of Pharmaceutical Quality (OPQ) posées par les fabricants ou exploitants dans le cadre du développement de médicaments génériques. Les informations demandées traitent aussi bien du CMC que de la qualité microbiologique des produits.	Q&A	20/09/2021

Systeme Qualité - Quality

Origine	Titre	Type	Date
ICH	Quality Risk Management Q9(R1) Publication en Step 2 du projet de directive ICH Q9(R1) sur la gestion des risques qualité (QRM), qui vise à fournir des orientations supplémentaires importantes sur quatre domaines spécifiques : les niveaux de subjectivité dans les évaluations des risques et dans les résultats du QRM ; les risques sur la disponibilité des produits ; le manque de compréhension de ce qui doit être formalisé dans le travail QRM ; et le manque de clarté sur la prise de décision fondée sur les risques.	Draft	18/11/2021

Fabrication – Manufacturing

Origine	Titre	Type	Date
FDA	Inspection of Injectable Products for Visible Particulates - Guidance for Industry Ce guide traite du développement et de la mise en oeuvre d'une approche holistique fondée sur les risques pour le contrôle des particules visibles, qui intègre le développement de produits, les contrôles en fabrication, les techniques d'inspection visuelle, l'identification des particules, l'investigation et les actions correctives conçues pour évaluer, corriger et prévenir le risque de contamination particulaire visible. Le guide précise également que le respect d'une norme officinale applicable de la pharmacopée US (USP) n'est généralement pas suffisant pour répondre aux exigences actuelles des bonnes pratiques de fabrication (cGMP) pour la fabrication de produits injectables.	Draft	16/12/2021
FDA	Microbiological Quality Considerations in Non-Sterile Drug Manufacturing Ce guide est destiné à aider les fabricants à assurer le contrôle de la qualité microbiologique de leurs médicaments non stériles (NSD Non-Sterile Drug). Les recommandations s'appliquent aux formes posologiques solides non stériles, ainsi qu'aux formes posologiques semi-solides et liquides non stériles.	Draft	29/09/2021

Dispositifs Médicaux - Produits Combinés

Origine	Titre	Type	Date
EMA	Quality documentation for medicinal products when used with a medical device Cette ligne directrice décrit les informations qui doivent être présentées dans la partie qualité d'un dossier d'autorisation de mise sur le marché d'un médicament lorsqu'il est utilisé avec un dispositif médical. Cette directive se concentre sur les aspects de qualité spécifiques au produit d'un dispositif médical (intégré, co-emballé ou obtenu séparément et référencé dans les informations sur le produit) qui peuvent avoir un impact sur la qualité, la sécurité et l'efficacité d'un médicament. Cette ligne directrice doit être lue en conjonction avec le Q&A sur la mise en oeuvre du Règlement Dispositifs Médicaux.	Final	8/12/2021
EMA	Good Machine Learning Practice for Medical Device Development: Guiding Principles Publication conjointe de la FDA, Santé Canada et de la MHRA de 10 principes directeurs pour le développement de Bonnes Pratiques de Machine Learning (GLMP).	Final	29/10/2021
FDA	CDRH: Proposed Guidances for FY 2022 Publication par le CDRH des guidances prévus d'être proposés en 2022.	Info	29/10/2021

Actualité

A3P

VALIDATION DU NETTOYAGE



🔗 **Cross Contamination Control Strategy : mise en place d'un concept novateur sur une unité de production de formes sèches**
Anas ALLAM, PHARMA 5 & Pierre DEVAUX, THERAXEL

🔗 **Maintien de l'état validé basé sur une analyse de risque**
MARYLINE DOUEZ, NOVO NORDISK

🔗 **Élaboration d'une matrice produit worst case**
David UGOLINI, UPS CONSULTANTS

🔗 **Comment décomplexifier et gérer la validation de nettoyage des détergents en R&D ?**
Julie BRUNEAU & Christophe DESVIGNES, SANOFI

🔗 **PDE – Approche toxicologique – Focus sur substances hautement actives et détergents**
Soline DION, CEHTRA

🔗 **Stratégie de validation du Clean Holding Time**
Sandrine DUCLOS, VIRBAC

🔗 **Développement d'une méthode d'analyse et de prélèvement pour la validation de nettoyage : les pièges à éviter**
Solenn JANVIER, PIERRE FABRE

🔗 **Stratégie d'habilitation au contrôle visuel**
Sophie BOURGOIS, ASPEN & Laurent SIMON, COPHACLEAN

🔗 **Digitalisation du plan de prélèvements, amélioration inspection visuelle et traçabilité, retour expérience Outils digitaux GxP**
Guillaume GARREAU, GSK & Emmanuel TOULISSE, PICOMTO

🔗 **Application de la lumière intense pulsée pour la désinfection des surfaces en zones ultra propres; définition et mise en oeuvre**
Janyce FRANCO, BIOPULZ

🔗 **ASTM E55: Clean by Design (CbD)**
Richard HALL, RATTIINOX, S.R.L.

🗨️ **TABLE RONDE - Nettoyage et stratégie de maîtrise de la contamination**
Sophie BOURGOIS, Pierre DEVAUX, Julie RACAUD & Lauriane ZUCHUAT MEMBRES DU GIC A3P VALIDATION DU NETTOYAGE

Ateliers animés par nos partenaires



Programmes & inscription
www.a3p.org



Remote audit : Introduction.

Anne HAYS - membre du CA A3P
AHAYS@groupecarso.com

L'audit est un outil essentiel exigé dans la relation client fournisseurs, qu'il se situe dans un cadre d'évaluation ou de suivi. Tous les sites industriels disposent d'un planning d'audits annuels qui concernent les fabricants d'API, d'excipients, d'articles de conditionnement, et autres fournisseurs, ainsi que sous-traitants.



La pandémie Covid 19, et les contraintes sanitaires qu'elle a générées, a amené les industriels à mettre en place des mesures visant à restreindre le déplacement du personnel d'une part, mais aussi à limiter l'accès de leurs sites aux visiteurs. De ce fait, au-delà du report systématique de tous ces audits qui pouvait demeurer envisageable pour certains partenaires mais difficile pour d'autres, l'"audit à distance" ou "remote audits" est apparu comme l'alternative. Bien sûr, ce mode d'évaluation existait déjà dans certains contextes politiques ou sanitaires par exemple, mais il s'est particulièrement généralisé du fait de ces deux années de pandémie.

Par ailleurs, les autorités de tutelle, sensibles aux changements qui s'opéraient dans les pratiques d'audit au sein du monde industriel, ont publié, à l'attention des inspecteurs, des recommandations relatives à ces nouvelles pratiques.

Au regard de cette situation, dès juin 2020, l'A3P a réagi et jugé cette évolution des pratiques d'audit, qui s'opérait au sein de l'industrie pharmaceutique, comme suffisamment importante pour justifier de la création d'un GIC (Groupement d'Intérêt Commun). **Ce groupe de travail collaboratif a pour objectif de constituer un référentiel de Bonnes Pratiques à usage des auditeurs et des audités, visant à harmoniser ces nouvelles pratiques d'audit.** Le GIC A3P "Remote Audit" a donc été constitué en 2020. **Ses membres travaillent, réfléchissent et échangent sur le sujet depuis plus d'un an maintenant.**

Un état intermédiaire sur l'avancement de leur réflexion a été présenté à l'occasion du Congrès A3P 2021 et, discuté lors d'un atelier dédié lors de ce même Congrès. Ce fut l'opportunité d'un échange plus large sur les pratiques, mais aussi sur les avantages et limites de ce nouveau procédé d'évaluation des fournisseurs et sous-traitants. Il a donc semblé légitime, par rapport à ce travail et à l'état de la situation sanitaire d'aujourd'hui, de publier ces réflexions complétées de celles d'autres industriels.

Ces derniers ont accepté de partager leurs expériences respectives dans ce numéro spécial de la Vague, et nous les en remercions ici.

See The Light



*The Future of Sustainable LAL
Recombinant Cascade Reagent
Has Arrived!*



Recombinant *Limulus* Amebocyte Lysate
www.PyroSmartNextGen.com

Keep Your Method, Make An Impact

No Animal Content - Horseshoe Crab Blood Free

Same Cascade, Instrument & Preparation Steps

No Cross Reactivity With 1,3- β -D-Glucans



 **Associates of Cape Cod Int'l., Inc.**
Your Endotoxin & Glucan Experts

www.acciuk.co.uk • (+44) 151.547.7444

Associates of Cape Cod, Inc. - a Seikagaku Group Company

MKT#21-070

Point sur les communications des Autorités de santé sur les inspections et audits à distance.

Après 2 ans de pandémie et suite aux travaux du CIG A3P

Par Jean- François Duliere
jfd@duliere.eu

Depuis mars 2020 nous vivons une période difficile pour notre industrie, nous devons continuer à fabriquer des produits conformes aux exigences de nos dossiers ainsi qu'aux Bonnes Pratiques de Fabrication. Cela représente une grande responsabilité que d'assurer l'approvisionnement de nos marchés en maintenant la sécurité de nos salariés. Dans le même temps à cause des restrictions de circulation, les autorités de santé ont pour un bon nombre



d'entre elles réduit drastiquement leurs inspections sur sites en respect des exigences de confinement. Notre industrie doit aussi réaliser des audits de fournisseurs dont le nombre a été réduits à cause des restrictions de circulation, des nécessités de protéger les salariés et ne pas risquer de contaminer des membres de nos équipes

Cet article dans ce contexte vise à faire un point réglementaire de la situation, de réaliser une revue des documents produits par différentes autorités de santé ou groupes de travail, de partager des comptes rendus de réunions faites avec des inspecteurs de différentes agences venant de toutes les parties du monde. Cet article ne représente en aucune façon des positions officielles des agences de santé présentes à ces réunions. Ce sont des points pris en note lors de différentes réunions et peuvent avoir été interprétés par l'auteur de ces lignes.

Revenons dix huit mois en arrière, nous avons dû apprendre à travailler à distance, à faire, animer, modérer des réunions sur plusieurs sites, chacun restant chez soi ou sur son site. Nous avons toutes et tous appris à travailler différemment. Les agences de santé ne pouvant plus se rendre sur site pour faire des inspections ont dû aussi se réinventer pour continuer à s'assurer du respect des réglementations pharmaceutiques sur les sites de production. Cela les a amenées à utiliser des outils digitaux (réunions virtuelles, utilisation de caméras, utilisation de plateformes pour les échanges de documents, pour réaliser les inspections en respectant les lois locales concernant la propriété des données, la confidentialité, etc. Dans le même temps les industriels se sont organisés pour réaliser des audits de fournisseurs, sous-traitants, sans avoir un vrai support réglementaire nous avons dû être flexibles pour nous adapter à ces nouvelles pratiques.

→

Pendant cette période, certaines agences EMA, FDA ont publié des guides à destination des inspecteurs mais aussi des sociétés pharmaceutiques pour exprimer leur attente en termes de contenu et mise en pratique des audits à distance. Les autorités de santé ont aussi participé à de nombreux webinaires, congrès virtuels sur ce sujet afin de partager leurs expériences et leurs attentes, répondre aux préoccupations et questions des industriels de la pharmacie.

1. Terminologie et définitions

Nous pouvons maintenant nous pencher sur la terminologie. De nombreux termes, paraphrases ont été utilisés pour éviter l'emploi du mot inspection dans le cadre d'activités réalisées à distance, que ce soit en France ou dans toutes les régions du monde les inspecteurs veulent réserver le terme inspection à une pratique physique sur site qui permet d'observer les événements et les outils de production en activité. Les termes les plus souvent identifiés sont : "*remote evaluation*", "*remote assessment*", "*remote inspections*", "*desktop inspections*", "*distant assessment*". Nous avons pu noter qu'une agence dans deux documents sortis à quelques semaines d'intervalle pour les inspections cliniques et les inspections GMP avait utilisé deux terminologies différentes "*distant assessment*" et "*remote inspection*". Nous ressentons là pour tous un besoin de clarification et d'harmonisation entre toutes les agences de santé. C'est un travail qui a été confié à l'ICMRA (*International Coalition of Medicines Regulatory Authorities*).

Nous terminerons sur cette partie "définitions et terminologie", avec ce que les autorités de santé considèrent comme étant une inspection, éléments que l'on retrouve dans le reflection paper de l'ICMRA ainsi que dans de nombreuses communications faites par les différents inspecteurs qui ont pu partager leurs expériences au cours des derniers mois : "**Une inspection est, un acte de la ou des autorités réglementaires, consistant à procéder à un examen officiel des activités, des documents, des installations, des dossiers et de toute autre ressource qui sont considérées par les autorités comme étant liées au travail effectué et qui peuvent se trouver un site de fabrication ou dans d'autres établissements jugés appropriés par les autorités réglementaires.**" (Tiré du reflection paper de l'ICMRA)

2. Réalisation d'audit à distance par les Autorités de santé

Il ressort des divers échanges qui ont pu exister entre les industriels et les autorités de santé, qu'elles ont évalué la nécessité de conduire ou pas des inspections sur la base d'analyses de risque avant de lancer leurs audits à distance. Ces évaluations ont été réalisées par des inspecteurs seniors, et le management opérationnel et après discussions avec les inspectés. (*ICMRA Covid-19 group: remote GCP and GMP regulatory oversight inspection.*)

Les analyses de risque réalisées peuvent aussi nous éclairer sur l'évaluation que nous pouvons faire pour réaliser ou non des audits à distance chez nos fournisseurs. Les points qui ont été pris en considération par les autorités sont listés ci-après sans être exhaustifs.

- Les restrictions locales ou internationales qui ont été mises en place pour faire face à l'urgence de santé publique
- La nécessité de protéger la santé et la sécurité de l'inspecteur, du personnel de l'inspection et du personnel de l'établissement inspecté.

- Les antécédents de conformité réglementaire de l'entité inspectée.
- La portée et les objectifs (préapprobation, routine ou pour cause) de l'inspection.
- Le type de site et sa complexité (par exemple, fabrication stérile, formes solides) et les risques intrinsèques/la pertinence de l'évaluation à distance dans le cadre de l'inspection.
- La date à laquelle le site a été inspecté sur place et les conclusions de l'inspection.
- Les changements survenus sur le site depuis l'inspection précédente.
- Accessibilité des systèmes électroniques détenus et gérés par les prestataires de services.
- Accès aux documents tout en respectant les réglementations et/ou les politiques institutionnelles applicables.
- Le risque inhérent associé aux activités menées par le site, les types de produits et le besoin du produit (par exemple, s'il s'agit d'un besoin médical élevé non satisfait).
- La capacité des personnes inspectées et des inspecteurs à effectuer l'inspection à distance compte tenu des ressources et de la compétence technique et de l'adéquation du site.

3. Les Guides définitifs ou draft publiés par les autorités de santé

Au cours de ces deux dernières années, plusieurs agences ont publié des guides (soit sous forme de drafts ou de documents définitifs) pour clarifier les pratiques à mettre en place aussi bien pour les inspecteurs que pour les sociétés inspectées.

- *Guidance related to GMP/GDP and PMF distant assessments* EMA
- *Guidance-remote-gcp-inspections-during-covid-19-pandemic* EMA
- *Remote-Interactive-Evaluations-of-Drug-Manufacturing-Establishments* FDA
- *Remote Inspection guide* ANVISA

L'analyse des guides produits par les agences donne des recommandations sur la planification des audits, la définition du contenu. Ces éléments n'étant pas très différents des guides des inspections sur site déjà existants.

Nous trouvons des recommandations plus importantes qui visent plus particulièrement des points d'attention.

4. Organisation

- Prendre en compte les décalages horaires, les participants aux inspections pouvant être dans des fuseaux horaires différents. Cela peut avoir un impact sur l'organisation pour se trouver dans des périodes d'activité communes.
- Le travail à distance nécessite aussi des sessions plus courtes pour éviter de longues journées devant son écran. La durée totale des inspections pourra de ce fait être allongée.
- Prévoir avant l'audit, l'inspection des tests sur les outils utilisés, s'assurer de la présence de chaque côté de support informatique systèmes et support pour les outils utilisés.
- Les outils utilisés doivent l'être en conformité avec les règles locales des autorités compétentes.
- Prévoir des outils d'échanges de documents permettant de consulter des documents.

→

5. Exigences technologiques

Les guides publiés par les agences font une part très importante aux outils de communication à utiliser et mettent en avant certaines précautions pour la réalisation de telles inspections.

- Qualité des connexions à distance, et des bandes passantes afin de permettre l'utilisation de caméra pour avoir une vision de ce qui se passe sur le site. Les vidéos proposées permettent de présenter un site mais ne permettent pas d'inspecter en pleine confiance ce qui se passe dans la réalité.
- Les outils à utiliser doivent être conformes aux exigences des agences. Par exemple, la FDA a fait développer des applications Teams, Zoom, Adobe, spécifiques.
- L'intégrité des données et la cybersécurité sont aussi des points à prendre en compte lors de tels inspections, audits afin d'éviter des corruptions de données.
- Les contacts avec les experts dans les différents domaines couverts par l'inspection devront pouvoir être mis en place.

6. Après l'inspection

Toutes les agences n'émettent pas de rapports aux formats habituels mais adaptés aux circonstances et à la pratique des inspections à distance :

- La FDA ne produit pas de form 482 ni de form 483, ils terminent leur inspection par une liste de points de non-conformité.
- L'EMA produit des certificats GMP / GDP mais il est fait mention que l'inspection s'est déroulée à distance.
- L'EMA a prolongé les certificats GMP des différents sites de production de façon à ne pas pénaliser pour des décalages d'inspections et ce jusqu'à fin 2022.

7. Dans le futur

Un certain nombre d'agences souhaitent revenir le plus vite possible à une inspection sur site, qui est pour elles le seul moyen de faire

des inspections. On rencontre aussi au travers de certains échanges de possibles évolutions vers des modèles hybrides des inspections, avec une partie sur site et une partie à distance se faisant sur la partie documentaire.

8. Attentes des agences pour les audits futurs.

- La disponibilité des documents.

Il ressort du groupe de travail ICMRA que les agences souhaitent garder la disponibilité des documents jusqu'à la conclusion de l'inspection, ce point ressort aussi dans le dernier guide de l'ANVISA qui fait partie du groupe ICMRA modéré par le MHRA.

- Data

Il ressort aussi dans ce document de l'ICMRA que certaines agences se sont équipées de packages de logiciels utilisés dans les laboratoires de contrôle pour Chromatographie gazeuse, HPLC et souhaitent pouvoir revoir les données brutes à distance.

Conclusion

Cette période de pandémie a amené les industriels et les autorités de santé à se réinventer, pour permettre la poursuite des opérations de production en maintenant le niveau de qualité requis par les nécessités liées aux produits, et aux exigences réglementaires.

Si l'ensemble des parties prenantes se sont adaptées, ont publié des guides afin d'assurer une bonne compréhension de ce type d'exercices, la nécessité de retourner vers des inspections sur sites se fait de plus en plus pressante. Les guides et informations produits par les agences resteront valables, certaines agences pensant au modèle hybride des inspections, cela nécessitera aussi de l'adaptation de la part des industriels.

Cette partie a été couverte lors de l'atelier "*Distant assessment*" à Biarritz avec quelques compléments venant de nouveaux guides publiés comme celui de l'ANVISA et le "*reflection paper*" publié par l'ICMRA.



Acronymes

ICMRA	International Coalition of Medicines regulatory Authorities. (Organisme d'harmonisation entre les pratiques des différentes agences internationales y compris PIC/S.
EMA	Agence Européenne du Médicament
FDA	Food and Drug Administration
ANVISA	National Health Surveillance Agency
MHRA	Medicines and Healthcare products Regulatory Agency
PIC/S	Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme

Bibliographie

- USFDA guidance for industry (and FDA staff) on Remote Interactive evaluations of Drug Manufacturing Facilities during the Covid 19 Public Health Emergency Remote Interactive Evaluations of Drug Manufacturing and Bioresearch Monitoring Establishments During the COVID-19 PHE (fda.gov)
- Guidance related to GMP GDP and PMF distant assessments_version1 (europa.eu)
- Guidance on remote GCP inspections during the COVID-19 pandemic (europa.eu)

Des débuts hésitants à une méthode pérenne. Retours d'expérience.

Par Margot GIBERT - Laboratoire Aguettant & Marie-Noël MAUMUS - Gianelli Maumus Partners consultants
margot.gibert@aguettant.fr. & marienoel.maumus@gmail.com

En 2020, le monde des audits a été bouleversé et remis en question à travers la pandémie mondiale qui s'est déclarée.

Les déplacements ont été reportés, annulés, ... sans réelle vision de l'avenir qui nous attendait.

Les auditeurs et les audités ont dû adapter leurs pratiques à cette nouvelle situation et l'audit à distance a trouvé un véritable essor.



Un GIC (Groupement Intérêt Commun) "Remote audit" a été initié par A3P fin 2020 dans le but de créer une guideline pour la réalisation des audits à distance, tant du point de vue des auditeurs que des audités. Dans ce contexte, les participants ont apporté leurs expériences et cet article est né afin de les partager avec vous, ainsi que l'évolution que nos méthodes ont connue, les avantages apportés, les inconvénients rencontrés, et enfin comment ce nouveau challenge s'inscrit dans notre avenir.

1. L'entrée dans les audits à distance (point de vue du laboratoire)

Comme la plupart de nos confrères, nous avons dans un premier temps reporté les audits de nos fournisseurs et sous-traitants. L'été 2020 nous a offert ce souffle qui a permis de rattraper en partie le retard accumulé sur la première moitié de l'année. Malheureusement, l'épidémie a repris dès l'automne et les reports ou annulations d'audits avec.

Notre planning était complètement bouleversé et même si nous pouvions justifier ce retard, nous ne pouvions pas absorber un total report de la charge de travail que cela impliquait. Il a donc fallu réfléchir à ce que nous pouvions mettre en place : la sous-traitance de plus d'audits (nous ne pouvions pas nous déplacer dans certains pays, mais des auditeurs locaux pouvaient se rendre sur les sites à auditer) ou l'audit à distance.

Tous les audits ne pouvant pas être sous-traités, pour des aspects de maintien du lien avec nos fournisseurs, et notre besoin de connaissance interne de leur travail, comme pour l'aspect financier, la deuxième solution a dû également être sérieusement envisagée.

Nous devons absolument auditer l'un de nos fournisseurs en 2020 pour finaliser un agrément initial. Cet audit de ce fournisseur intermédiaire devait compléter l'audit site d'un sous-traitant de fabrication de produits finis. Nous devons donc uniquement auditer son système qualité, le produit ne passant pas par ses locaux.

Nous avons donc pris la décision de nous lancer dans l'audit à distance pour ce cas précis où il pouvait s'appliquer "facilement" sur notre champ d'audit et où ne pas faire cet audit s'avérait plus critique que de le faire à distance.

Avec mon co-auditeur, Mr A. O., Responsable Qualité du site de Gerland, nous avons décidé de séparer l'audit en 2 parties :

- une première demi-journée où nous avons audité de notre côté les documents envoyés par le site (correspondant à une liste que nous leur avons envoyés 2 semaines auparavant) et préparé une liste de questions associées. Nous avons effectué ce travail ensemble et rédigé en direct la partie du rapport associée.
- une seconde demi-journée en Teams avec les audités où ils ont répondu à la liste de questions et où nous avons audité la documentation qu'ils n'étaient pas autorisés à nous envoyer. Etant donné que c'était notre première expérience à distance et en anglais, nous avons décidé de rester ensemble dans le même bureau sur la même fenêtre Teams avec nos audités. Nous prenions nos notes sur des ordinateurs séparés. Ceci nous a permis de mieux appréhender l'audit et comprendre tout ce qui nous était présenté. L'audit s'est déroulé dans de bonnes conditions malgré cette première expérience pour tous et nous l'avons mené jusqu'au bout.

J'ai trouvé cette expérience nouvelle difficile à aborder. Nous ne savions pas exactement comment nous organiser, si nous appliquons la bonne méthode, ni comment l'échange allait se passer avec nos audités. Mais nous nous sommes lancés, à la fois anxieux et impatients de tester cette nouvelle méthode d'audit. Finalement, l'audit s'est bien déroulé à part quelques incompréhensions liées à la langue et à l'utilisation de Teams, et nous avons trouvé notre équilibre. La demi-journée sur Teams avait été assez éprouvante malgré une pause et annonçait des ajustements à prévoir pour des journées plus longues.

J'ai réitéré cette méthode seule pour l'audit interne du système qualité d'une entreprise partenaire, en français. L'audit s'est globalement bien déroulé, mais j'étais en télétravail ce jour-là et quelques travaux ont perturbé la matinée. La situation était exceptionnelle et je n'avais pas pu faire autrement, mais je ne conseille pas de réaliser un audit à distance chez soi. Il vaut mieux être sur site, avec des conditions environnementales et de connexion optimales. Je comprenais petit à petit que l'audit à distance n'était pas une solution temporaire, mais un nouveau challenge qui, correctement utilisé et encadré, pouvait devenir une évolution dans notre vie d'auditeurs.

A ce moment-là, j'ai intégré le GIC A3P dédié au Remote Audit (audit à distance), dans le but de créer avec mon expérience et celle des autres un véritable guide. Quel plaisir de pouvoir échanger avec tous ces professionnels qui partageaient les intérêts et les soucis de mon quotidien ! Cela m'a déjà aidé à poser un cadre, à avoir quelques idées sur comment continuer pour la suite et à vraiment intégrer qu'on était à l'aube d'un vrai changement dans notre manière d'auditer.

2. Quand les auditeurs sont également audités

En parallèle de ces audits que nous avons réalisés, nous avons-nous-même été inspectés et audités à distance :

- Notre filiale au Canada a connu sa première inspection d'autorisation d'ouverture par Santé Canada à distance. Les membres de l'équipe qualité Corporate, dont je fais partie, ont assisté aux réunions d'ouverture et de clôture via Teams. Tout le long des journées d'inspection, la Responsable Qualité de la filiale était contactée au téléphone par l'inspecteur pour être questionnée et fournir les documents dont il avait besoin. L'inspecteur n'était pas en continu au téléphone, il prenait le temps d'étudier les documents entre deux appels. La Responsable Qualité de la filiale nous faisait parvenir la liste de questions et de documents auxquels elle ne pouvait pas répondre sans notre support entre chaque soir. Nous passions la matinée suivante à préparer tout ce qui était demandé, puis la responsable commençait sa nouvelle journée d'inspection en début d'après-midi heure française. Au final, nous avons géré au Corporate cette inspection de la même manière que si la Responsable Qualité de la filiale avait reçu Santé Canada sur site. C'est surtout pour elle que la situation a dû être adaptée et elle nous en a fait un retour positif. De plus, nous avons obtenu l'autorisation d'ouverture de la filiale.
- L'un de nos clients donneurs d'ordre nous a également audités à distance, avec un seul auditeur de son côté. Nous étions plusieurs dans une même salle de réunion, un seul ordinateur servant de contact avec le client et la personne auditée installée face à lui. Les recherches étaient réalisées sur un autre ordinateur. Notre système documentaire étant dans un système GED, cela nous a facilité la préparation en tant qu'audités et le partage des documents pendant l'audit et l'expérience s'est globalement bien passée. Il ne nous avait pas demandé de documents préalablement à l'audit.
- L'ANSM nous a inspecté à distance une journée sur l'un de nos dispositifs médicaux. Nous avons envoyé des documents en amont par mail et nous avons été questionnés avec revue des documents sur la journée.

Ces trois audits ont demandé de la préparation en amont, mais globalement équivalente à un audit sur site grâce à nos systèmes informatisés. Les auditeurs demandent juste plus de documents en avance que pour un audit sur site.

3. La mise en place progressive en 2021

Ci après, je partage deux retours d'expérience.

Je commence avec **Mesdames H. T. et L. P., Chargées Assurance Qualité Fournisseur, qui ont audité à distance pendant toute une journée l'un de nos prestataires de travail temporaire.**

"Il n'y a pas vraiment eu de changement dans la préparation de l'audit, en dehors de la création d'un agenda précis, décrivant le déroulement de la journée", m'a expliqué L.P. "Certaines personnes devaient intervenir ponctuellement et se sont présentées à des horaires précis. Les audités nous ont semblé très transparents et il y avait une vraie atmosphère de confiance. Tout ce que nous avons demandé nous a été présenté."

"Le travail a été bien préparé en amont, les audités se sont bien rendus disponibles et savaient à quel moment intervenir, c'était très fluide. Il y avait en même temps 4 connexions sur Teams, L.P. et moi étant chacune en télétravail et les audités sur des sites différents, mais cela n'a posé aucun problème", ajoute H.T. "Avant j'avais suivi l'audit à distance de l'un de nos prestataires de service réalisé par l'un de nos partenaires d'audit, ce qui m'a permis d'appliquer les mêmes principes sur mon audit à distance : préciser les temps de pause, les temps caméra allumée/éteinte, organiser l'agenda, ... C'était très formateur." précise L.P. "C'était un audit documentaire, ce qui est bien adapté à l'audit à distance. Nous n'aurions rien vu de plus sur le site. La société avait une documentation entièrement électronique ce qui a facilité le déroulement de l'audit. Nous leur avons juste demandé de se déconnecter pour préparer la réunion de clôture, mais nous n'avons pas eu besoin de nous concerter à un autre moment." complète H.T.

Toutes les deux ont apprécié les avantages sur le déplacement et le fait d'avoir accès plus facilement aux intervenants, mais m'ont cependant fait part de quelques difficultés : la signature du procès-verbal d'ouverture et de clôture quand les signatures électroniques ne sont pas possibles/validées, la prise de notes lorsqu'on n'a qu'un seul écran ou ordinateur pour l'interface avec les audités. Cela reste quand même une expérience globalement positive.

Alors que **Mme A. N., Responsable Assurance Qualité Système, nous partage son retour des audits de nos filiales.**

"J'ai dû repenser mon audit différemment de ce que j'aurais fait si j'avais été sur site et c'est ce que je retiens de plus important. En particulier, j'ai dû revoir mon utilisation des outils informatiques (ici Microsoft Teams), et mon agenda. Le travail de préparation n'est pas le même, donc j'ai prévu plus de temps pour préparer l'audit en amont et faire un focus sur mes questions pendant l'audit. J'ai demandé plus de documents avant que j'ai examiné dans le détail. Nous avons vraiment discuté des points clés pendant l'audit. Grâce à son travail avec le GIC, Margot m'avait prévenue pour les pauses et ça m'a vraiment aidé à discuter avec ma co-auditrice pendant ces pauses et prendre du recul par rapport à l'audit. Parce qu'on est pris dans les questions, les problèmes techniques, ... Cela permet de réorienter l'audit après avoir soufflé quelques minutes. Les points positifs, c'est que cela a mis en avant la réactivité des audités (vitesse à laquelle ils ont fourni les documents), reflété leur niveau qualité et installé un climat de confiance (ils savaient à quoi s'attendre par rapport à la demande initiale et au pré-audit. Nous avons donc été très précises et les échanges étaient plus agréables. De plus, l'audit à distance est plus facile à organiser par rapport à la disponibilité des gens. Par contre, il y a des inconvénients comme des petits moments de flottement (ils étaient plusieurs audités sur des sites différents ou il y avait des moments où ils n'étaient pas tous présents). Le périmètre était adapté à un audit à distance alors que nous n'avions jamais pensé à appliquer ce type d'audit avant. Pourtant, si nous faisons une analyse de risque comme expliqué dans la guideline, il n'y a pas de risque associé à un tel audit pour les filiales. Mais je pense qu'il faudrait garder une alternance audit à distance/audit sur site, parce que nous perdons le côté "contact humain" avec les audités, qui est d'autant plus important avec une filiale."

Par la suite, nous avons fini par accepter des audits à distance avec visite du site, la situation sanitaire restant compliquée pour certains déplacements. Ils ont été réalisés par nos prestataires d'audit.

4. La pérennisation des audits à distance dans le système qualité

La culture des audits à distance est donc progressivement rentrée dans notre façon d'auditer. D'autres audits à distance ont été faits durant l'année et ont porté leurs fruits. Notre système qualité est en cours d'évolution pour intégrer petit à petit ces changements. Actuellement, il contient les audits à distance comme solution à utiliser pour certains types de fournisseurs, dans certaines situations particulières comme une pandémie. Mais il va évoluer pour intégrer les méthodes développées durant l'année, ainsi que le travail réalisé en parallèle avec le GIC A3P. Les prochaines étapes sont donc l'analyse de risque dédiée et l'intégration du guideline A3P qui permettront de finaliser un système pérenne.

Comme je vous le disais plus haut, les auditeurs du Laboratoire Aguettant n'ont pas réalisé d'audit à distance impliquant une visite du site, donc je ne peux pas partager cette expérience avec vous. Mais j'ai eu l'opportunité de rencontrer dans le groupe du GIC Remote Audit Mme Marie-Noël Maumus, Pharmacien au sein de la société Gianelli Maumus Partners consultants, spécialisée dans l'audit, qui a vécu plusieurs expériences d'audit à distance avec visite du site et qui va les partager avec vous.

5. L'entrée dans les audits à distance (Point de vue du consultant)

En mars 2020, le confinement est tombé comme un couperet, stoppant net le programme des audits en cours prévus pour nos clients, donneurs d'ordre d'audits. Immédiatement, les auditeurs des réseaux auxquels j'appartiens se sont concertés pour décider de la façon dont il convenait de procéder. Certains voulaient attendre que la pandémie passe : à cette époque en effet tout le monde espérait qu'elle puisse se terminer rapidement. D'autres au contraire ont voulu s'adapter immédiatement à la situation sans perdre de temps, et tenter d'appliquer une autre forme d'audit : le remote audit. Certes nous n'en avions pas tous l'expérience, mais il existait bien des articles et des textes sur le sujet, notamment de l'AFNOR, et il semblait bien tout de même que pour la partie documentaire et système qualité, la démarche ne serait pas fondamentalement différente. Enfin, cela paraissait intéressant d'innover, et de transformer cette contrainte en opportunité.

→

Nous avons donc mené des réunions (à distance bien sûr), beaucoup discuté, échangé des documents, envoyé et commenté des propositions. L'analyse de risque préalable, telle qu'elle a été présentée au cours de la conférence " Remote Audits" du congrès A3P le 23/11/2021, nous est d'emblée apparue à tous comme une évidence ; néanmoins ce sujet a fait l'objet de nombreuses discussions, pour en déterminer la méthodologie et le contenu, et aussi pour déterminer qui devait porter la responsabilité de la conclusion, c'est-à-dire de considérer comme acceptable ou non le risque de réaliser l'audit à distance : le donneur d'ordre, puisque c'est lui qui est responsable de l'audit devant les autorités ? L'auditeur, puisque c'est lui qui met sa compétence en jeu ? Les deux ? Le formulaire que nous avons mis en place comporte la signature des deux. La méthodologie a été proposée aux donneurs d'ordre qui en ont été satisfaits.

6. Evolution de la méthodologie

La méthodologie mise en place dès le début s'est révélée efficace, elle a seulement gagné en précision au fur et à mesure de l'expérience, et de la découverte des pièges à éviter. Les **questionnaires d'étude de faisabilité** se sont enrichis de l'expérience acquise au cours des audits réalisés. Un des tout premiers audits que j'ai effectués a été rapidement interrompu parce que les conditions n'étaient pas réunies, l'audit ayant surestimé sa capacité à recevoir un audit de ce type, et le questionnaire à ce moment-là n'était pas suffisamment détaillé pour révéler cette faiblesse.

Sur le plan de la gestion documentaire, nous avons débuté avec un formulaire unique, qui rassemble les informations collectées à la fois auprès de l'audité et de l'auditeur. En pratique nous nous sommes rendus compte qu'il était plus commode de **scinder l'information en 3 documents : d'un côté les informations de l'audité, de l'autre les informations du donneur d'ordre, et un troisième formulaire sur lequel on reporte seulement la date de chacun des deux premiers, et la conclusion avec les éventuels commentaires.**

Sur la base de cette étude de faisabilité, il m'est arrivé de refuser de faire l'audit en remote, estimant que le risque n'était pas maîtrisé. D'autres fois, j'ai accepté de faire l'audit, mais avec des réserves documentées, prises en compte par le donneur d'ordre. Il est important pour moi de pouvoir confronter mes pratiques et mes interrogations avec les autres auditeurs de mon réseau, dans le respect des règles de confidentialité. Ma participation au groupe de travail A3P GIC Remote Audit a été pour moi une belle opportunité de rencontres et de discussions pour élargir encore la confrontation des expériences et des idées.

7. Le bilan après 20 mois

J'ai réalisé mes premiers audits à distance en avril 2020, et depuis cette date j'en compte 23 à mon actif. J'ai été au début moi-même la première étonnée de constater à quel point l'audit remote est un outil puissant ; en dehors évidemment de la visite des locaux, impossible par nature, les investigations sont approfondies et les observations pertinentes. Les donneurs d'ordre se montrent satisfaits des rapports, ce qui est pour un consultant évidemment un objectif essentiel.

Sur la base de ces résultats et de leur impact qualité, je défends l'intégration de ce mode d'audit dans les pratiques qualité du secteur pharmaceutique, avec la connaissance de ses limites. Néanmoins, par goût, bien évidemment je préfère sans comparaison réaliser un audit sur place, visiter les locaux et partager un véritable échange avec les audités !... Quand je fais un audit à distance, j'ai au moins la satisfaction de réduire mon empreinte environnementale, et compenser un peu mon bilan carbone parfois désastreux lors d'un audit sur site

En conclusion, quel futur pour les audits à distance ?

Que ce soit dans une entreprise industrielle comme dans une société de consultants d'audits, les audits à distance sont une nouveauté qui est venue bouleverser la manière d'auditer et qui va s'inscrire de manière pérenne dans le futur. Sous la forme d'audits à distance pure pour des audits de systèmes documentaires ou sous la forme d'audits hybrides (partie visite sur site, partie documentaire à distance).

Grâce à nos diverses expériences et à celles de nos équipiers du GIC, puis nos passages en conférence et atelier lors du congrès A3P de novembre 2021, nous avons fait avancer nos pratiques et nous allons pouvoir délivrer un guideline le plus adapté possible à la situation.

La prochaine publication par l'A3P du Guide de Bonnes Pratiques d'Audit à Distance aura pour but de rassembler nos retours d'expérience qui, nous l'espérons, permettront de faciliter les initiatives de nouveaux adeptes et peut-être d'apporter d'autres suggestions à ceux qui ont déjà expérimenté la technique.

La pandémie en est à sa cinquième vague, surpassant les prévisions des plus pessimistes d'entre nous, et nous ne savons malheureusement pas ce que l'avenir nous réserve, mais nous pouvons penser que l'audit à distance permettra à nouveau de maintenir à jour nombre de programmes d'audits. Cependant l'audit à distance n'est pas temporaire, ce n'est pas un outil qualité uniquement lié à la pandémie. En moins de deux ans, nous avons appréhendé et mis en place de nouvelles méthodes pour adopter cette nouvelle façon d'auditer qui a démontré son efficacité, et qui est quasiment aujourd'hui une normalité. L'audit à distance n'a pas vocation à remplacer l'audit en présentiel, mais cette méthode représente une nouvelle alternative dans le choix d'outils de gestion de la qualité.



L'avenir du contrôle microbiologique en ligne

BWT AQU@SENSE MB



La qualité de l'eau purifiée et de l'eau pour préparation injectables, parfaitement démontrable à chaque instant.

BWT présente l'AQU@Sense MB, un système fiable, éprouvé et précis de mesure en continu des TCC (total cell count) grâce à la cytométrie de flux.

Le rôle de la crise Covid dans sa généralisation, principes, technologies et profils d'auditeurs.

Avantages et limites de l'outil et ses perspectives d'avenir.

Par Laurent MOREAU - Eurofins
laurentmoreau@eurofins.com

L'audit est une composante nécessaire de la relation client-fournisseur, notamment utilisé pour évaluer la supply-chain et la distribution des produits de santé. La pandémie de la COVID-19 a déclenché de nouveaux comportements et a amené de nombreux sites régulièrement audités à restreindre le nombre de visiteurs, voire à interdire l'accès aux auditeurs.



Pour pallier cette situation nouvelle qui a touché tous les pays à des degrés divers, les audits à distance ou "Remote audits" se sont développés, car présentés comme une alternative. Cette forme d'audit existait bien avant la pandémie, mais les industries de santé, comme les autres secteurs industriels, ont eu à faire face à la généralisation de cette pratique.

L'évaluation selon les GXP des sous-traitants, fournisseurs, et autres partenaires habituellement réalisée sur site, a migré vers l'audit à distance.

Au cours de cet article, nous allons faire un bilan des pratiques, mais aussi des avantages et limites de ce nouveau mode de fonctionnement dans le cadre de l'évaluation des fournisseurs et autres partenaires externes.

1. Le contexte et le cadre

Au cours des années 2020 et 2021, les Etats ont pris des mesures de restriction de circulation, voire de fermeture de frontières. En complément de ces décisions nationales, des entreprises ont également décidé de fermer l'accès de leur(s) site(s) aux visiteurs pour assurer la sécurité de leurs salariés et permettre la continuité des activités.

Les conséquences pratiques de ces décisions se sont vite fait ressentir notamment sur les plannings d'audits qui ont été chamboulés. Définis fin 2019 et début 2020, les plannings ont d'abord été repoussés puis ils ont dû être adaptés, en premier lieu pour les audits des sous-traitants (fabrication et analyse) ainsi que des fabricants de principes actifs qui ne peuvent être trop repoussés, sous peine de ne plus disposer d'un rapport à jour.

L'option du rachat d'un rapport auprès d'un prestataire d'audits est une option dans certains cas, mais elle n'est pas toujours adaptée. Le recours à des auditeurs locaux est une autre solution, mais dans le cas des sites n'acceptant plus de visiteurs, la dernière solution est l'audit à distance. →

Les restrictions nationales ont également amené les autorités de santé à adapter leurs pratiques et à publier des textes dans ce sens. Par exemple, dès la fin de l'année 2020, l'EMA (European Medicines Agency) a édité un " Guidance related to GMP/GDP and PMF distant assessments " à destination des inspecteurs des autorités européennes. Sur la base de ces recommandations, nous avons pu " valider " les dispositions que nous avons mises en place pour encadrer les audits à distance réalisés pour le compte de nos clients.

Dans le même esprit, en avril 2021, la FDA a également publié un texte " Remote Interactive Evaluations of Drug Manufacturing and Bioresearch Monitoring Facilities During the COVID-19 Public Health Emergency ".

Enfin, plusieurs organismes de certification ont également mis en place des procédures sur ce sujet.

Pour faciliter la lecture de cet article, nous avons fait le choix d'en limiter le champ d'application aux audits externes réalisés dans le cadre de la pandémie COVID-19. La grande majorité des points sont également applicables aux autres contextes, mais cet article n'a pas pour objectif d'être exhaustif pour ceux-ci. Le cadre est donc dressé, il faut maintenant s'assurer de la sélection des cas applicables.

2. Comment sélectionner les cas applicables ?

Le planning des audits d'un site pharmaceutique est fait d'audits de sous-traitants, de fabricants d'API, d'excipients, d'articles de conditionnement ainsi que de divers prestataires et fournisseurs.

Tous les types d'audits et leur contexte ne se prêtent pas de la même façon à l'audit à distance. Il y a des raisons évidentes, comme la difficulté à visualiser l'environnement d'une fabrication uniquement sur la base de photos ou de films préparés par le site, ainsi que la raison de l'audit ; Par exemple, lors d'un audit pour cause, ou lorsque l'on souhaite s'assurer de l'absence de risques de contaminations croisées sur un site multi-produits.

Il est également plus facilement envisageable de réaliser un audit à distance sur un site que l'on a déjà visité physiquement plutôt que lors d'un audit de qualification d'un nouveau fournisseur ou sous-traitant. Pour ces différentes raisons, les audits portant sur des activités documentaires se prêtent plus naturellement à cet exercice. Par exemple, cela fait plusieurs années que des audits de prestataires de pharmacovigilance dans des pays très éloignés ou peu sûrs sont réalisés sous la forme d'audits à distance.

Quoi qu'il en soit, un audit à distance est toujours mieux que pas d'audit du tout ou que l'utilisation d'un questionnaire d'évaluation envoyé par mail. Les audits de sous-traitants, ceux de fabricants de principes actifs, et en particulier les audits de fabricants de produits stériles, doivent être abordés avec une attention renforcée. Dans ces cas, il apparaît clairement que l'audit à distance ne peut pas se substituer pleinement à l'audit sur site. C'est une mesure dérogatoire en attendant la période où l'on pourra revenir sur site, pour compléter l'évaluation faite à distance. Il en est de même pour les audits de qualification de nouveaux fournisseurs et sous-traitants. La réalisation d'une analyse de risque permet de définir les besoins en audit complémentaire sur site ainsi que leur priorisation.

La planification

La pratique nous confirme qu'à durée égale, l'audit à distance n'est pas aussi efficace que l'audit sur site, même pour des thèmes documentaires ; la perte estimée est de 25 à 30%. Comme nous le verrons plus tard, la communication par écrans interposés est moins dynamique, sans compter les éventuelles coupures ou baisses de la qualité du réseau, toujours possibles.

Cette baisse d'efficacité peut être compensée par la consultation d'une partie de la documentation de façon anticipée, lors de la phase de préparation de l'audit.

Un autre enseignement de ces deux dernières années est qu'il vaut mieux remplacer une journée complète d'audit par deux demi-journées consécutives (une après-midi et une matinée), lorsque c'est possible. Cela nécessite une flexibilité des plannings mais les retours d'expérience sont positifs. Cette organisation permet de faire un bilan intermédiaire à la fin de la première demi-journée et ainsi d'ajuster les priorités pour le lendemain. Elle laisse également l'opportunité aux audités de compléter leurs réponses sur les thèmes déjà couverts. Enfin, cette organisation permet à l'auditeur de limiter la perte d'efficacité couramment ressentie après 7 à 8 h d'audit à distance.

3. La sélection de l'auditeur

Le choix de l'auditeur est également très important, pour plusieurs raisons :

- La compétence sur le fond

L'auditeur ne pourra s'appuyer que sur les documents et angles de vue des photos ou vidéos proposées par l'audité pour comprendre le procédé et identifier les risques associés, comme ceux de contaminations croisées par exemple. C'est pourquoi, sa connaissance et son expérience préalable sur les types de procédés concernés vont faire la différence et augmenter l'efficacité de l'audit.

C'est sur ce point où l'audit à distance introduit un avantage intéressant par rapport à l'audit sur site. On peut faire intervenir, sur un ou plusieurs thèmes, un auditeur complémentaire pour un domaine nécessitant une expertise particulière.

- La qualification pour des audits à distance

Notre expérience nous montre que, sur la forme également, la réalisation d'un audit à distance nécessite un niveau de qualification spécifique. En effet, de par la forme de l'audit à distance, l'audité est plus enclin à prendre la main sur le déroulement de certaines séquences. Lors de la visite virtuelle, l'auditeur n'a pas la possibilité de capter des informations périphériques hors du champ de vision de la caméra, comme il peut le faire lors d'une visite sur le terrain.

C'est pourquoi, nous demandons, pour les nouveaux auditeurs qu'ils aient suivi une formation aux spécificités de l'audit à distance ou qu'ils aient préalablement accompagné des auditeurs expérimentés.

- La localisation de l'auditeur et la différence de fuseaux horaires

Enfin, le choix de l'auditeur doit également être fait en prenant en compte le décalage horaire entre le lieu de l'audit et le lieu de résidence du ou des auditeurs. La réalisation d'un audit à distance permet en effet d'avoir recours à un auditeur basé dans un pays différent du site audité. Cela permet plus de souplesse et/ou de mobiliser un ou plusieurs auditeur(s) ayant une plus forte expertise qu'un auditeur local. Néanmoins, le recours à un auditeur d'un autre pays nécessite de prendre en compte plusieurs limites :

- **La maîtrise de la langue locale** reste un atout primordial, comme pour les audits sur site. Et la présence d'un traducteur entraîne une perte de fluidité de l'audit plus handicapante que lors d'un audit sur site.

- **La différence de culture** est également à prendre en compte. L'impact d'une erreur dans l'échange est renforcé par l'impossibilité de prendre en compte une grande partie de la communication non-verbale. Un auditeur expérimenté va pouvoir, sur le terrain, déceler chez son interlocuteur un changement de rythme, d'intonation ou un positionnement physique différent au cours d'un échange. Cette capacité à déceler les éléments non-verbaux est rendue plus difficile si les spécificités culturelles ne sont pas maîtrisées.

- A ces deux premiers facteurs, vient s'ajouter **le décalage horaire**. Lors d'un déplacement pour un audit sur site de l'autre côté de la planète, la prise en compte du décalage horaire est entrée dans les pratiques. On aménage un temps de récupération pour intégrer les 10 à 12h de décalage horaire.

Lors d'un audit à distance, un décalage horaire de cette ampleur n'est pas recommandé. La réalisation d'une " nuit d'audit " pour un auditeur

est compliquée au cours d'une semaine de travail, même en anticipant avec une journée de repos avant et après l'audit. L'expérience nous a appris à ne pas dépasser 6 heures de décalage lorsque nous mobilisons des auditeurs d'un autre pays.

4. La préparation

Si on gagne du temps sur les aspects logistiques associés au déplacement, l'expérience nous montre que la préparation d'un audit à distance prend plus de temps que celle d'un audit sur site. Il est notamment nécessaire d'organiser une réunion préparatoire avec le site à auditer. Cela permet de prendre en compte les difficultés rencontrées le plus couramment, comme celles ayant trait aux moyens de communication, les aspects de confidentialité, la présence des différents participants.

Les moyens de communication

Une attention particulière doit être portée aux moyens de communication qui seront disponibles pour échanger les documents avant et pendant l'audit et pour les échanges en vidéo. Plusieurs outils sont possibles pour les phases d'entretiens, les plus répandus sont Teams et Zoom. Pour le partage de documents, nous avons été témoins d'une professionnalisation des pratiques au cours des dix-huit derniers mois. Le fait d'envoyer un document par mail ou d'en montrer le contenu à la caméra, ne se présente plus qu'exceptionnellement. Dans certains cas, l'échange de documents peut se faire également via un cloud sécurisé.

Pour ces raisons, nous avons intégré à la préparation de l'audit, une phase de test des outils de communication qui seront utilisés. C'est indispensable pour être sûr de pouvoir démarrer l'audit à l'heure définie. L'installation d'un nouvel outil nécessite du temps et parfois l'accord du service informatique, ainsi que la vérification du débit qui doit être suffisant pour assurer la qualité de la conversation, la visualisation d'images ou de vidéos et l'échange d'informations. Ce test doit être effectué au moins une semaine avant l'audit et dans la configuration de celui-ci (avec les mêmes postes informatiques et dans le créneau retenu pour l'audit). Ce délai permet de basculer sur une autre solution si nécessaire.

Le matériel à disposition de l'auditeur

Il est préférable que l'auditeur dispose de 2 écrans, l'un permettant l'échange d'informations, l'autre la prise de notes.

L'écran pour l'échange d'informations doit également être suffisamment grand pour pouvoir saisir les détails intéressants lors du visionnage d'images ou de vidéos et limiter la fatigue visuelle. Également, comme pour toute réunion à distance, un matériel audio de bonne qualité est primordial pour faciliter les échanges et limiter la fatigue auditive.

L'accord de confidentialité

Pour la préparation de l'audit, et lors de son déroulement, l'auditeur va solliciter les audités pour avoir accès à des informations dont une partie peut être identifiée comme confidentielle. L'audit à distance nécessite la mise en place d'un accord de confidentialité. En effet, le site audité a une meilleure maîtrise pour décider des documents qu'il souhaite montrer à l'auditeur, mais leur communication avant et pendant l'audit nécessite que leurs conditions d'utilisation soient définies, notamment en ce qui concerne leur conservation ou destruction après l'établissement du rapport.

L'agenda de l'audit

L'agenda d'audit doit faire apparaître clairement le déroulement " A distance " de l'audit. L'expérience montre que les interlocuteurs pour chacun des thèmes de l'agenda peuvent être localisés dans des

salles ou sites différents. C'est particulièrement vrai dans le contexte de la COVID-19. C'est pourquoi, il est important de vérifier auprès du contact principal, que les autres participants seront bien disponibles aux heures définies dans l'agenda. Ce point doit être rappelé lors de la réunion préparatoire avec le site audité.

Les informations qui seront disponibles et leur forme

Tous ceux qui ont déjà conduit ou participé à un audit chez un tiers savent que lorsqu'on souhaite consulter un document, tel qu'un ancien dossier de lot ou un log-book, l'auditeur doit anticiper sa demande pour permettre aux audités d'aller chercher le document qui est parfois archivé sous une forme papier uniquement.

Lors d'un audit à distance, en plus de cette contrainte, on doit également intégrer le temps nécessaire à la numérisation du document par les audités afin qu'il puisse être partagé.

C'est pourquoi, il est important lors de la préparation de l'audit de :

- Valider les types de documents que le site audité a déjà sous format numérisé,
- Partager la liste des documents spécifiques que l'auditeur souhaite consulter au cours de l'audit, afin de permettre aux audités de pouvoir les numériser, le cas échéant.

5. La conduite de l'audit

Le respect de l'agenda

Comme pour un audit sur site, le respect de l'agenda d'audit est un point important. D'autant plus que les personnes auditées peuvent être localisées sur plusieurs sites. Un décalage d'une demi-heure peut empêcher de couvrir correctement le thème suivant.

L'enchaînement des phases d'entretien au cours d'une même journée est une autre difficulté à gérer pour les auditeurs. Ils doivent rester concentrés sur chacun des thèmes jusqu'à la fin de la journée sans pouvoir alterner avec des phases de visite sur le terrain.

D'autre part, l'option de répartir cette journée d'audit sur deux jours consécutifs, comme vu au paragraphe " Planification ", n'est pas toujours possible. C'est pourquoi, il est important de ménager des pauses au cours d'une journée d'audit à distance. Une pause déjeuner, mais aussi une pause de cinq à quinze minutes au cours de chaque demi-journée. Nous recommandons à nos auditeurs nouvellement qualifiés de profiter de ces pauses pour se lever et faire quelques mouvements.

Dernier point, si les auditeurs mobilisés sur un même audit souhaitent se séparer pour couvrir chacun de leur côté et en même temps des points de l'agenda, cela nécessite une anticipation dès la construction de l'agenda. L'audité doit pouvoir donner son accord, car il devra mobiliser des interlocuteurs différents au même moment et mettre à disposition les moyens techniques nécessaires.

La réunion d'ouverture

Lors d'un audit à distance, la réunion d'ouverture donne l'occasion de sensibiliser les audités sur les limites de ce type d'audit et de rappeler ce qui a été défini pour la communication des documents afin d'éviter tout flottement en cours d'audit.

Il est également impératif de bien valider chaque plage horaire prévue, y compris les pauses pendant lesquelles les participants peuvent se déconnecter. Il faut être sûr que les personnes concernées seront bien présentes lors des redémarrages pour ne pas perdre de temps.

La prise de notes

La prise de notes peut être facilitée par la réalisation de l'audit à distance. L'auditeur s'il est confortablement installé à son bureau, peut en effet prendre ses notes directement sur son outil informatique : ordinateur ou tablette.

La revue des documents

La revue des documents est un des points à préparer en amont de l'audit comme nous l'avons vu précédemment, notamment par le partage de la liste des documents spécifiques que l'auditeur souhaite consulter. C'est à l'auditeur d'arbitrer entre la nécessité d'anticiper pour ne pas être bloqué par un temps de numérisation excessif et sa volonté de garder la souplesse nécessaire pour le choix de documents à la dernière minute.

Le mode de partage de ces documents est également un point à prendre en compte. Si c'est l'audité qui garde la main sur le défilement du document, la revue d'un document à l'écran peut prendre plus de temps qu'une revue sur support papier.

La conduite des entretiens

En plus des aptitudes habituelles associées à la conduite d'un audit sur le terrain, l'audit à distance demande une capacité d'écoute renforcée. L'usage d'un écran fait perdre à l'auditeur une partie importante des informations apportées habituellement par la communication non-verbale. Il reste, bien entendu, les intonations de la voix mais on perd la plus grande partie de ce qu'amène l'analyse du comportement de l'audité au cours de l'entretien. Cette écoute permet souvent d'identifier une incompréhension, un manque de clarté dans la question de l'auditeur voire un début d'agacement de l'audité. Dans ce dernier cas, cette aptitude permet à l'auditeur de mieux gérer une tension éventuelle.

L'autre point important est le fait de signifier les écarts en temps réel ou au minimum, à l'issue de chaque phase d'entretien. L'auditeur en énonçant l'écart qu'il vient de relever, permet à l'audité de compléter son argumentation ou d'informer l'auditeur sur une éventuelle incompréhension. C'est d'autant plus important que l'interlocuteur ne sera peut-être pas présent lors de la réunion de clôture.

La visite virtuelle

Peu répandue au début de la pandémie, la visite virtuelle est une pratique qui s'est fortement développée. Elle permet de prendre connaissance d'un site, de son organisation et de ses flux. Elle peut prendre la forme d'une projection de photos associées à un plan, d'une vidéo préenregistrée ou d'une vidéo réalisée en direct avec un audité qui se déplace dans les locaux. Le plus intéressant est cette dernière formule, si l'image est de qualité et que l'auditeur peut " piloter " à distance la caméra de son interlocuteur. Dans ce cas, on se rapproche des conditions d'une visite physique.

Néanmoins, l'auditeur ne dispose pas de la vision périphérique qui est habituellement la sienne sur le terrain et les sons deviennent rapidement des bruits en partie inexploitable. Par ailleurs, ce type d'exercice n'est pas toujours possible, notamment si une partie de l'audit se déroule dans des zones ATEX qui nécessitent, dans ce cas, un matériel spécifique qui n'est pas toujours disponible sur site pour réaliser une vidéo. La vidéo préenregistrée, préparée en interne, présente l'intérêt d'avoir des images de meilleure qualité et permet souvent une bonne compréhension du procédé et des flux. La principale limite de ce support étant l'absence de spontanéité, qui est l'un des intérêts des audits terrains.

La réunion de clôture

Pour cette phase de restitution, comme lors de la réunion d'ouverture, l'auditeur a rarement la possibilité de voir tous ses interlocuteurs.

Il convient, avant de suivre le déroulement classique d'une réunion de clôture, de rappeler le contexte de l'audit à distance et ses limites. Les habituels remerciements adressés aux participants sont l'occasion de souligner leur disponibilité. Chaque observation qui est énoncée doit être rattachée à un document, une zone ou un service afin que les personnes concernées puissent acter si nécessaire.

Enfin, rappeler, si cela avait été défini au préalable, qu'un audit sur site viendra compléter l'audit à distance, dès que les conditions le permettront.

6. Le rapport

Le rapport d'audit doit intégrer de façon claire, au minimum sur la première page et dans la conclusion, le fait que l'audit a été réalisé à distance. Ceci permet d'éviter toute mésinterprétation.

7. Le suivi

Le suivi d'un audit à distance reste identique à celui de l'audit sur site. Il est néanmoins nécessaire d'être vigilant sur 2 points :

- **La conduite effective du plan d'actions.** L'expérience nous a montré que, sur plusieurs sites audités, l'une des conséquences de la crise du COVID-19 a été le retard important dans la mise en place du plan d'actions suite à l'audit. Parmi les raisons identifiées :
 - o la baisse des effectifs en présentiel au sein du site audité, soit du fait de la part de télétravail, soit pour des absences de personnes malades,
 - o la difficulté à mobiliser les équipes sur des projets d'amélioration lorsque la routine est plus difficile à maintenir,
 - o la baisse du nombre d'interactions avec les clients, qui influe sur la définition des priorités en interne.
- **La replanification de l'audit sur site** si le type d'audit ou les écarts relevés le demandent. Les conditions de cette replanification doivent être discutées avant l'audit, pour éviter toute dérive. Surtout si l'audit à distance était une mesure dérogatoire en attente d'un audit sur site.

8. Les avantages

Parmi les avantages associés à l'audit à distance, nous avons identifié les suivants :

- **Améliorer la flexibilité des audits**
 - o faciliter la planification des audits, lors des périodes chargées, par la suppression des temps de déplacement,
 - o pallier l'indisponibilité de dernière minute d'un auditeur, par un remplacement facilité.
- **Améliorer l'expertise**
 - o pouvoir solliciter une expertise spécifique complémentaire à l'auditeur principal ou à l'équipe d'audit afin de pouvoir approfondir une partie du champ de l'audit en évitant des coûts de déplacement.
- **Améliorer le suivi du site audité :**
 - o permettre la réalisation d'un audit de suivi plus rapproché après un audit initial,
 - o pour les audits sous-traités à un prestataire, permettre, après accord du site audité et de l'équipe d'audit, la participation en tant qu'observateur du donneur d'ordre de l'audit. Celui-ci peut assister aux réunions d'ouverture et de clôture, mais aussi à la conduite de l'audit.
- **Améliorer le bilan carbone de l'audit,** par la réduction des déplacements,
- Dans le cadre de la COVID-19, **réduire le risque de contagion** et améliorer le confort de l'audit par l'absence du port de masque pour les personnes seules derrière leur écran.
- **Optimiser le budget** grâce à la suppression des déplacements.

9. Les limites de l'outil

Les limites de cette forme d'audit sont moins nombreuses mais elles peuvent être rédhibitoires :

- L'audit à distance ne permet pas d'avoir la même richesse d'information que l'audit sur le terrain, en particulier pour des audits de procédés de fabrication complexes et à risques.

→

- Cette évaluation partielle devra être complétée par un audit sur site dans certains cas.
- La qualité des échanges est impactée par l'entretien par écran interposé.
- La préparation de l'audit nécessite une plus grande anticipation, notamment sur la vérification des aspects techniques et la définition de la documentation que l'auditeur souhaite consulter pour permettre à l'audit de la numériser, le cas échéant.

Conclusion

L'audit à distance existait avant la crise de la COVID-19. Par sa généralisation, il a permis à notre secteur d'activité de pallier l'impossibilité des donneurs d'ordre de se rendre sur les sites de leurs fournisseurs et sous-traitants pendant cette période et de maintenir les fréquences d'évaluation.

L'audit à distance ne peut pas remplacer un audit sur site. Néanmoins, comme pour le télétravail, il va s'installer dans nos fonctionnements après crise. Il sera un outil de plus dans le suivi et l'évaluation des fournisseurs et sous-traitants. D'une utilisation contrainte, il va devenir choisi, car il permet d'améliorer le suivi des audits sur site et d'en optimiser la fréquence. Pour certains laboratoires, l'alternance d'un audit à distance avec un audit sur site est déjà une piste de réflexion pour certaines catégories de fournisseurs. Il convient maintenant d'introduire ce nouveau paramètre dans les analyses de risque afin de trouver le bon niveau d'équilibre.

References

- [1] : International Coalition of Medicines Regulatory Authorities (ICMRA) COVID-19 Working Group: Remote GCP and GMP Regulatory oversight inspections "Reflections on the regulatory experience of remote approaches to GCP and GMP regulatory oversight during the COVID-19 Pandemic", 2021.
- [2] : FDA : "Remote Interactive Evaluations of Drug Manufacturing and Bioresearch Monitoring Facilities During the COVID-19 Public Health Emergency", 2021.
- [3] : EMA – "Guidance related to GMP/GDP and PMF distant assessments", 2020



SOLUTIONS PERSONNALISÉES POUR LES TRANSFERTS ASEPTIQUES

Transférez vos liquides en toute sécurité sans rupture de confinement grâce au système MW LTS[®]

Concevez votre système de transfert liquide MW LTS[®]

- Connectique MWS Type RTP 190/105/50 mm : 1 à plusieurs voies selon diamètre
- Single Use ou Autoclavable
- Port RTP Beta : PEHD, Inox 316L...
- Tubes : Selon vos URS (Ex : Silicone platinumium cured, TPE,...)
- Raccords aseptiques : Selon vos URS
- Conditionnement : Sous Iso 5, double ou triple emballage
- Gamma Stérilisation



Nous le réalisons selon votre process

JCE BIOTECHNOLOGY

ZA Bioparc - Rue Michel Renaud - 03270 Hauterive - France
Tél. : 33 (0) 470 595 140 - Fax : +33 (0) 470 595 141
contact@jcebiotechnology.com



L'audit à distance : Forces & Faiblesses.

Par Assia BAGHLI - BIOGARAN
assia.baghli@biogaran.fr

La crise sanitaire a été le starter d'une nouvelle dynamique pour la révision de nos pratiques d'une manière générale et plus particulièrement en ce qui concerne la conduite des audits.

L'audit à distance peut être un outil de choix pour les laboratoires pharmaceutiques s'il est utilisé dans de bonnes conditions et avec le cadre opportun.

Il est important de partir du postulat qu'un audit à distance n'a pas pour objectif de remplacer un audit sur site (en dehors des audits purement documentaires).



1. Forces

La force de l'audit à distance réside dans la capacité à réaliser un audit du système qualité d'un site, sans pour autant être présent physiquement sur le site.

D'un point de vue économique, cela permet une réduction des coûts et un gain de temps ou plus précisément une gestion différente du temps. En effet, le temps lié aux déplacements est supprimé, cependant la phase préparatoire inhérente à un audit à distance étant plus longue, cela se traduit par une réattribution du temps alloué avec plus de flexibilité.

L'expérience nous a montré, en cette période de crise sanitaire où les déplacements pour conduire les audits ont été réduits voire inexistantes, que la qualité des rapports d'audit issus d'un audit à distance est tout à fait comparable à celle d'un audit réalisé sur site, il en est de même pour les écarts. Si le site audité possède un niveau suffisamment dématérialisé de son système qualité, alors cela est tout à fait envisageable.

D'un point de vue écologique, cela permet à l'entreprise de réduire son empreinte carbone et de s'inscrire dans une démarche RSE.

Le planning annuel des audits d'un établissement pharmaceutique est souvent chargé et plusieurs contretemps peuvent mettre en péril le respect de ce planning. L'audit à distance peut contribuer, sous certaines conditions, au maintien du planning et au respect des délais.

Un audit à distance permet également d'intégrer à l'audit des observateurs ou des auditeurs en cours d'habilitation, afin de compléter leur parcours de qualification.

Bien que l'audit à distance présente de nombreux avantages, il est indispensable de mettre en place une méthodologie adéquate et des règles permettant de statuer si un site est éligible et de maîtriser le risque inhérent à l'audit à distance.

→

2. Faiblesses

L'inconvénient majeur d'un audit à distance est l'absence de visite physique du site, cela peut être compensé par une visite virtuelle sur des supports vidéo, photos, plans avec zoom sur les zones concernées... pour permettre à l'auditeur d'avoir une connaissance satisfaisante du fonctionnement du site. C'est un point important pour la bonne conduite des audits et pour la limitation des incompréhensions et des malentendus.

Le niveau de dématérialisation du site audité est un point critique car en effet, l'échange préalable de document, ainsi que le partage pendant l'audit, sont des facteurs clés pour la réussite d'un audit à distance.

Par définition, la partie préparation d'un audit à distance par l'audité est plus longue et elle l'est d'autant plus si le système qualité du site n'est pas dématérialisé.

La sécurisation et l'intégrité des données partagées doivent être correctement gérées par l'audité, ce qui représente un élément supplémentaire à prendre en considération. En effet, l'utilisation d'une plateforme de partage est un outil intéressant notamment lorsque les documents sont nombreux et volumineux néanmoins les questions relatives à l'intégrité des données et au respect des principes ALCOA doivent se poser.

Côté auditeur, les documents partagés devront être évalués en amont de l'audit.

De par la distance, les échanges ainsi que le langage non verbal sont réduits ce qui peut altérer la qualité de la communication. Bien que la caméra contribue à fluidifier les échanges et les interactions, des "blancs" peuvent interférer dans la bonne conduite de l'audit.

De même que, les liens qui peuvent se tisser entre auditeur et audité et concourir à établir une relation de confiance et de collaboration ne sont pas favorisés par l'audit à distance.

Il est habituel lors des audits sur site réalisés par plusieurs auditeurs, que les auditeurs se séparent lors de l'étude de la partie documentaire, ce qui permet dans un temps réduit d'évaluer un nombre plus conséquent de documents, cela contribue au respect de l'agenda de l'audit.

Lors d'un audit à distance, la séparation des auditeurs paraît complexe voire impossible car cela revient à conduire deux audits en parallèle et exige une toute autre préparation.

3. Conclusion

En conclusion, l'audit à distance présente de nombreux avantages mais également certains inconvénients. La maturité du site, son expérience de l'audit à distance ainsi que le scope de l'audit sont entre autres des paramètres à prendre en considération et qui permettent de faire pencher la balance dans un sens ou dans un autre. Une évaluation préalable du risque est nécessaire pour décider de l'éligibilité d'un site à l'audit à distance et permettre de mitiger le risque immanent des inconvénients de l'audit à distance.



Glossaire

ALCOA : Attributable - Lisible - Contemporaneous - Original - Accurate. Cela signifie que les données doivent être attribuables, lisibles, contemporaines, originales, fiables et complètes

RSE : Responsabilité Sociétale des Entreprises

Microbiological study on the management of holes in gloves for isolators.

By Members of the Working Group: Barrier Technology

Marc Besson - AXYS NETWORK, Patrick Coppens - ISO TECXEL, Edith Filaire - GROUPE ICARE, Eric Gohier - JCE BIOTECHNOLOGY, Christian Poinot - GROUPE ICARE, Vincent Rochette - GROUPE ICARE, Antoine Toussaint - GSK VACCINES, Julien Triquet - GSK VACCINES

It is now well established that barrier systems such as isolators or Restricted Access Barrier System (RABS) play a fundamental role in the protection of people and products in pharmaceutical production, as well as for analytical and sterility testing (Gessler et al., 2011). Isolators realize a separated aseptic core practically free of microorganisms, which offers maximized protection for production and testing. For the realization of such an isolated aseptic core, considerations in microbiology play a crucial role in the validation, maintenance and control of the asepsis of an isolator classified in Grade A as per the Annex 1 requirement.



Besides, the gloves which are used to supply the crucial interface between the interior isolator environment and the worker. The integrity of the gloves is critical, so a glove breach is a breach in containment that puts products and/or workers at risk of contamination. Therefore, prevention and detection of breaches in gloves and sleeves during manufacturing operations is a key aspect of the maintenance of the barrier against contamination of the Grade A environment.

Routine glove integrity testing is mandatory as per many regulations. The US Food and Drug Administration (FDA, 2004), for example, stipulates that "a fault glove or sleeve (gauntlet) assembly represents a route of contamination and a critical breach of isolator integrity. In addition, employees should visually inspect gloves for damage before each use, and physical tests should be performed routinely". Similar standards are established in the draft of EU Good Manufacturing Practice (GMP) Annex 1 Revision V12 (2021).

The main challenge is that pharmaceutical manufacturers need to define their own standard operating procedures for glove testing according to these directives and set up an appropriate procedure for their facilities on a risk analysis basis. To our knowledge, scientific data on the pinhole risk in gloves are scarce. The reference study is from Gessler et al., (2011), in which the relevance of pinholes to potential risks of contamination of work or product processed in isolators was quantified. At the same time, a comparison of different physical methods for glove integrity testing was realized (Flow test, pressure drop test, water breakthrough test, particle penetrating test, diffusional test, visual inspection). In this study, gloves tested were made of chlorosulfonated polyethylene (CSM), leaks being prepared using a syringe needle, having external diameters of 0.4, 0.6, and 0.8 mm, with a focus of the microorganism called *Brevundimona diminuta*. Even if high bioburden on the inner side of defective gloves represents a contamination risk for product as well as for the isolator interior

(Grade A), the authors suggested that bioburden found on gloves in practice typically show low concentrations of $< 20 \text{ CFU.cm}^{-2}$. Nevertheless, it seemed necessary not only to complement Gessler et al., (2011) study in extending the glove holes sizes to a range likely to be visible and therefore detected through visual inspection check by operators, but also to mimic the actual pharmaceutical production conditions as much as possible (such as pressure) in order to evaluate the risk of entry of microorganism (inner surface of the isolators gloves). Moreover, Maier et al., (2016) described that gloves can develop momentary pressurizations of up to 500 Pa as operators' hands pass the more restricted wrist section, or at entry into finger pockets. Once in position, however, pressures normalize to the pressure differential as a function set for the barrier system. This momentary pressurization creates a jet stream, which comes from the surrounding environment so potentially carries both airborne particulate and microbial contamination.

Therefore, the aim of this study was to subject insulator gloves (CSM) to an aerosol containing a microorganism (*Geobacillus stearothermophilus*) in order to verify their tightness. Based on Gessler et al., (2011) and Maier et al., (2016), we put forward the hypothesis that below a certain size of the holes, insulator gloves can provide a seal, even if their surface is altered. *Geobacillus stearothermophilus* is a gram-positive thermophilic spore-formers (Burgess et al., 2017). This microorganism has been chosen, because he has the ability to grow and reproduce himself at a selective temperature not conducive to the growth of another organism, thus eliminating the possibility of false results caused by contamination by other microorganisms.

1. Materials and Methods

Pinholes in Gloves

Fifteen CSM gloves (size: 8; thickness: 6 mm) were tested. Calibrated holes of different diameters (1, 2 and 3 mm) using a cookie cutter were realized, so that the holes are always positioned in the same place, at 1 cm from the fingertip. These diameters were chosen because these are sizes visually inspectable (that an operator with eye can see).

Evaluation of the pression induced by the introduction of the hand in the glove

After placing the glove on a wrist ring connected to a cuff and cleaning it with isopropyl alcohol, the hand was introduced into the glove and the pressure was taken continuously at the tip of the finger (middle finger) and in the palm of the hand thanks to a Delta ohm (Figure 1).



Figure 1: Placement of the pressure hose on the fingertip

Preparation of the suspension of *Geobacillus stearothermophilus* spores ATCC 7953

A suspension of *Geobacillus stearothermophilus* ATCC 7953 adjusted to approximately 10^7 CFU.ml^{-1} was used.

Nebulization of the suspension

Two isolators meeting the qualification standards of the pharmaceutical industry were used (Figure 2). The glove to be tested was placed on the wrist ring on the left door of the transfer lock between the two isolators, glove hole being directed towards the back wall. After a glove pre-decontamination with isopropyl alcohol, a Vapour Phase Hydrogen Peroxide (VPHP) decontamination of the two isolators was carried out for 15 minutes. Then, VPHP decontamination was stopped and a ventilation time was applied to decrease the HP air rate to 0 PPM. The nebulizer tank was filled by 7 ml of the *Geobacillus stearothermophilus* ATCC 7953 and the nebulization was started in the right-hand side isolator. Once the nebulizer tank was empty, the pressure was increased to 500 Pa in the right chamber in order to mimic the overpressure induced by the introduction of the hand into the glove, and to facilitate the passage of the spores through the glove.

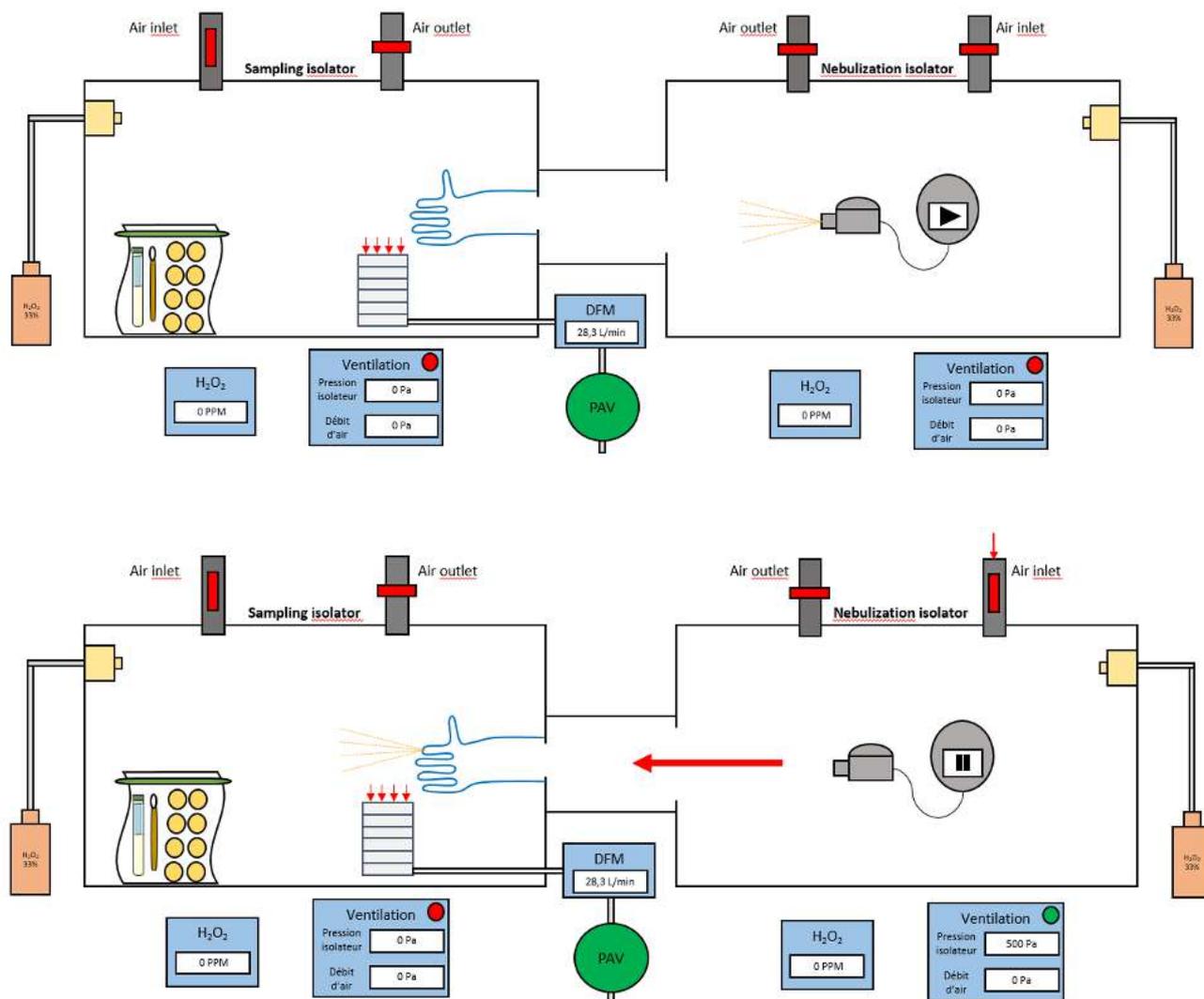


Figure 2: Nebulization of *Geobacillus stearothermophilus* in the isolator

Figure 2 : Two isolators connected by a transfer lock and previously decontaminated by H_2O_2 are used. The glove to be tested was placed on the wrist ring on the left door of the transfer lock between the two isolators, glove hole being directed towards the back wall. The *Geobacillus stearothermophilus* ATCC 7953 nebulization was started in the right isolator. Once the nebulizer tank was empty, the pressure was increased to 500 Pa in the right chamber in order to mimic the overpressure induced by the introduction of the hand into the glove. Swab around the hole on the index finger of the glove tested were realized and spread on Trypticase Soy agar (TSA). Surface sampling using count-tact boxes on the walls of the left isolator were also done.

Microbiological test

Swab around the hole on the index finger of the glove tested was realized and spread on Trypticase Soy agar (TSA). Surface sampling using count-tact plates on the walls of the left-hand side isolator was also done. After 2 days incubation at $58^\circ C \pm 2^\circ C$, the presence or absence of colonies was evaluated.

2. Results

Table 1: Evaluation of the Hydrogen Peroxide (HP) on packed culture

	Agar	Count-Tact Box	Culture broth
CFU	Exposed to HP:81 Not exposed to HP: 84	Exposed to HP: 35 Not exposed to HP: 32	Exposed to HP: + Not exposed to HP: +
Δ	96.4%	109.4%	

Table 2: Mean of surface sampling on isolator in relation with the holes on gloves

	Gloves 3mm	Gloves 2mm	Gloves 1mm
(UFC.150 cm ²)	116	88	9

Table 3: Mean (n = 5) of UFC from for each hole size

	Gloves 1 mm	Gloves 2mm	Gloves 3 mm
(UFC)	25	22	11

Table 4: Size of holes verified with binocular magnifying glass

	Hole n°1	Hole n°3	Hole n°3	Hole n°4	Hole n°5
UFC	3	3	3	10	37
Size of the hole (mm)	0.53	0.59	0.65	0.86	1

Firstly, the inhibitor effect of HP on packed culture media was evaluated. For that, culture media, which were packaged in releasable plastic bags, were exposed to VPHP for 40 minutes. Table 1 presents the comparison between media exposed and not exposed to VPHP.

The recovery of colonies was similar whatever the treatment, reflecting no inhibitor effect of HP on packed culture media. Focusing on the pressure induced by the introduction of the hand into the glove, we noted that the differential pressure is on average 435 Pa. This was in agreement with those found by Mayer et al., (2016). Results of the microbiological test are shown in Table 2, 3, and 4.

Three major effects can be seen:

- Bioburden found on the surface sampling on the isolator was proportional to the size of the hole.
- Bioburden found on the gloves with a hole of 1mm is low, the average value being 11 CFU. cm⁻², initial bioburden 10⁸
- Focusing on the 1 mm diameter hole and after checking their size using a binocular magnifier glass, we could see that the holes ranged from 0.53 to 1 mm (Table 3). Moreover, up to 0.65 mm, the microbial load is very low.

Discussion

The nature of the gloves, due to their thickness and their flexibility, induces a risk of tearing or piercing. It is therefore considered to be one of the main sources of contamination. Minimizing breaches in the gloves is therefore a significant safety concern in daily operations across life sciences applications. Even if the pharmaceutical industry agrees with the requirement of testing gloves, there is still a debate concerning the pinhole size in gloves, that can induce a breach in isolator integrity and passage of microorganisms. The aim of our study was to use bioburden conditions close to industrial reality in class C to assess the transfer through very visible hole sizes. The ultimate goal was to give arguments to manufacturers to develop their own Standard Operation Procedures and decisions based on Quality Risk Management principles. Under the chosen experimental conditions, our results showed that under a size of hole about 0.6 mm, defective gloves have a low probability to represent a microbiological risk.

Beyond this size, microbial contamination seems to increase.

These results are in agreement with those of Gessler et al., (2011). However, they give additional points of view insofar as the protocol tries to reproduce the real conditions of the industry. It is also important to note that the bioburden nebulization used in our study before the pressure pulse at 500 Pa, is about 108 spores. According to production standards in the pharmaceutical industry, such a bioburden is, to our knowledge, never present in the production environment. Thus, probability that microorganism passage will pass is therefore almost null. Nevertheless, further investigations are needed, including hole size range evaluation on other glove materials, and other bacterial strains evaluation, combined with visual inspection.

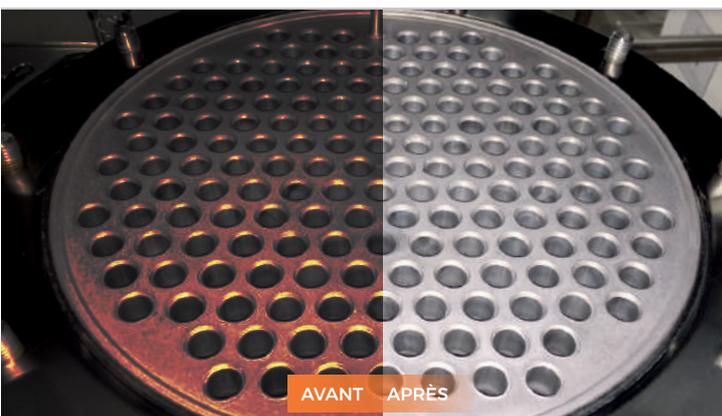
References

1. Burgess SA, Flint SH, Lindsay D, Cox MP, Biggs PJ (2017) Insights into the *Geobacillus stearothermophilus* species based on phylogenomic principles. *MC Microbiol.* 26; 17 (1): 140.
2. Food and Drug Administration (2004) Guidance for Industry: Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing - Current Good Manufacturing Practice.
3. Gessler A, Stärk A, Sigwarth V, Moirandet C (2011) How risky are pinholes in gloves? A rational appeal for the integrity of gloves for isolators. *PDA J. Pharm. Sci. Technol.* 65 (3): 227-41.
4. Maier C, Drinkwater JL (2016). Managing contamination risks in glove holes in barrier separation technology. *European Pharmaceutical Review.*



Y GROUPE
ICARE

Technochim
chemical cleaning



L'EXCELLENCE
DU TRAITEMENT & DE LA PROTECTION
DES SURFACES MÉTALLIQUES

NOUVEAU
UNE
INNOVATION
TECHNOCHIM

KIT DE DÉROUAGING 2 PHASES
KIT DE DÉBLACKING 3 PHASES

MAINTENANT DISPONIBLE
À pH NEUTRE SANS INERTAGE

- TRAITEMENTS MÉCANIQUES
- TRAITEMENTS ÉLECTRO-CHIMIQUES
- TRAITEMENTS CHIMIQUES
- REVÊTEMENTS MULTIFONCTIONNELS

NOUS MOBILISONS TOUTES NOS COMPÉTENCES POUR ATTEINDRE VOS OBJECTIFS

Contamination Control Strategy: practices & a case study of a CCS implementation.

By Isabelle HOENEN - Lilly & Walid El Azab - STERIS
 hoenen_isabelle@lilly.com ; Walid_ElAzab@steris.com

As a result of the successive revisions to the draft EU GMP Annex 1⁽¹⁾, the term "Contamination Control Strategy (CCS)" has become as well known as the term "Quality Risk Management (QRM)," which is intriguing because the CCS foundation is built on QRM principles.



Since the release of the first EU GMP Annex 1 draft, many questions have been raised by manufacturers and industry associations to the Inspectors Working Group (IWG) regarding the CCS expectations:

- What is the CCS scope - viable and non-viable particulates from any origin (product residue, viruses, disinfectant residues, etc.)?"
- Should the CCS be a document, for example, a "sterility assurance quality manual" that includes an exhaustive list of expectations listed in the latest draft?
- Should manufacturers create a standalone document per site or per production buildings that describes how the strategy is applied and how the performance is measured and evaluated?

These types of questions have led the IWG to include the CCS definition in the glossary of the draft Annex 1 version 12, released in February 2020. "A planned set of controls for microorganisms, pyrogens, and particulates, derived from current product and process understanding that assures process performance and product quality. The controls can include parameters and attributes related to the active substance, excipient and drug product materials and components, facility and equipment operating conditions, in-process controls, finished product specifications, and the associated methods and frequency of monitoring and control"⁽¹⁾.

Despite the second revision of the draft Annex 1 v12 by IWG, it appears that the need for additional practical guidance for establishing and documenting an appropriate CCS is considered necessary by our industry. Therefore, many technical and scientific industry associations (such as PHSS/A3P, ECA, PDA, ISPE) are working actively to publish CCS practical guideline to assist the industry.

This article is part of a series of articles that will cover CCS practices, development, implementation and evaluation. This first article will discuss CCS practices and a case study of a CCS implementation. The first section presents the results of a survey conducted by STERIS to assess the scope, implementation status, and implementation needs of CCS. The second section provides a real-world example of the key elements of an existing contamination control program, and how this program was upgraded to a CCS based on a gap assessment of the existing program versus the expectations laid out in the latest EU GMP Annex 1 draft v12.

1. Contamination Control Strategy Implementation Status and Practices

In April 2021, a survey was initiated during a STERIS hosted webinar titled "Contamination Control Strategy: Implementation Roadmap" to understand the (bio)pharmaceutical CCS implementation status, practices, and needs. One hundred ninety-one attendees located across the globe participated in the webinar (Figure 1- top and bottom). Only responses from pharmaceutical industry (i.e.: pharmaceutical, biopharmaceutical, medical, industrial, research, consumer) who responded to the survey were considered for the purpose of this analysis; the responses rate varied between 42 to 52% of the total participant.



Figure 1: Attendees' location that participated in the CCS survey (respondent 191)

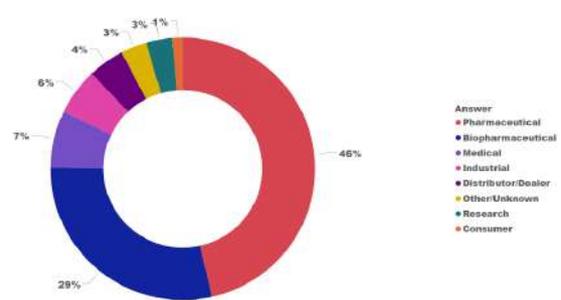


Figure 1b: answer to the question "please select the option that best identifies your organization?" (Respondent: 157)

The majority of respondents work downstream (e.g., formulation, filling, and packaging) and medical devices. The remaining respondents work in upstream (e.g., bulk, drug substance manufacturing), small molecules, and cell & gene therapy or advanced therapeutic medicinal products (Figure 2).

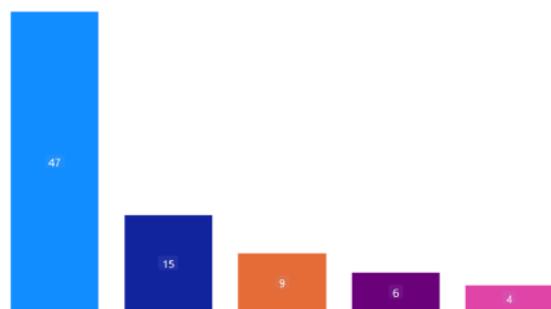


Figure 2: Manufacturing process types where respondents work (Total respondent is 81)

40% of the respondents see that the biggest challenge in designing a CCS is identifying all the critical controls. In comparison, 22% consider as challenging to identify the interlink between controls (Figure 3 - top). Some (18%) believe that the significant challenge is to define the CCS scope. The challenges expressed by the respondents seem to be the same across the different types of manufacturers.

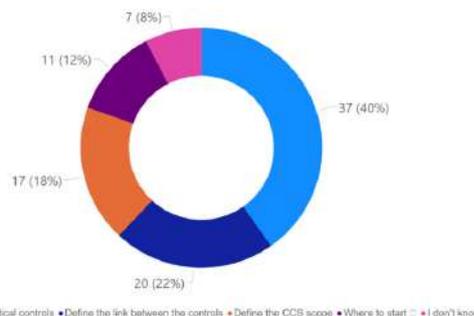


Figure 3: Biggest challenges in designing the CCS: Answers to the question: "What do you think will be the biggest challenge in designing a CCS?" (Total respondent is 92)

60% of the respondents are implementing a CCS, despite various challenges identified and Annex 1 being a draft. However, 29% are still in the information-gathering stage or waiting for Annex 1 to go into effect (Figure 4).

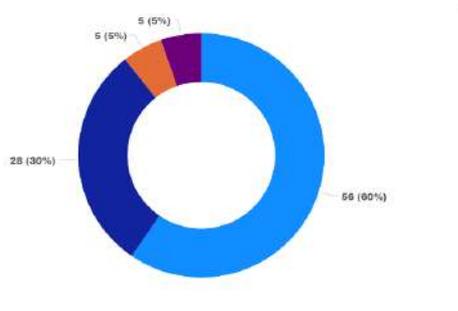


Figure 4: Responses to the question "Has your organization started working on a CCS?" (Total respondent is 94)

Most respondents (81% or 77) would apply the CCS to the manufacturing processes and facilities. In comparison, 7% (or 7) have also included the distribution processes where contamination may occur. The rest (12% or 11) have not defined where the CCS would be applied. It should be noted that the distribution includes transportation of intermediate or finish products between affiliates' sites or to a contract manufacturer before or after release of the final medicinal product.

71% (or 77) have already defined the scope of their CCS, while the rest, 19% (or 18), have not yet defined it. of those who have already defined the CCS scope, 55% focus on contaminants from microorganisms, particulates, and pyrogens, while 26% focus only on microorganisms and particulates (Figure 5).

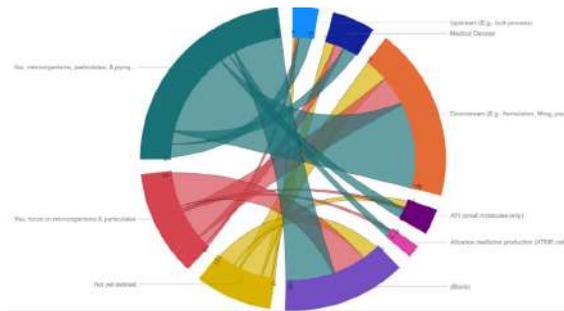


Figure 5: CCS scope definition per production type (Total respondent is 95)
 - Left of the Figure describes the responses to the question "Have you defined the scope of your CCS?"
 - Right of the figure shows where the respondents work. (Blank means the respondent did not specify the process type).

The contamination definition in the draft Annex 1 version 12 seems not to include viruses or other types of contaminations (e.g., TSE/BSE under the EMA note for guidance EMA/410/01). However, suppose viruses are identified as a source of contamination, the CCS scope should at least address this risk of contamination and how to prevent contamination.

The term particulate with respect to the CCS scope is currently subject of intense debate as some have included product residue as per EU Annex 15 in their "particulates" definition. Therefore, they have included the concept of cross-contamination in their CCS scope. On the other hand, others argue that the definition of "contamination" in the draft Annex 1 glossary deals with foreign particulate matter (e.g visible, or sub-visible particles contamination) as expressed in the United States Pharmacopeia (USP<790>, USP<788>) or European Pharmacopeia (E.P. 2.9.20, E.P. 2.9.19). Exogenous and environmental particulates should be included in the CCS scope. It is acceptable to have a separate document dealing with product residue or cleaning agent contamination regulated by the EU Annex 15 and Chapter 3. This last document (cross-contamination program) can be part of the genealogy of the CCS documentation. 58% (56) of respondents have included product residue in their definition of particulate, while 19% (18) have only referred to particulate as exogenous (visible and sub-visible particulates) and environmental particulates. The rest did not yet define the term particulate.

59% have or plan to have a gap assessment of their current documentation (e.g., process map, risk assessment, procedure, and organizational measures) and practices against the CCS requirements. In comparison, 10% will not perform a gap assessment (Figure 6).

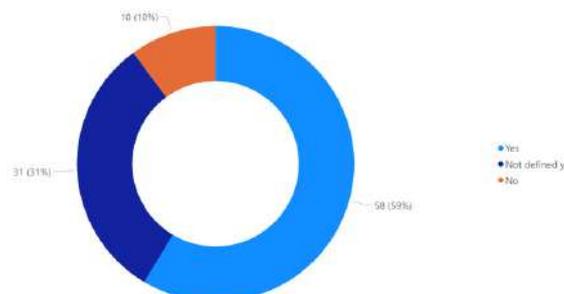


Figure 6: Answers to the question " Are you planning to create a gap assessment of the existing documentation against the CCS scope?" (Total respondents: 99)

Ensuring that existing documentation and practices align with the CCS requirements and scope may help identify the critical controls. These critical controls must reflect the effectiveness of all the various controls (design, procedural, technical, and organizational) and monitoring measures employed to prevent the contamination risk. 62% of the respondents recognize the challenges in identifying all critical controls, while 11% do not think it will be a challenge. 18% of the respondents have already identified all their critical controls (Figure 7).

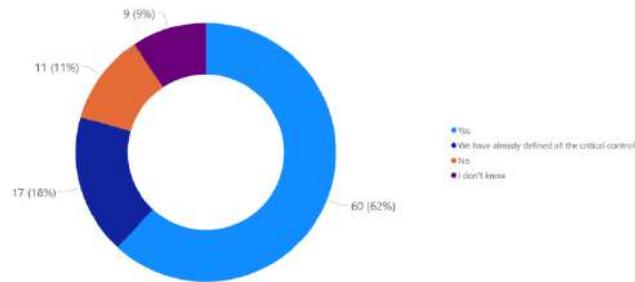


Figure 7: Answers to the question "Do you think the identification of all the critical controls for the CCS will be a challenge?" (Total respondents: 97)

The CCS should consider all aspects of contamination control and its life cycle with ongoing and periodic review, resulting in appropriate quality system updates (1, 2). The periodic review is generally set at a defined period. However, some indicators or threshold values (e.g., Residual Risk Priority Number (RPN), quality performance indicator, Key performance indicator) suggesting an increase in the contamination risk or trend should trigger the review of the CCS to identify corrective actions⁽²⁾. 39% have not defined the threshold that would trigger the CCS review, while 25% have defined it (Figure 8). Some of the respondents have not (5%) or do not think (4%) it is required to determine a threshold value; they might consider that their Pharmaceutical Quality System will trigger the corrective action to manage risks associated with contamination.

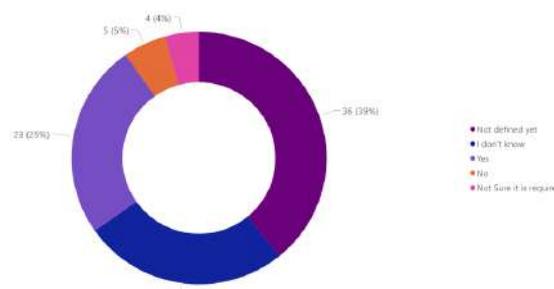


Figure 8: Organization plans to define a residual RPN value that would trigger immediate action to improve CCS. (Total respondents: 92)

The CCS calls for a holistic view of all the critical controls involved in managing risk associated with contamination (1,2,3). This holistic view should encompass an end-to-end supply chain that includes starting material (e.g., raw material, excipient) until the final product, the facilities, and the surrounding environment (e.g., facilities, equipment). We can quickly imagine how complicated this could be with complex supply chains involving multiple entities across the globe. However, despite this complexity, 55% of respondents plan to have a holistic and unique document to present their CCS, while only 9% will not (Figure 9).

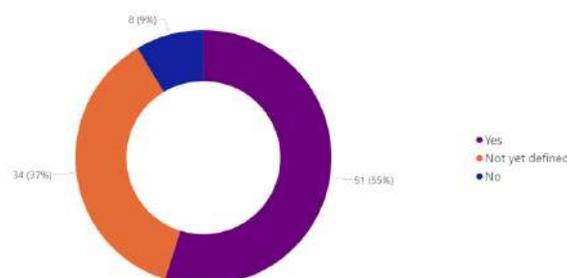


Figure 9: answers to the question "are you planning to have a holistic and unique document to present the CCS?" (Total respondents: 93)

There are various ways to implement a CCS. However, a thorough understanding of the manufacturing processes and surrounding environment is required to adequately define the CCS scope and the documentation structure that fits a pharmaceutical manufacturer's process and its supply chain complexity⁽²⁾.

2. Case study of the implementation of the CCS by updating an existing Product Protection and Control Strategy (PPCS):

Disclaimer for the case study : "the gap assessment summarized in table 2 represents documentation gaps between an overarching existing PPCS approach in line with the current GMPs and applicable guidances and a newly possible CCS aligned with the requirements of the Revision 12 draft of the EU GMP Annex 1"

Implementing a CCS requires a cross-functional team of Subject Matter Experts (SME) who have a holistic understanding of the process, facility, and product contamination risks and regulations.

The survey presented in the first section demonstrates that CCS development is a difficult exercise. It is more than just establishing a "sterility assurance quality manual." It is about creating a strategy that includes holistic contamination risk management and ongoing evaluation of the improvement implemented to prevent contamination ⁽¹⁾.

3. Case study

The case study presents the update of an existing strategy called "product protection and control strategy" (PPCS), created several years ago, that:

- Includes microbiological and particulates contamination, product residue cross-contamination, chemical containment, and product degradation. During product technology transfer to a production site, a depth risk assessment is performed to identify all critical control points at the facility and process level, followed by documentation and implementation of the PPCS.
- Is already entirely integrated into the current Product Quality Management System and part of the Site Validation Master Plan. This step provides the strategic framework that assures that the manufacturing operates in a validated state and appropriate governance to enable balanced continuous improvements and investment plans.

Step 1: verify alignment with CCS scope and documentation structure expectations versus the existing PPCS

The scope of the CCS is clarified in the definition provided in the glossary of the EU GMP Annex 1 Feb 2020 revision draft v12. In addition, in point 2.1 and point 2.5, we have the following key expectations that identify the scope further: "minimize risks of microbial, particulate, and pyrogen contamination," and "potential sources of contamination are attributable to microbial and cellular debris (e.g., pyrogen, endotoxins) as well as particulate matter (e.g., glass and other visible and sub-visible particulates)." In terms of the CCS document structure, the latest Annex 1 revision draft does not contain any special expectation.

Therefore, based on the proposed definition and elements in the Annex 1 revision draft, the following decision has been taken as summarized in Table 1.

CCS Documentation	"AS IS" in the PPCS	"TO BE" in the CCS
Scope and Structure	<p>Sterility Assurance Control Strategy (including microbiological, physical, and biological particulates contamination management)</p> <p>+</p> <p>Overall Product/Production areas contamination control strategy and specific appendixes for chemical cross-contamination & product containment controls (product to product, chemical degradation, residues management)</p>	<p>Sterility Assurance Control Strategy updated with all new EU GMP draft Annex 1 expectations</p> <p>+</p> <p>Product/production areas specific appendixes for chemical cross-contamination & product containment controls (product to product, chemical degradation, residues management)</p>

Table 1: Gap assessment of the PPCS scope and documentation structure versus the draft annex 1 CCS requirements

In conclusion of step 1: the site decided to change the name of the PPCS to CCS to align with the expected terminology while keeping the PPCS structure.

Step 2: identify the gaps between the PPCS with the new CCS requirements while maintaining the PPCS structure.

The existing PPCS considers all the aspects of the contamination control from prevention by design, control per qualification and operations, to monitoring at critical control points, sterility assurance metrics performance evaluation, and continuous improvement. This process is in good alignment with the current drafted expectations at point 2.1, 2.2, and 2.3.

The current PPCS is based on six central pillars that include several key elements that need to be described in terms of contribution to the overall contamination risk management:

A. People

- Aseptic Gown design and cleaning/sterilization qualification, related supplier qualification
- Theoretical Training and Qualification of personnel which includes in the scope: hygiene, basics elements of microbiology (contamination sources and contamination prevention measures)
- Practical qualification to gowning in aseptic areas, to sterile manufacturing operations (general cleanroom practices, aseptic techniques, product process design, disinfection)
- Participation in Aseptic Process validation

B. Facilities, Equipment, Utilities & Infrastructures Design, Qualification, Maintenance, and Control Measures

- The design sub-elements are the facility layout, cleanroom design and classification, cross-contamination management where appropriate, and people and material flow

→

- Airborne Contamination Control measures HEPA filtration, airflow, and pressure cascades, localized unidirectional airflow protection, airflow Pattern qualification, continuous total particulates monitoring systems where appropriate
- Biocontamination control measures any associated equipment such as cleaning, disinfection, sterilization systems/processes, and related validations
- Cleanroom's classification, qualification, and monitoring
- HVAC, pressure cascade, utilities, and production equipment systems alarms setting and qualification
- Pest control programs
- Preventive and corrective maintenance programs
- Good housekeeping programs

C. Process Design, Validation, and Control Measures

- State of the art design: using closed systems, barrier technologies, single-use systems, highly automated and integrated systems facilitating data integrity expectations, cleaning and sterilization in place, online filter integrity testing, automated decontamination systems
- Cleaning and sterilization of all equipment and primary product components
- Product sterilization by filtration validation
- Clean, dirty, aseptic, and sterile hold times qualification
- Process Control Parameters qualification and Process validation
- Manufacturing and aseptic operation activities practices qualification and monitoring

D. Product and Container Closures Design, Validation, and Control Measures

- Critical Quality Attributes determination, qualification, control, and performance monitoring
- Raw materials, excipients, container closure systems, single-use systems used in production, selection and qualification, related suppliers' qualification, and management
- Ready to Use or Ready to Sterilize Components when more appropriate
- Container Closure Integrity Validation
- Pre-filtration Bioburden, endotoxins and other In-process Control's validation and implementation

E. Sterility Assurance Performance Metrics and Monitoring Program

- Cleanroom Environmental monitoring data, utilities monitoring data assessment and trending
- Facility and process alarms management and trending
- Product analytical controls management, assessment, and trending (in-process, release, and stability testing data)
- Raw materials, excipients, and primary products containers control and monitoring data
- Product visual inspections data (defects classification, defects levels, trending)
- Process monitoring data
- Operators' performance monitoring and trending (personnel monitoring and qualification data)
- Aseptic Process Simulations data
- Assets Qualification Monitoring data
- Housekeeping evaluation, fit ad finish program in classified areas
- Pest control data

F. Ongoing overall Quality Oversight and Continuous Improvement

- Deviation, complaints management
- Change Management
- Site self-inspection program, quality and sterility assurance field observation, global quality audits
- Supplier management and audit program
- Management review of the quality systems and process/product performance and quality metrics
- Regulatory inspections trends and observations
- Regulatory expectations and Technological evolutions survey.

The decision was made to keep the six pillars structure, as they remain aligned with the current drafted Annex 1 expectations for the CCS documentation. Potential gaps or improvements needs were identified for each key element listed in each pillar with the latest draft EU GMP Annex 1 revision text. The potential gaps identified can be improvements in procedures, processes, or points/rationale that need further clarification.

This gap assessment was performed following these steps:

1. Deep line per line, word by word analysis between the newly revised draft Annex 1 v12 and the current site strategy
2. A search in the regulatory framework using the following keywords: CCS, Contamination Control, Contamination.
3. A benchmark of practices through external workshop, training, or seminars (e.g., A3P, ISPE, ECA, PDA workshop/training on CCS) to identify if additional elements or best practices needed to be included.

Then the new elements based on the gap assessment have been included in a template table (table 2) to facilitate the update of the existing strategy.

Key Areas	Key Elements	Detailed CCS Elements	Annex 1 rev2 draft reference	Identified potential gap or documentation improvement needs versus Annex 1 draft expectations	Key supporting Site Strategies, Rationales, Risk assessments <i>Include Reference, title and (if possible) hyperlink to the document</i>	Key Site Procedures <i>Include Reference, title and hyperlink to the document</i>	
Contamination Control Definition and management	Key Overarching Strategies (S/M/P, PQS, risk management, etc...)	Requirements for the risk based approach applied for the Contamination Control Strategy (during development, during project and construction phases, during qualification and validation, during production)	Glossary for definition Chapter 2 & 3 for scope Points 8.8 and 8.9 for risk management documentation				
Facilities, equipment, Utilities and Infrastructure Design, Qualification, Maintenance and Control	Facilities	Facilities Design	Facility design requirements (plant layout, air filtration, material of construction, cleanability, airlock design, logical and chronological activities flows)	4.1, 4.2, 4.3, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9 4.10, 4.11, 4.12, 4.13, 4.17 6.6 6.21	4.1 explain how controls and monitoring are "scientifically justified and capable" of evaluating the state of environmental conditions for cleanrooms, airlocks and pass-throughs used for material and equipment transfer 4.3 Barriers should be considered in the CCS. "Any alternative approaches to the use of RABS and isolators should be justified" Develop the current material transfer and airlocks sections using wording of 4.10, 4.11, 4.12, 4.13		
			HVAC system design requirements (Air Filtration, HEPA filters, Pressure cascades, Temperature, RH, locations of air inlets & outlets, ducts cleanability, air exchanges rates, alarms settings and controls...)	4.13, 4.14, 4.15, 4.16 4.35	Develop an adequate section to cover 4.16 "Setpoints and the criticality of pressure differentials should be documented within the CCS" / "where alarm delays are set, these should be assessed and justified within the CCS"		
			Area Classification / Grade cascading	4.1, 4.4, 4.12, 4.13, 4.20 8.14	No potential gap		
			Physical segregation of activities, (dedicated facility/area, use of closed systems, other containment systems, ...)/Barriers	4.2, 4.3, 4.4 4.18, 4.19, 4.20, 4.21, 4.22, 4.23 8.10, 8.14, 8.15, 8.16	4.3 Use of barriers should be considered in the CCS: any alternative approaches to the use of RABS or isolators should be justified		
			Localized Unidirectional Air Flow application/protection, dust control systems	4.2, 4.25 4.6	No potential gap		
			Classification & Qualification of Facilities / Barriers	Qualification Program and control (A/P/T, Air velocity...)	4.15, 4.21, 4.26, 4.27, 4.28, 4.29, 4.30, 4.31, 4.32, 4.33, 4.34	4.30 & 4.33 develop the current section to explain how current strategy fulfills the requirements for the sampling locations and their positioning during classification "critical processing locations should be based on a documented risks assessment and knowledge of the process and operations" and during qualification "the number of sampling locations should be based on a documented risk assessment, including the results of the classification, air visualization and knowledge of the process and operations"	
			Facility Cleaning and Decontamination	Cleaning Programs (agents selection, frequency, materials...)/ Practices Sanitization agents validation (including verification against local flora)	4.22, 4.36, 4.37 4.24, 4.37, 4.38	No potential gap No potential gap	
			Pest Control	Pest control Program / Trap location maps	5.3, 5.6	No potential gap	
			Preventive and Corrective Maintenance	Program for facilities (including Fit and Finish program) Periodic HEPA filters integrity testing Maintenance practices for product protection Return to service after maintenance	4.34 5.8 5.6, 5.7	No potential gap No potential gap No potential gap	
			Waste Management	Waste flow and segregation		No potential gap	
	Equipment	Equipment Design	Equipment design requirements/capability/cleanability Operational practices (out of place or in place cleaning of pieces of equipment, draining, drying, steaming, aeration...) Equipment integrity and storage conditions after cleaning and sterilization (system integrity, storage under positive pressure prior to use...)	5.1, 5.2, 5.3, 5.8 5.9 8.34 5.6 4.11 8.45, 8.46, 8.47, 8.48	5.8 Include in the CCS the more precise requirement for particles counters maximum tubing length and minimum bend radius No potential gap No potential gap		
		Preventive and Corrective Maintenance	Maintenance Program for equipments Maintenance practices for product protection Return to service after maintenance	5.6 5.6 5.6, 5.7	No potential gap No potential gap No potential gap		
		Qualification and Validation of Equipment	Cleaning / Sterilization of all equipment (e.g. tanks, filtration systems, filler parts, isolator decontamination etc) - Validation Program	5.4, 5.5	5.5 "Indirect Contact parts should be sterilized"		
		Utilities Design (Water systems, Clean steam, Compressed gases)	Utilities generation and distribution systems design (materials of construction, loops, recirculation conditions, heat exchangers design, process control limits, on-line control systems, sanitization capabilities...), Quality levels and applications Sanitization Program (method, frequency...)	6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 6.6 6.7, 6.8, 6.9, 6.10, 6.11 6.16, 6.17 6.18, 6.19 6.10, 6.12	6.10 add to existing chapter for gases that "any transfer pipework or tubing that is located after the final sterilizing filter" is sterilized No potential gap		
		Sanitization	Maintenance Program for utilities Maintenance practices for product protection Return to service after maintenance	6.11 6.12, 6.20 6.22, 6.23 6.12	No potential gap 6.22, 6.23 Create adequate section to document the contamination control of heating, cooling and hydraulic systems No potential gap		
	Utilities	Qualification and Validation of Utilities	Utilities Qualification Strategy and control	6.13 6.15	6.13 fill explain how current risk based strategy (including the frequency) fulfills the requirement "to sample from the point or the end of the distribution loop each day that the water is used"		

Step 3: reference all key site strategies, rationales, reports, risk assessments, procedures, plans, etc., capturing the rationale for the site's contamination control and sterility assurance risk management program.

As described at point 3.1 of the draft Annex 1: the Pharmaceutical Quality System "PQS for sterile product manufacture should also ensure that: An effective risk management system is integrated into all areas of the product life cycle with the aim to minimize microbial contamination and to ensure the quality of the products manufactured. Risk management is applied in the development and maintenance of the CCS to identify, assess, reduce/eliminate (where applicable) and control contamination risks. Risk management should be documented and should include the rationale for decisions taken in relation to risk reduction and acceptance of residual risk. [...] The risk management outcome should be reviewed regularly as part of ongoing quality management, during change control, and during the periodic product quality review."

So far, all essential procedures were already referenced directly in the text of the documented current strategy. Still, based on the outlined new requirements, the decision was taken to collect and reference in addition the relevant key site strategies, supporting rationales, reports, risk assessments, plans, etc... to capture the justification underlining the site's contamination control and sterility assurance risk management program. As for step 2, these new elements have to be included in the table 2 to facilitate the update section while re-using the pillars structure as presented previously.

Step 4: Update of the different sections of the CCS by the site's Subject Matter Experts

Each site SME was involved in the gap assessment for its area of expertise and responsibilities. After the gap assessment was made, each SME had to:

- Update existing sections or create new sections to fill the gap between current procedures and regulatory/future requirements.
- Reference the adequate strategic documents, rationales, risk assessments, etc.

At the end of the four steps, the final CCS is a standalone comprehensive document with three major parts:

- The core text describes the CCS and the six pillars structure as described in step 2.
- The Table 2 records all relevant key CCS supporting strategies and assessments by the pillar as outlined in steps 3 and 4.
- A list of all Products/Production areas specific appendixes for chemical cross-contamination and product containment controls.

Step 5: Final holistic review by the CCS owner and approval by the senior management

As with any key strategic document (e.g., the site validation master plan), the CCS had to be approved by the senior management. The approvers formally commit to the described contamination risk management strategy and associated governance process to ensure product quality, patient safety, and continuous improvements by approving this CCS.

It is clear that this CCS document will become a major expected deliverable of a sterile products manufacturing site during future regulatory



inspections. This document includes a complete overview of contamination control management. It can directly be used as a support for the inspectors to verify the effective application of the described process and controls and to assess the robustness of the referenced supporting rationales and risks assessments.

It must be acknowledged that the creation (and even the update) of such a comprehensive document represents a challenge and necessitates an excellent transverse knowledge of the process and facility control elements. On the other hand, once finalized and approved, this CCS is also an excellent training tool for all employees who must be aware of their role in the holistic contamination control picture.

One of the biggest challenges foreseen is defining an effective transversal performance dashboard and governance decision-making as suggested by the draft Annex 1 at point 2.4.

Conclusion

The CCS is a key strategic document/plan that describes the contamination risk management strategy and associated governance to decide the continuous improvements and investment plans to prevent contamination. Therefore, developing such a document requires a cross-functional team of experts with good production, QRM, and regulatory knowledge. This work will undoubtedly require extensive hours of meetings and teamwork.

Despite the second revision of the draft Annex 1 by Inspector Working Group (IWG) and several industry conferences and workshops around the CCS topic, need for additional practical guidance for establishing and documentation of an appropriate CCS is considered necessary by our industry.

It is logical to encounter different CCS understanding and implementation practices as suggested by the survey presented. This phenomenon may explain why the CCS scope may be different between manufacturers based on:

- the type of processes (e.g., downstream, upstream, medical device),
- type of product manufactured (sterile, non-sterile),
- manufacturer process knowledge and expertise,
- understanding of the draft Annex 1 version 12,
- the existing contamination control program in place.

Consequently, the implementation and the evaluation of the CCS will also differ between manufacturers. The practice difference is acceptable when the manufacturer can justify that the CCS will comply with regulatory requirements.

This article shared one example of defining the CCS scope and implementing a CCS by updating an existing contamination control program.

However, it is up to the manufacturer to decide the scope and the elements (also called "points to consider" in draft Annex 1) being part of the CCS to create a strategy that includes a holistic contamination risk management and ongoing evaluation of the improvement implemented to prevent contamination.

The survey and the case study shed light on the industry challenges in:

1. Agreeing on the CCS scope,
2. Identifying all the critical controls,
3. Organizing people roles and the PQS around the CCS, e.g., creating a new role, creating new governance bodies, or integrate it within the existing organization,
4. Defining the threshold that would require review/evaluation of the CCS,
5. Developing an effective transversal quality performance CCS dashboard.

This article is part of a series of articles. The second article will focus on the challenges of developing and implementing a CCS during the early design phase of a new project. The third article will present an example of an evaluation program to assess the performance of the CCS and how an efficient continuous improvement plan is identified.

Références

[1] Second targeted stakeholders' consultation on the draft revision 12 of Annex 1, on manufacturing of sterile medicinal products, of Eudralex volume 4 - Public Health - European Commission. https://ec.europa.eu/health/medicinal_products/consultations/2020_sterile_medicinal_products_en (accessed Jun 10, 2020)

[2] Walid El Azab, Contamination Control Strategy: Implementation Roadmap, PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology, Volume 75, Number 5, September/October, 2021.

[3] Johnson, L.; Hansy, C. Establishing a Contamination Control Strategy/Program: From Global Development to Site Implementation. <https://www.americanpharmaceuticalreview.com/Featured-Articles/564173-Establishing-a-Contamination-Control-Strategy-Program-From-Global-Development-to-Site-Implementation/?catid=6262> (accessed Jun 10, 2020).

Toxicological approach to define the PDE (Permitted Daily Exposure) for your cleaning validation process.

By Maryse CORROLLER, Soline DION & Stephane PIERRE - CEHTRA
 soline.dion@cehtra.com

HBELs (Health-Based Exposure Limits) is a general term described in EMA/CHMP/CVMP/ SWP/169430/2012 guideline.



It gathers different approaches that enable, after safety evaluation, to define a level of acceptable daily dose for a specific substance to which a target organism (*human/ animals*) will be exposed:

- **In Industrial Hygiene**, the HBEL corresponds to an **OEL** (*Occupational Exposure Limit*) expressed in mg/m^3 of surrounding air inhaled by an operator in 8 hours (or **OEB**: *Occupational Exposure Band* if limited data set is available) ;
- **In Pharmaceutical Quality** (topic discussed in this article), the HBEL is used to conduct the risk evaluation related to potential cross-contamination in manufacturing of pharmaceutical products intended for human/animal patients. The HBEL corresponds to a PDE (*Permitted Daily Exposure*) expressed in mg/kg bw/day of solvents or residual substance that can be either an API (*Active Pharmaceutical Ingredient*) or an inactive ingredient (excipient).

In the field of chemicals, agrochemicals or food industry, other acronyms also address the HBEL notion: **TDI** (*Tolerable Daily Intake*), **ADI** (*Acceptable Daily Intake*), or **ADE** (*Acceptable Daily Exposure*). In the pharmaceutical industry, the **PDE** value, specific to each substance of concern, is used by the cleaning validation specialists to establish the **MACO** (*Maximum Allowable Carry Over*) value, to demonstrate that cleaning operations are well adapted and to assist with decisions regarding the use of dedicated equipment or facilities for high potent APIs.

Historically, PDE used in the cleaning validation processes were determined based on LD50 (*Lethal Dose 50%*) or based on the therapeutic dose weighted by a safety factor (1000). These approaches could lead to overestimate or under-estimate the risk for each substance.

Since 2012, EMA developed a specific guideline to define a more accurate and comprehensive toxicological approach for the determination of PDEs (EMA 2012; EMA Q&A 2018). A similar approach for PDE determination is addressed in VICH GL18 (R) related to residual solvents in veterinary medicinal products.



1. The PDE monograph

The recommended method of PDE determination considers all the pre-clinical and clinical available safety data for the substance of concern. The route of administration (oral, parenteral, dermal, inhalation or any other specific route) and the target population (adults or paediatrics, any other susceptible subjects, or veterinary species) should be related to the exposure conditions of the residue in the next manufacturing run.

To fulfil EMA recommendations, the PDE Monograph includes two parts (as described in Figure 1 below): the data collection (based on available in-house data and literature review) and the toxicological evaluation.

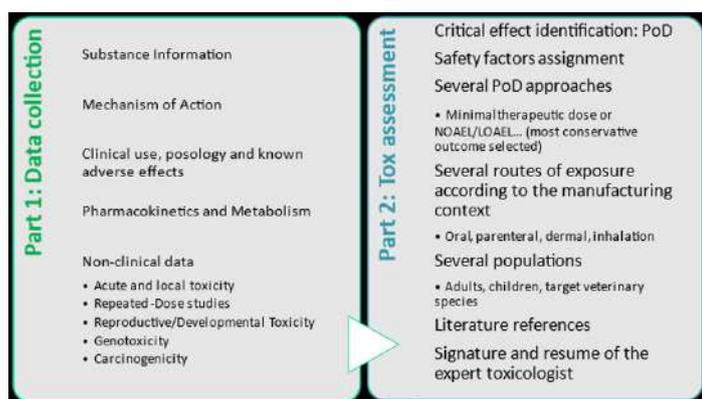


Figure 1: Composition of the PDE Monograph

2. Data collection

Substance information should present relevant physico-chemical data related to the test substance.

Sponsors should provide to the evaluator any internal monographs or studies of interest describing the non-clinical and clinical profile of the test substance. This documentation will support the narrative summaries addressing:

- ✓ The pharmaco-therapeutic category of concern and the mechanism of action (pharmacological properties for the API).
- ✓ The clinical use, posology and known adverse effects of the API in target and susceptible patient populations; any occupational exposure safety data or adverse effects related to other use (food, cosmetic ...) of a substance may also be of interest, in particular for excipients and solvents.
- ✓ The pharmacokinetic behaviour of the test substance in human and in target veterinary or laboratory animals: this will serve the route to route and short-term to long term exposure extrapolations.
- ✓ The non-clinical (animal) data corresponding to existing toxicological investigations. These investigations should cover the 6 main endpoints of a toxicological profile:
 - Acute toxicity (signs of intoxication at high dose; LD50 values).
 - Local toxicity (primarily skin and eye tolerance and skin sensitization but other local effects such as gastrointestinal tract tolerance, tolerance to injectables or lung local effects through inhalation may be of concern).
 - Repeated-dose toxicity: for an API, the data set will contain short-term (up to 2 weeks), subchronic (up to 3 months) and chronic (6 months to 1 year or higher durations) investigations in rodent and non-rodent species.
 - Reproductive/Developmental toxicity: this section will contain studies of the impact of the test substance on male and female fertility, on embryo-foetal toxicity upon maternal exposure during

pregnancy and on possible effects at parturition and during lactation and weaning of the pups.

- Genotoxicity: results of *in vitro* and *in vivo* testing related to the mutagenic and clastogenic potential of the test substance are summarised in this section.
- Carcinogenicity: dedicated animal bioassays, conducted in rodents, during their life span with records of the occurrence and development of tumours.

For solvents and excipients and for API with limited set of data on file with the Sponsor, a complementary literature search should be conducted to make sure that all key safety data are captured in the PDE monograph.

Database search should cover regulatory databases: WHO, human and veterinary health agencies databases, international and national occupational exposure limits, food, chemicals, biocides, or cosmetics databases, safety databases (e.g., HSDB, IARC) and search-engines such as PubMed.

3. Toxicological evaluation

Point of departure (PoD)

The primary step of a PDE calculation is the definition of a Point of Departure (PoD): a dose-level determined to correspond to the most critical endpoint of the overall safety profile of the test substance, obtained from the animal and human data sets.

The PoD can be selected:

- ✓ From a toxicology study with a resulting:
 - LOEL or LO(A)EL *i.e.* Lowest Observed (*Adverse*) Effect Level which is the lowest dose at which there was an observed toxic or adverse effect or
 - NOEL or NO(A)EL *i.e.* No Observed (*Adverse*) Effect Level which is the highest dose at which there was no observed toxic or adverse effect or
 - TD50 (Toxic Dose 50%) or BMDL10 (*Benchmark Dose Modelling 10%*) for substances with carcinogenic potential (*EFSA 2005*)
- ✓ From clinical use data defining:
 - an animal minimal therapeutic dose: LOEL for pharmacological effects, the most sensitive veterinarian species being considered,
 - a human therapeutic dose: LOEL for pharmacological effects, the most sensitive patient's population being considered.
- ✓ From published HBELs:
 - Toxicological, microbiological, pharmacological ADI (*Acceptable Daily Intakes*) defined from food, agro-chemical, veterinary regulations or toxicological DNEL (*Derived No Effect levels*) from chemical regulation (*Bercu et al; Lovsin 2017; ICH Q3D(R1); EFSA 2005*).

Adjustment factors

The PDE is derived by dividing the Point of Departure (PoD) by various adjustment factors (also referred to as "safety factors", "uncertainty factors", "assessment factors" or "modifying factors") to account for various uncertainties and to allow extrapolation to a reliable and robust no-effect level in the human or target animal population (*EMA 2012; FDA 2005; ICHQ3C (R7); ECHA R8; Sargent 2013; WHO IPCS 2005*).

$$PDE = \frac{PoD \text{ (mg/kg bw/day)} \times \text{Weight adjustment}}{(F1) \times (F2) \times (F3) \times (F4) \times (F5) \times (F6) \times (\alpha) \times (S)}$$

Figure 2 describes the recommended formula applied to calculate a PDE.

In this formula, the PDE is expressed as mg/day. According to EMA guideline (2012), a standard body weight of 50 kg for adults should be used for human medicinal products.

When the PDE has to be calculated for a paediatric population,

→

standard body weights for new-borns (3.5 kg) or children (10 kg or 20 kg) should apply.

Another way to express the PDE is in mg/kg bw/day. This is the preferred way for veterinarian drug products. In this case the weight adjustment is not applied.

F1: Inter-species variability. F1 takes into account the comparative surface area/body weight ratios for the species concerned and for man. For example, to extrapolate from rats to human, F1=5.

F2: Inter-individual variability. EMA guideline states: "A default factor of 10, conventionally used to allow for differences between individuals in the population, is recommended." This factor has two components, a toxicodynamic factor of 3.16 multiplied by a toxicokinetic factor of 3.16.

F3: Sub-chronic to chronic extrapolation. According to the duration of exposure related to the PoD an F3 of 1 (chronic studies) to 10 (for short-term studies) can be applied for the calculation.

F4: Modifying factor. A F4 Factor (between 1 and 10) may be applied in cases of severe toxicity, e.g. non-genotoxic carcinogenicity, neurotoxicity or teratogenicity. This should be based on the expert advice.

F5: LO(A)EL to NO(A)EL extrapolation. When only a LO(A)EL is available instead of a NO(A)EL, a factor of up to 10 can be used depending on the severity of the effect observed.

F6: Database completeness. The value of 1 to 10 attributed to this F6 factor relies on the expert judgement about the quality and completeness of the safety database for the substance of consideration.

α: Bioavailability factor. It may be necessary to extrapolate data from one route of exposure to another when estimating a PDE if the Point of Departure (PoD) is from a study conducted by a route of administration different from the route of potential exposure. The most accurate way for appraising route to route extrapolation would be building a PBPK model (*Physiologically Based Pharmacokinetic modeling software*). However, the time and cost for building such model preclude the use of such a tool when completing a PDE monograph. Reichard et al. 2016 propose the estimate in Figure 3.

$$\alpha = \frac{\text{Bioavailability by the route of exposure relevant for the PDE}}{\text{Bioavailability by the route of the PoD study}}$$

Figure 3: Estimate of the bioavailability factor α

In the absence of data and/or where data are available but not considered sufficient, the following default bioavailability values can apply (ECHA R8, Reichard et al. 2016, Sargent et al. 2013, SCCS 2021):

- Oral bioavailability could be ranked as very low (< 1%), low (between 1 and 50%), high (between 50 and 90%) and very high (> 90%),
- Inhalation default bioavailability could be set at 100%.
- Parenteral (intravenous, subcutaneous, intramuscular ...) default bioavailability could be set at 100%.
- Dermal bioavailability could be set at 10% when physicochemical parameters indicate a very low skin penetration potential, otherwise a default 50% value is applied.

However, it is always preferable using actual and reliable pharmacokinetic data when available for a compound, rather than applying a default correction factor.

S: Steady State factor. When it is estimated that the PoD originates from a study of short-term duration and with consideration of its

t1/2 of plasma elimination, a bioaccumulation should be accounted when extrapolating to a chronic exposure situation. An estimate of the accumulation ratio S could be made using the equation above and applied as additional adjustment factor in the PDE calculation (Reichard et al. 2016, Sargent et al. 2013):

$$\text{Accumulation ratio (S)} = \frac{1.44 \times t_{1/2}}{\text{Dosing interval}}$$

Figure 4: Equation for the calculation of accumulation ratio (S)

If the PoD is established from studies of sufficient duration (e.g., chronic exposure) so that steady state plasma levels have been achieved (or when circulating plasma levels are minimal), no adjustment is necessary and consequently S = 1.

In summary, the following adjustment factors should be considered when determining a PDE value (Figure 5).

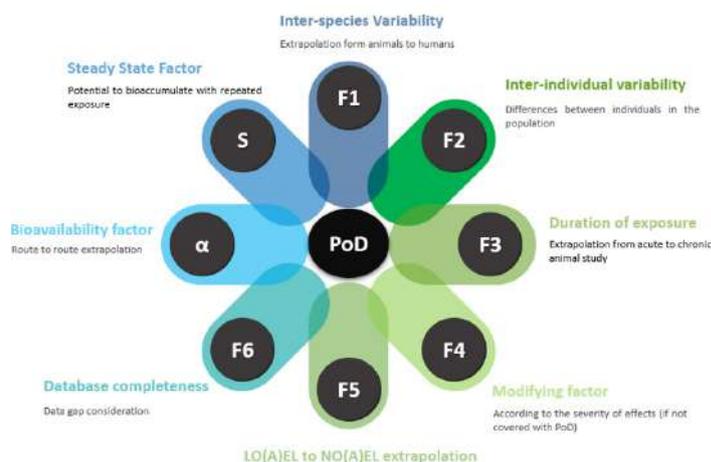


Figure 5: Summary of toxicological approach for PDE determination

To note, it is important for the determination of the PDE:

- not to double count the same uncertainty with multiple adjustments factors,
- keep in mind that a reliable composite factor (F1xF2xF3xF4xF5xF6xαS) should be below 5000 (Sussman et al. 2016).

4. TTC Approach in case of incomplete dataset

According to the stages achieved in drug Research and Development, pre-clinical data may be insufficient. In this case, the methodology previously described to determine a substance specific PDE cannot be used. The TTC (*Threshold of Toxicological Concern*) approach is a screening and prioritization tool for the safety assessment of chemicals when hazard data are incomplete (ICH M7 (R1), EFSA 2019, EMA 2012, Dolan 2005).

In this approach, threshold values expressed in µg/day are chosen according to the properties of the substances and available data: for example, a default PDE of 1.5 µg/day may be chosen for a possible mutagenic drug substance, 10 µg/day for a highly potent substance and 100 µg/day for a presumed low active substance (according to the pharmacological or toxic effect).

This approach could be accompanied by a QSAR (Quantitative structure-activity relationship) analysis to determine if the endpoint of concern would place the substance in mutagens or carcinogens or high potent category (Cramer Class III).

A large panel of QSARs is available for screening the toxicological

endpoints of a test substance, including rule-based systems or statistical-based systems. These QSARs should be selected and run with the help of experts in this field.

5. Table of Hazards Identified

Once completing the safety profile of the substance, it is possible to build the Hazard identification table (Table 1) as requested by the EMA guideline.

Table 1: Hazard identification table (EMA 2012; EMA Q&A 2016; EMA Q&A 2018)

HAZARDS IDENTIFIED			
	Yes	No	Unknown
Genotoxic (specifically mutagenic) compounds that are known to be, or highly likely to be, carcinogenic to humans.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Reproductive developmental toxicant	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Compounds with a high sensitising potential	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
HIGHLY HAZARDOUS PRODUCT CLASSIFICATION			
Compounds that can produce serious target organ toxicity or other significant adverse effects at low doses (Clinical dose of 10 mg/day or dosages in animal studies of ≤ 1 mg/kg/day)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Compounds that can produce reproductive and/or developmental effects at low dosages for example, where evidence exists of such effects being caused by a clinical dose of < 10 mg/day or dosages in animal studies of ≤ 1 mg/kg/day.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Compounds with a high pharmacological potency (recommended daily dose < 1mg)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

This table evidences at a glance what priority should be given to the substance. A High potent substance will drive the risk assessment in the cleaning validation process.

A highly hazardous material would correspond to a PDE value equal or below 10 µg/day, in the following scale. (Figure 6)

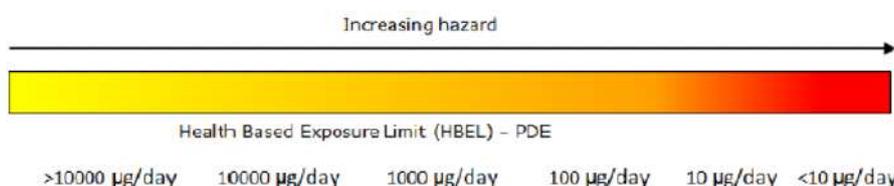


Figure 6: Increasing level of hazard scale according to the PDE value (from EMA Q&A 2018)

For example, hormones, cytotoxic/cytostatic agents for cancer therapies, vitamins (e.g., D) and most corticosteroids are considered as high potent APIs.

Antibiotics are not necessarily high potent agents in terms of toxicity, but their microbiological potency may decrease dramatically the PDE value which is based on a microbiological ADI.

In addition, penicillins, beta-lactams and cephalosporines are identified as highly sensitizing substances, able to induce very serious anaphylactic reactions in exposed patients. These substances require dedicated manufacturing facilities according to the GMPs (Good Manufacturing Practices) (ANSM, 2016).

6. Importance of expertise

HBEL determination should be conducted by a qualified expert, i.e. with the adequate educational background and years of experience in the practice of toxicology.

The qualified expert should be able to:

- define the right literature search,
- choose the right approach and fill the data gaps as much as possible according to the compound (using read-across, mechanism of action...),
- choose a reliable PoD,
- apply adjustments factors accordingly to address potential data gaps.

The responsibility of the qualified expert is engaged when establishing HBELs.

7. Periodic revision of the PDEs

The PDE monograph should be revised periodically, depending on the level of knowledge on the substance.

EMA Q&A 2018 specifies "HBEL, should be regularly reviewed taking account of any new relevant data".

For solvents, excipients, and APIs with long history of use, a 5-year periodic review might be acceptable, with a simple literature search checking that no new key safety findings are published.

For APIs recently marketed, it is advised to connect to your pharmacovigilance department and ask them to alert when any new and serious safety event arises with the API. Otherwise, a check every 3 years might be appropriate.

For APIs at earlier stages of development, it is important that the safety profile be reviewed each time a pivotal safety result is obtained. In particular, the switch of the substance from Phase 2 to Phase 3 stage and then to Phase 3 stage to Marketing stage are key periods to review the PDE monographs.

Glossary of abbreviations

ADE : Acceptable Daily Exposure

ADI : Acceptable Daily Intake: amount of a specific substance (originally applied for a food additive, later also for a residue of a veterinary drug or pesticide) in food or drinking water that can be ingested (orally) daily over a lifetime without an appreciable health risk.

APIs : Active Pharmaceutical Ingredients

BMDL10 : Benchmark Dose lower confidence limit 10%. The BMD is based on a mathematical model being fitted to the experimental data within the observable range and estimates the dose that causes a low but measurable response typically chosen at a 5 or 10% incidence above the control. The BMDL10 refers to the corresponding lower limits of a one sided 95% confidence interval on the BMD.

DNEL : Derived No Effect levels

ECHA : European Chemicals Agency

EMA : European Medicines Agency

FDA : Food and Drug Administration (US)

GMPs : Good Manufacturing Practices

HBELs : Health-Based Exposure Limits

HSDB : Hazardous Substances Data Bank

IARC : International Agency for Research on Cancer

ICH : International Council for Harmonisation

LD50% : Lethal Dose 50%, amount of a substance, given once, which causes the death of 50% of a group of tested animals. The LD50 is one way to measure acute toxicity of a substance.

LO(A)EL : Lowest Observed (Adverse) Effect Level

MACO : Maximum Allowable Carry Over

NO(A)EL : No Observed (Adverse) Effect Level

OEB : Occupational Exposure Band

OEL : Occupational Exposure Limit

PBPK : Physiologically Based Pharmacokinetic

PDE : Permitted Daily Exposure

PoD : Point of Departure

QSAR : Quantitative structure-activity relationship

REACH : Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals

TD50 : Toxic Dose 50, is that chronic dose rate (in mg/kg bw per day) which would cause tumours in half of the animals within some standard experimental time – the “standard lifespan” for the species.

TDI : Tolerable Daily Intake (see ADI definition)

TTC : Threshold of Toxicological Concern

Références

- ANSM Guide des Bonnes Pratiques de Fabrication. Décision du Directeur général de l'ANSM du 29 décembre 2015, modifiée par la décision du 30 décembre 2016.
- Bercu J, Morinella E, Sehner C, Shippe BK and Weideman PA. (2016). Point of departure (PoD) selection for the derivation of Acceptable Daily Exposures (ADEs) for active pharmaceutical ingredients (APIs) *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 79: S48-S56.
- Dolan DG, Naumann BD, Sargent EV, Maier A, Dourson M (2005). Application of the threshold of toxicological concern concept to pharmaceutical manufacturing operations. *Regul Toxicol Pharmacol*, 43, 1-9.
- ECHA R8 Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Chapter R8: Characterisation of dose [concentration]-response for human health. Version 2.1 November 2012.
- EFSA (2019) Guidance on the use of the threshold of toxicological concern approach in food safety assessment. *The EFSA Journal*; 17(6): 5708 (17 pages).
- EFSA (2005) Opinion of the Scientific Committee on a request from EFSA related to harmonised approach for risk assessment of substances which are both genotoxic and carcinogenic (Request No EFSA-Q-2004-020). *The EFSA Journal* 280: 1-31.
- EMA guideline on HBELs (Health-Based Exposure Limits) [EMA/CHMP/ CVMP/ SWP/169430/2012]
"Guideline on setting health-based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities"
- Graham JC, Hillegass J, Schulze G (2020). Considerations for setting occupational exposure limits for novel pharmaceutical modalities. *Regul Toxicol Pharmacol*. 118 :104813.
- ICH M7 (R1): Assessment of control of DNA reactive (mutagenic) impurities in pharmaceuticals to limit potential carcinogenic risk, Step 4 May 2017.
- ICH Q3C (R4) now ICH Q3C (R6) Impurities: Guideline for Residual solvents, Step 4 October 20, 2016.
- ICH Q3C (R7) Impurities: Guideline for residual solvents. Current Step 4 version dated 15 October 2018.
- ICH Q3D R1: Guideline for elemental impurities, Final version Adopted on 22 March 2019.
- Lovsin Barle E, Jandard C, Schwind M, Tuschi G, Sehner C, and Dolan DG. (2017) Comparison of Permitted Daily Exposure with 0.001 Minimal Daily Dose for Cleaning Validation. *Pharmaceutical technology*, 41(5): 42-53.
- Q&A: EMA/CHMP/CVMP/SWP/246844/2018
- Reichard JF, Maier MA, Naumann BD, Pecquet AM, Pfister T, Sandhu R, Sargent EV, Streeter AJ, Weideman PA (2016). Toxicokinetic and toxicodynamic considerations when deriving health-based exposure limits for pharmaceuticals. *Regul Toxicol Pharmacol*. 79 Suppl 1:S67-78.
- Sargent EV, Faria E, Pfister T, Sussman RG (2013). Guidance on the establishment of acceptable daily exposure limits (ADE) to support Risk-Based Manufacture of Pharmaceutical Products. *Regul Toxicol Pharmacol*. 65(2):242-50.
- SCCS (Scientific Committee on Consumer Safety). The SCCS notes of guidance for the testing of cosmetic ingredients and their safety evaluation. 11th revision. SCCS/1628/21. March 2021
- Sussman RG, Naumann BD, Pfister T, Sehner C, Seaman C, Weideman PA (2016). A harmonization effort for acceptable daily exposure derivation - Considerations for application of adjustment factors. *Regul Toxicol Pharmacol*. 79 Suppl 1:S57-66.
- US FDA Guidance for Industry, Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers, July 2005.
- VICH GL18(R): Impurities: Residual solvents in new veterinary medicinal products, active substances and excipients (Revision), 19 September 2011, EMA/CVMP/ VICH/502/99-Rev.1
- WHO IPCS. Harmonization Project Document No 2. Chemical-specific adjustment factors for interspecies differences and human variability: guidance document for use of data in dose/concentration-response assessment. WHO Geneva 2005.

Vos produits + Nos Solutions = Sécurité du patient

La sécurité des patients doit être une priorité lorsqu'il s'agit de fabriquer des produits sur votre site de fabrication. Cependant, il est facile de perdre cela de vue à cause des exigences réglementaires, des normes de Data Integrity et des délais courts. Grâce à notre gamme de produits et services, vous pourrez obtenir l'efficacité et la précision dont votre laboratoire a besoin pour offrir un traitement sûr aux patients.



Endosafe®

Test d'endotoxines bactériennes

- Diminue la variabilité
- Automatise et rationalise les tests
- Quantifie les résultats en temps réel



Celsis®

Détection microbienne rapide

- Détection fiable et objective
- Libération sûre et rapide de votre du produit
- Rationalisation de votre chaîne d'approvisionnement



Accugenix®

Identification microbienne et typage des souches

- Augmente la précision
- Analyse rapide des tendances
- Aide votre laboratoire à atteindre une harmonisation globale


charles river

Explorez notre portefeuille sur criver.com/microbialsolutions



Finding the perfect match.

How high performance materials for secondary packaging components can significantly reduce particle contamination in Ready-to-use vials.

By John BERGGREN, DR. Inka HENZE & DR. Robert LINDNER - SCHOTT

john.berggren@us.schott.com ; inka.henze@schott.com ; robert.linder@schott.com

The global pharmaceutical industry is going through significant changes with the advent of small batch personalized medicines. The drug pipeline is filled with more than 4500 injectable drugs in various phases, 80% of which are biologics (Global Data). It is a formidable challenge to bring these drugs to market fast while keeping costs under control. All stakeholders in this industry have the inherent goal to make injectable drugs safe and effective.

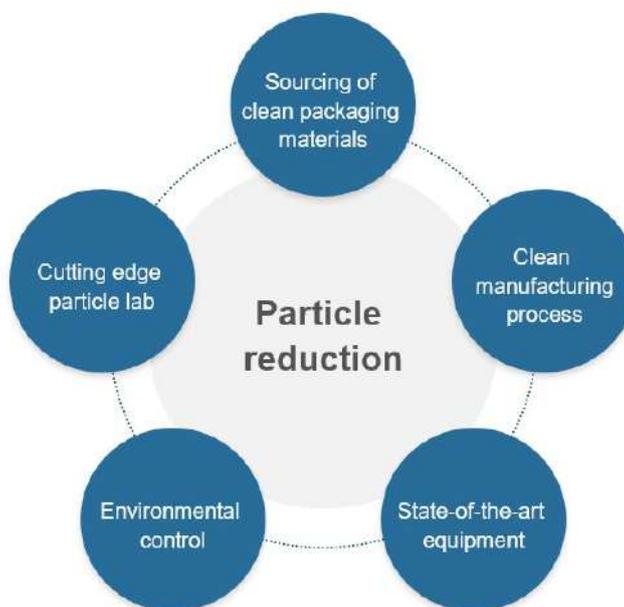


Figure 1: Five steps to particle control – a holistic approach

To address these challenges, the pharma industry is turning their focus to Ready-to-use (RTU) containers. This is manifested through a number of trends. Emerging biopharma companies have started to retain greater control of their assets by launching and filling an increasing number of drugs themselves. At the same time the share of drug filling operations being outsourced to C(D)MOs keep increasing, with larger C(D)MOs embracing smaller clinical trial fills and installing flexible filling equipment that is geared towards RTU containers⁽¹⁾. This strategy is also being implemented by big pharma, as batch sizes continue to dwindle and flexibility in fill-and-finish is key. However, caution is warranted when choosing RTU containers, as the secondary packaging for these presentations (tub, nest, header bags, and materials known under the brand name DuPont™ Tyvek®, which are hereinafter referred to as sealing or lid material) are an additional, potential, source of foreign contamination. While the nested presentation greatly reduces the risk of damage to the containers, contamination coming from the introduction of additional materials needs to be well understood and controlled. In order to do this, a layered, holistic approach (Figure 1) to contamination control is required. (see Figure1)

In this paper, we discuss one of the key RTU packaging components, the so-called “nest” (Figure 2). Nest designs may vary depending on the container type - vial, prefillable syringe or cartridge - but they have a common purpose. To keep the containers in place during storage, transportation and handling, to avoid glass-to-glass contact, and present the container precisely to the filling needle. The nest is a critical component, therefore a careful selection of the material, design, production, and control processes is needed to ensure the quality of the RTU containers.

Our discussion in this paper will focus on the material selection for the nest and how a systematic approach can help to improve the quality of RTU vials significantly. →

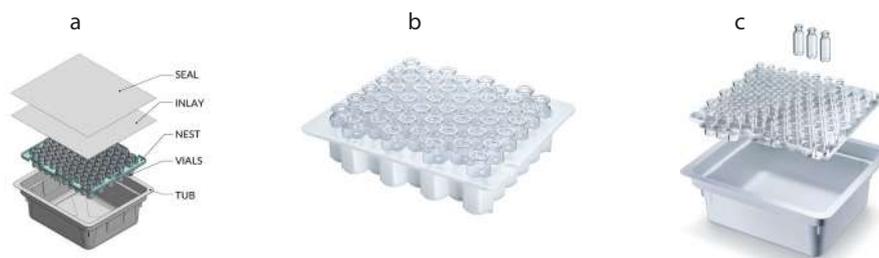


Figure 2: Illustration of a typical RTU vial packaging (a), cup nest for RTU vials (b), clip nest for RTU vials (c)

1. Quality of RTU vials

The final quality of RTU vials directly depends on the material selection and design of the primary and secondary packaging. A poorly designed nest can impact the quality of the vial in any of four ways:

- 1) physical damage to the vials themselves (breakage, checks, scratches)
- 2) increased levels of bioburden/endotoxin
- 3) internal and/or external particulate contamination (foreign contamination, vial marks)
- 4) inaccurate presentation of the vial to the feeling needle (pitch, angle, alignment, center).

With the ready-to-use option, new components are introduced such as the nest and sealing material, which are in direct contact with the vial during transportation, storage and handling. Packaging components must maintain product quality throughout sterilization, transportation, and filling process integration (Figure 3). While some machines allow the containers to remain nested for all fill-and-finish steps, customers often choose to remove (de-nest) the containers for certain process steps such as check-weighing at full line speed or application of the closure and place them back into the nest (re-nesting) as needed. The next abstract will explain why special attention should be given when removing the containers from their “safe” place inside the nest.

2. Problem statement

Friction on vial insertion/removal and vibration during transportation and handling resulting in mechanical abrasion and shed nest material must be considered as a potential source of particles in/on RTU vials. It is essential to reduce the friction between the glass and the nest.

Issues of abrasion of polymers leaving sub-visible particle aggregates (debris fields) on the glass have been documented with freshly washed glass vials after a single placement-removal cycle in a polypropylene nest. These defects are localized in the areas where the polymer material is in direct contact and moving relative to the glass surface (Figure 4.). The abraded particles were analyzed by SEM-EDS as primarily carbon and identified by FTIR-ATR as Polypropylene. This observation supports that a polypropylene nest can lead to mechanical abrasion and external, sub-visible particle aggregates resulting from the glass-nest interface.

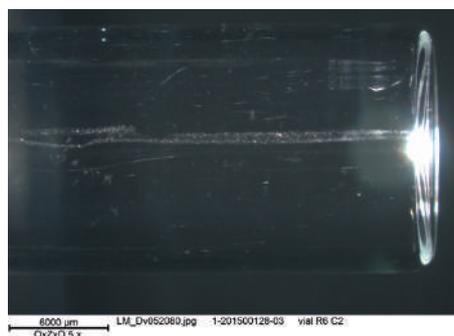


Figure 4: Photo of a polypropylene abrasion mark on a pre-cleaned glass vial

One option to reduce the risk of abraded particles, is to smoothen the glass surface. Tests on different glass surface treatments have been performed, like plasma and CO₂ cleaning, hydrophobic plasma coating, and acetylene treatment. These tests were performed with un-cleaned and cleaned vials^[2].

The surface in the test with lowest friction were vials with a hydrophobic outer surface coating (Figure 5). The examples in Figure 5 demonstrate that the investigation of surface friction reduction on the glass vial did not lead to significantly less visible abrasion of polypropylene or polypropylene artifacts on the glass. The conclusion of this investigation is that even the smoothest glass surface will result in mechanical abrasion of polypropylene and that polypropylene does not pose significant enough abrasion resistance for a direct polymer-glass contact.

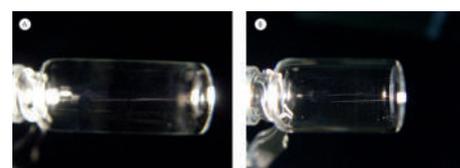


Figure 5: Photos of polypropylene abrasion marks, on (A) standard and (B) a hydrophobic-coated glass vial

Since the glass surface cannot be modified sufficiently to reduce mechanical abrasion, the nest material was examined in more detail to find a resin with the highest mechanical abrasion resistance, thereby

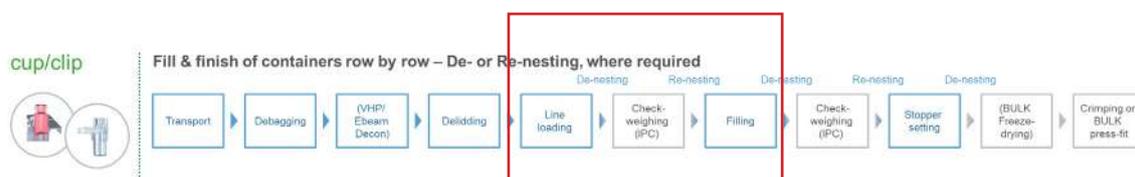


Figure 3: Process of filling RTU containers with optional de- and re-nesting.

reducing the potential for particles in RTU vial presentations.

For the study, fifteen different samples were evaluated in eight different polymer classes (Figure 6) and four low friction coatings on nests. All these materials were tested for coefficient of friction and also visually for abrasion to identify the material with lowest abrasion potential.

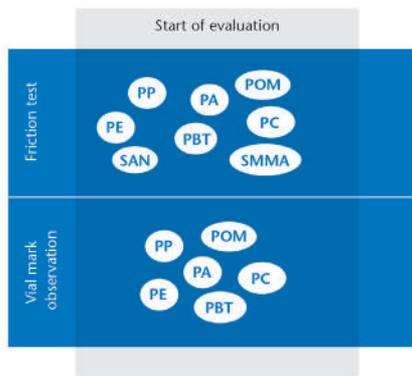


Figure 6. Selection of polymer classes for the tests conducted.

3. Experimental methods and materials

Samples

All samples are technical products. They were purchased directly from the polymer material supplier or provided by the mold manufacturer.

Visual inspection of glass vials

The vials were visually inspected for abrasion marks after setting them into and rejecting them from the nest. This investigation was done based on **EP 2.9.20** in an inspection chamber. For better visualization and documentation of the detected defects, additional light sources were used to get a better contrast in the photos.

Tribometer (Figure 7)

The friction coefficient experiments were conducted with a tribometer based on model testing systems "Ball / disc, disc rotates" based

on **ISO 7148-2**. The sample rotates under the friction partner (sapphire ball, packaging material). Depending on the friction value of the sample surface, a lateral force (friction force) arises which is measured.

The sliding friction coefficient μ_G results from:

$$\mu_G = \frac{F_R}{F_N}$$

μ_G = coefficient of sliding friction,
 F_R = frictional force
 F_N = normal force

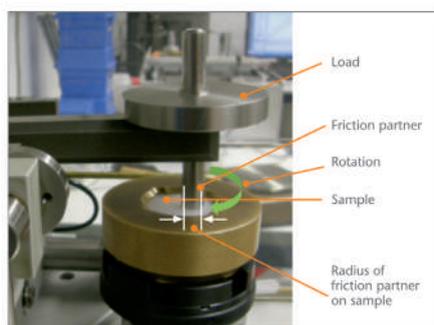


Figure 7: Experiment setup to test the friction coefficient

Two rotation lines, the inside curve (R4) and the outer curve (R6), were evaluated. The given results of the friction coefficient are the average values of both test results. Only the first rotation of each curve was used to calculate the friction coefficient, since the surface may have changed after that. The damage to the polymer surface was evaluated at the end of the test.

Classification of the damages on the polymer plates was done visually by comparing and ranking the material deformation under halogen light against each other. The damages were documented by light microscopy.

4. Results and discussion

In the first set of experiments, six polymer materials, which were available in the nest

design, were evaluated for abrasion marks on the glass surface after insertion and removal^[4] (Figure 8). The intensity of the vial marking is equated to the likeliness of polymer abrasion. The best performance with none to nearly no visible marks was polyoxymethylene (POM) and polyethylene (PE), followed by polybutylene terephthalate (PBT), polyamide (PA), polycarbonate (PC) and the worst performing nest material of all - polypropylene (PP) and coated PP-material.

For the following experiments additional polymer materials were added to the tests. Polymers, which were not available in nest design, needed a different type of investigation. Therefore, a tribometer was selected for broad material screening of several pharma industry approved polymers (USP class VI compliant).

The test set up provides results on friction coefficient to a sapphire ball to simulate glass - polymer interaction. An important output is the characterization of the polymer material after the test, as the observed damages on the polymer material indicates directly the abrasion resistance and hence the risk of particle formation^[3].

The observed friction coefficient and classification of visual damages of all tested samples are given in Table 1 and Table 2. POM, PA and SAN have the lowest friction coefficient values to the glass ball (Figure 9). Depending on the surface structure and the grade of the polymer, slight deviations between the polymer grades were measured^[3,5]. The highest observed friction values were found for test samples made out of PP and PC. While PE had a low friction coefficient, it showed significant visual damages on the polymer surface (Table 1). The investigation of the polymer surface on damages reveals that the POM, PA and SAN materials have the highest abrasion resistance of all materials tested.

→

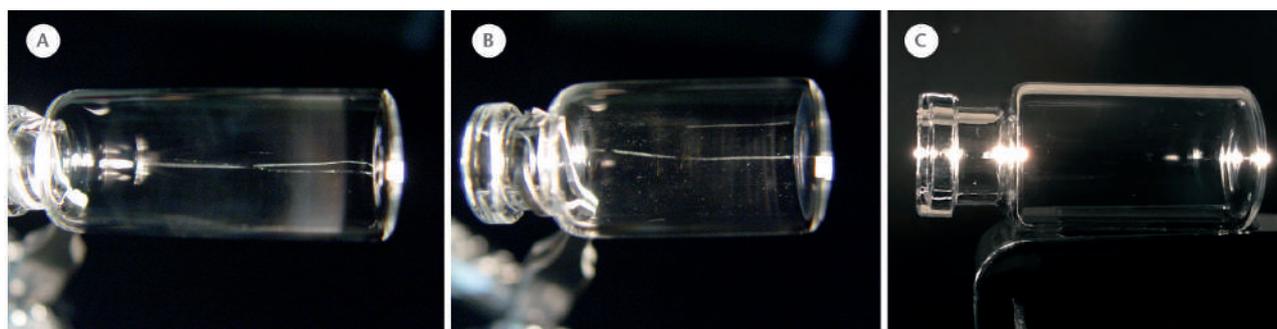


Figure 8: Comparison of abrasion marks of (A) polypropylene on an uncoated vial, (B) polypropylene on a vial with hydrophobic coating and (C) polyoxymethylene on an uncoated vial^[2,6]

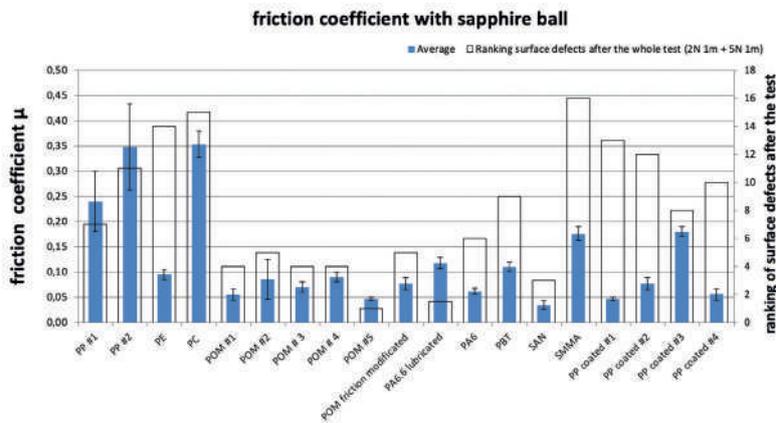


Figure 9: Summary of frictional coefficient between glass and polymer material and ranking of visible surface defects.

Table 1: Exemplary frictional coefficient diagrams and microscopic images of surface damage of the PP (for reference), POM and PA materials with sapphire ball [3, 5].

Polymer material	Friction coefficient diagram	Polymer surface (magnification 20x)
PP	friction coefficient with sapphire ball	Before test / After test
PE	friction coefficient with sapphire ball	Before test / After test
POM	friction coefficient with sapphire ball	Before test / After test
PA	friction coefficient with sapphire ball	Before test / After test

Table 2: Exemplary frictional coefficient diagrams and microscopic images of surface damage of the PP (for reference), POM and PA materials with tub plastic [3, 5].

Polymer material	Friction coefficient μ	Polymer surface (magnification 10x)
PP	0.36 \pm 0.01	friction coefficient with tub-plastic
POM	0.16 \pm 0.02	friction coefficient with tub-plastic
PA	0.28 \pm 0.02	friction coefficient with tub-plastic

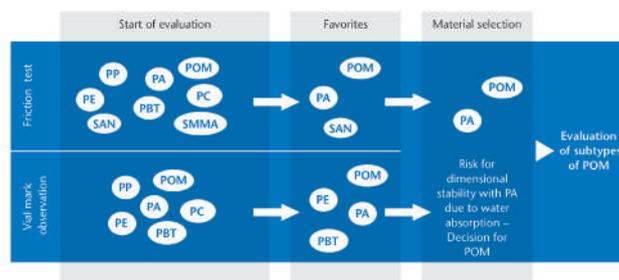


Fig.10: procedure for the selection of a low abrasion nest material

Conclusion

For the evaluation of the most appropriate nest material with a high abrasion resistance, a four-step process has been performed (Figure 10). To summarize, the material investigation identified three materials (POM, PA, SAN) with low coefficient of friction combined with high to very high mechanical abrasion resistance i.e. minimal surface damage. Four materials (POM, PE, PBT and PA) were determined to generate low to very low visible artifacts i.e. material transfer of polymer to glass. As a result, the most suitable materials found were POM and PA. As PA is a polymer prone to dimensional control issues in humid environments, POM has been determined to be the most appropriate material for a vial nest for pharmaceutical applications.

This result should come as no surprise to pharmaceutical manufacturers, as POM is now commonly used for surfaces that come in direct contact with the glass containers, such as guide rails, scrolls and star wheels. This material has been proven to reduce glass damage and vial marks on bulk filling lines. Thus, it only makes sense to use such premium material to manufacture nests for high quality glass containers that will eventually store live saving drugs.

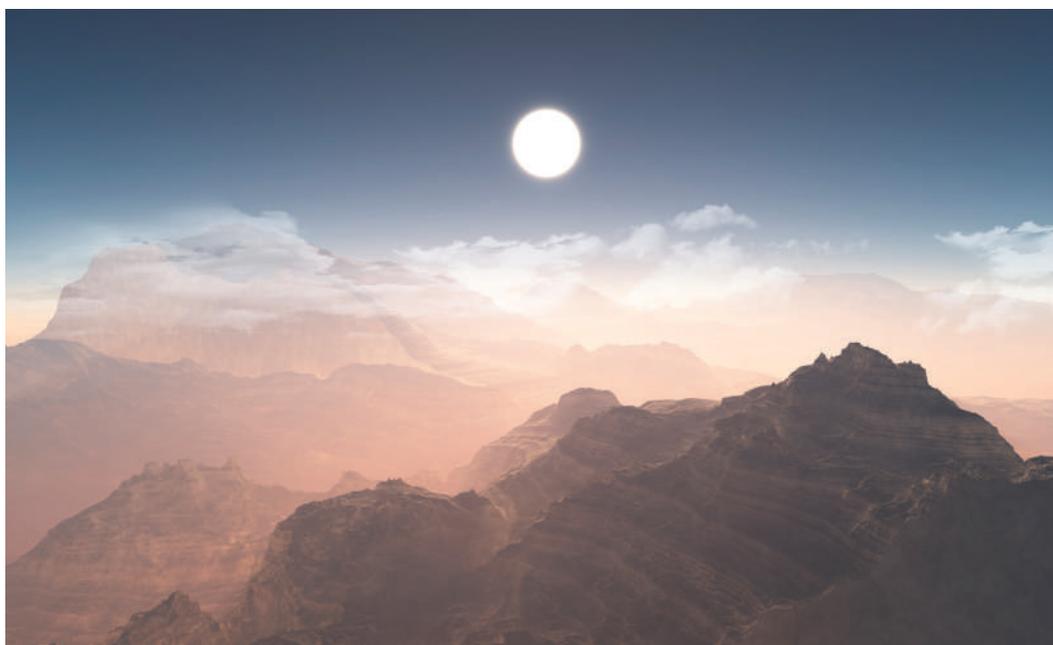
Références

- [1] https://www.contractpharma.com/issues/2021-11-01/view_columns/pharmaceutical-packaging-trends-252591
- [2] Test ID. No. 1-2015-00128, SCHOTT AG accredited laboratories, date of report release 18. June 2015
- [3] Test ID. No. 5-2015-00125, SCHOTT AG accredited laboratories, date of report release 03. June 2015
- [4] Test ID. No. 1-2015-00298, SCHOTT AG accredited laboratories, date of report release 18. June 2015
- [5] Test ID. No. 5-2015-00218, SCHOTT AG accredited laboratories, date of report release 17. August 2015
- [6] Test ID. No. 5-2019-00379, SCHOTT AG accredited laboratories, date of report release 23. April 2020

Êtes-vous prêts à WUSUTer ?

Par Dominique BENDHAOU
dominique@wakeupshakeupthrive.com

WUSUT est le diminutif en anglais de "Wake-Up" (**WU**), "S'éveiller", "Shake-Up" (**SU**), "Se bouger", "Thrive" (**T**), "s'épanouir". Nous éveillons les consciences, faisons bouger les idées reçues, pour que chacun puisse s'épanouir et faire de ses années après 50 ans les meilleures de sa vie. Tout un programme !



Nous partageons avec plaisir un extrait d'un des premiers chapitres de notre livre "WUSUT! Comment faire de votre vie après 50 ans la meilleure partie – Petits secrets suisses pour bien vieillir". (extrait du livre, traduit de l'anglais)

"Il existe une fontaine de jouvence : c'est votre esprit, vos talents, la créativité que vous apportez à votre vie et aux vies des personnes que vous aimez. Lorsque vous apprendrez à exploiter cette source, vous aurez vraiment vaincu l'âge." Sophia Loren

Vous ne voulez pas devenir ou être vieux. À ne pas confondre avec le fait de vieillir, ce que personne ne peut éviter. Ne pas devenir vieux, c'est se sentir jeune, énergique et plein de vie, plutôt que grincheux, usé et pas cool. "Wusuter", c'est de faire de votre vie, une vie qui a un sens, de la vivre pleinement. Et cela commence maintenant.

Notre livre est un éveil des consciences pour inspirer la génération des cinquantenaires et plus, pour aider à changer le paradigme du vieillissement moderne avant qu'il ne soit trop tard, à ébranler les mentalités et les attitudes pour accueillir les années à venir, et à offrir une vision, des outils, des conseils et suggestions pour s'épanouir pleinement, ceci dès maintenant.

Nous avons remarqué qu'aux alentours des 50 ans, il y a quelque chose qui démange. Beaucoup ont envie de faire les choses différemment : d'aller au-delà de leurs rêves, de retrouver ce qui fait d'eux des êtres uniques, d'apporter une différence et d'élever leur vie au niveau supérieur.

"WUSUT" est basé sur nos réussites personnelles après avoir eu 50 ans, notre longue expérience de vie, de travail et d'évolution, que cela soit en Suisse, où quand nous étions à l'étranger. Ce livre tout simple et pragmatique est le fruit de plus de 20 ans de recherches pour trouver les meilleures pratiques, tester nous-mêmes de nouvelles approches et les rendre accessibles à tous. Ceci afin de vous préparer aux nombreuses années de votre vie à venir, une vie pleine d'énergie et de sens.

Afin de prendre de la hauteur et faire de cette transition de vie unique un succès, il est nécessaire d'avoir une approche qui intègre de multiples dimensions du bien-être, car elles s'influencent mutuellement, avec subtilité. Pensez à votre retraite, par exemple. Votre situation financière peut-elle affecter votre santé ? et vice versa ? Votre état émotionnel pourrait-il changer la façon dont vous vous sentez physiquement ? Comme les engrenages d'un mécanisme de montre suisse. Il faut calibrer chaque pièce individuellement, afin qu'elles tournent harmonieusement ensemble. Comprendre, réviser et équilibrer judicieusement ce mécanisme est essentiel car lorsque l'une des pièces tourne, les autres bougent aussi.

Nous avons étudié le mécanisme humain en cinq engrenages importants : **physique, émotionnel, intellectuel, spirituel et financier**. Comment calibrer chacun d'entre eux, individuellement et comme un ensemble harmonieux, afin que vous puissiez prendre pleinement les rênes de votre vie, avec la précision d'une montre suisse.



Les montres suisses sont connues pour leur raffinement, leur précision et leur beauté éternelle. La Suisse, le pays de l'horlogerie, le secret bancaire et les Alpes enneigées, est régulièrement classée comme l'un des pays où l'on vit le mieux et dont l'espérance de vie est une des plus longues au monde. Tout cela, tout en consommant plus de chocolat que n'importe quelle autre nation ! Ceci n'est que le début de la Petite Touche Suisse que notre livre explore pour donner à votre vie un nouvel essor.



Le pouce levé - un symbole de notre préoccupation écologique pour le développement durable de notre planète - s'insère tout au long du livre pour développer plus encore votre conscience, votre compréhension et vos connaissances, car nous sommes convaincues que le développement durable n'est pas seulement essentiel pour la préservation de notre planète, mais aussi au cœur du vieillissement optimal.



La "Suissitude cool" - pour nous, être cool signifie accueillir notre individualité dans tout ce que nous poursuivons. Cela se voit dans ce que les autres voient de nous, comme dans nos sentiments les plus profonds. Des vêtements que nous choisissons à l'attitude que nous prenons. Être cool, c'est le résultat de la façon dont nous nous percevons. C'est être fier de qui nous sommes et ne pas s'excuser pour nos différences ou nos préférences. Peu importe le temps, être cool ne se démodera jamais. Nous pensons que c'est la meilleure façon de ne pas vieillir. Ce livre aidera les lecteurs à puiser dans leur cool attitude pour chaque dimension et peut-être, ne serait-ce qu'un peu, à développer un zeste de "Suissitude" et d'écologie en cours de route.

Parce que les solutions intemporelles nécessitent un changement durable, le Guide d'Épanouissement, à la fin du livre, est conçu pour vous mettre en mouvement et débiter votre voyage vers vos futures années, à votre rythme. C'est un coach personnel auquel vous pourrez vous référer à tout moment, n'importe où.

Chacune des cinq dimensions (physique, émotionnelle, intellectuelle, spirituelle et financière) comporte une section et un style dédiés au Guide d'Épanouissement. Les lecteurs découvriront notre sélection d'exercices, de listes, de tests, de conseils et de jeux conçus pour motiver et soutenir leur élan et leurs progrès.

"WUSUT" est un compagnon quotidien complet dans lequel puiser pour passer de savoir quoi faire, à réellement le faire. Que cela soit pour des conseils pratiques pour gagner du temps et des efforts, ou pour la perspicacité nécessaire à prendre des décisions éclairées concernant l'avenir. Il est temps de s'éveiller, de se mettre en mouvement et de s'épanouir pleinement !

Nous avons été inspirées par des personnes âgées célèbres telles que **Tina Turner**, rock star et actrice octogénaire d'origine américaine, qui a vécu heureuse en Suisse pendant plus de 20 ans ; **Irma Dütsch**, la première femme chef suisse à recevoir une étoile Michelin et qui a poursuivi sa carrière dans le monde entier jusqu'à plus de 80 ans ; et **Des Hun Wang**, le grand-père sexy, qui est passé du théâtre au mannequinat et a fait son premier défilé de mode à 79 ans. Ce ne sont là que quelques-uns des nombreux exemples, connus ou simplement inconnus, qui ont choisi d'être cool à tout âge. Maintenant, c'est à notre tour de VOUS inspirer. Avant que vous ne deveniez vieux...

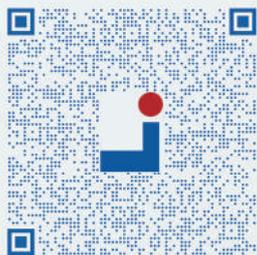


Pour plus d'infos : <https://www.wakeupshakeupthrive.com/>



Do you need to ensure container closure integrity of products needing ultracold storage and transport?

Laser-based headspace analysis is the only rapid non-destructive analytical technique for CCI testing that can measure temporary CCI failures in sterile pharmaceutical products due to ultra-cold storage or transport.



Scan the
QR code to
**DOWNLOAD
THE eBOOK.**

