

# La Vague

LE MAGAZINE DE LA PHARMA ET DES BIOTECHS

N° 76 | Janvier 2023  
Trimestriel

Deviations & CAPA  
Mindset Driving System.

Nouveau QMS ?  
Attention à ces points  
pour réussir !

Validation of the  
imaging Technology for  
a novel microbiological  
colony counter

Dormons tranquille  
jusqu'en 2100 ?



## CAPA & Déviations

# Sommaire

N°76 // Janvier 2023

<b>Édito</b>   Déviation, CAPA et eQMS. Les enjeux & les leçons tirés depuis la pandémie COVID-19 !.....	3
<b>Ils ont participé à ce numéro</b>   Nos contributeurs .....	4
<b>Billet d'humeur</b>   L'accident est possible, la négligence est interdite ! .....	5
<b>Actualités A3P</b>   Vos rendez-vous A3P en 2023 .....	6
<b>Réglementaire</b>   Toutes les évolutions .....	7
<b>Actualités A3P</b>   .....	11
<b>Ecoresponsable</b>   Dormons tranquille jusqu'en 2100 ? .....	13
<b>CAPA</b>   Deviations & CAPA Mindset Driving System. ....	17
<b>CAPA</b>   CAPA, déviations, événements Qualité .....	20
<b>CAPA</b>   CAPA & déviations .....	24
<b>QMS</b>   Nouveau QMS ? Attention à ces points pour réussir ! .....	28
<b>Contamination</b>   Validation of the imaging Technology for a novel microbiological colony counter .....	33
<b>Annex 1</b>   TB & révision de l'Annexe 1 : exigences et réponses opérationnelles pour les industriels .....	39
<b>Annex 1</b>   BPF, Annexe 1 et lyophilisation .....	49

## La Vague

Revue trimestrielle N° 76 - Janvier 2023  
Numéro offert aux adhérents de l'Association (valeur 10€)

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

• Rédactrice en chef  
Anne RIGOULOT

• Comité de lecture  
Frédéric BAR, Frédéric ESTASSY, Arnaud HUC, Hervé TASSERY, Lauriane ZUCHUAT

• Coordination & DA-conception  
Sophie TORGUE  
storgue@a3pservices.com

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

• Editeur  
A3P Association  
30, rue Pré Gaudry - 69007 Lyon

• Dépôt légal à parution  
N° d'ISSN : 1298-0471

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

Imprimé sur du papier issu de forêts durables.



## 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, utiliser l'application mobile, ...

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

Toutes les infos sur [www.a3p.org/adhesion/](http://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 Pierre ANDRE - Membre du Conseil d'Administration A3P

# Déviations, CAPA et eQMS Les enjeux & les leçons tirés depuis la pandémie COVID-19 !

Les Bonnes Pratiques de Fabrication ou BPF qui garantissent un haut niveau de qualité aux médicaments et donnent l'assurance de leur sécurité pour les utilisateurs et les consommateurs, imposent notamment une surveillance des produits et des procédés. Tout écart aux attendus, tout dysfonctionnement, sera déclaré comme une "déviations".

Les déviations feront l'objet d'investigations qui induiront la mise en place d'actions correctives ou actions préventives qui permettront d'éviter la réapparition des déviations. Ce principe d'action correctives et préventives dont l'objectif est de rendre plus fiables les produits et les procédés est couramment utilisé sous le vocable CAPA (Corrective Action & Preventive Action). En complément de ces principes, les BPF exigent une traçabilité des déviations et CAPA afférentes, assurant que les produits mis sur le marché sont passés au travers d'un processus qualité efficace. Ainsi, un produit ne pourra être libéré que si le processus dans lequel il est passé n'a pas subi de déviation ou que le cas échéant l'impact de cette déviation ait été évaluée, des CAPA aient été mises en œuvre et que la déviation ait été clôturée.

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

Le processus de gestion des déviations et leurs CAPAs associées fait partie intégrante d'un système qualité efficace. Ce processus, qui doit intégrer une analyse de risque, a pour but d'apprécier, dès la détection de la déviation, les conséquences potentielles sur le produit. La recherche systématique des causes doit s'appuyer sur des outils qualité spécifiques et une méthodologie d'investigation structurée. Cette structuration a pour objectif non seulement de simplifier et organiser la démarche de recherche de la cause racine et la mise en place de CAPAs efficaces, mais surtout de maîtriser le processus de gestion des déviations, et par conséquent maîtriser le risque qualité.

Le moteur principal du Lean Management, c'est la résolution des problèmes que l'on va judicieusement nommer "opportunités d'amélioration". Et le carburant que l'on utilise ce sont donc les problèmes/déviations. Rien d'étonnant alors que de nombreuses techniques du Lean visent à faciliter l'identification de problèmes et la discussion autour des problèmes.

Donc, si le processus de gestion des déviations et leurs CAPAs associées est correctement piloté, il permet de mettre en lumière des zones de défaillances et de les traiter avant d'avoir des récurrences ou des conséquences plus importantes, ce qui peut réduire les coûts de non-qualité et permettra l'amélioration continue des processus qui est la clé d'un système performant. Mais un traitement des déviations efficace requiert aussi du temps et de l'investissement et c'est bien là tout l'enjeu et nous amène à la question de l'adoption d'un eQMS... Nous assisterons à une hausse de l'adoption des systèmes électroniques de gestion de la qualité (electronic quality management systems ou eQMS en anglais), ainsi qu'à un certain changement de paradigme. Auparavant, beaucoup d'entreprises des sciences de la vie préféraient s'en tenir à des systèmes papier et adopter une attitude attentiste à l'égard de l'adoption d'un système électronique, mais aujourd'hui, de plus en plus de professionnels de la gestion de la qualité souhaitent être opérationnels plus rapidement.

Cette tendance est en partie due aux nouvelles conditions de marché créées par la pandémie de COVID-19. Nous avons remarqué que les entreprises dotées d'outils numériques s'adaptent plus facilement aux événements imprévus, et qu'un eQMS permet d'être suffisamment flexible pour réagir aux changements avec un minimum d'interruptions d'activité.

Cette hausse de l'adoption de systèmes électroniques peut également être attribuée à la Food and Drug Administration (FDA). L'organisme américain a en effet signalé vouloir passer au format numérique pour la soumission des données de sécurité relatives aux essais cliniques des médicaments expérimentaux. Ainsi, comme les organismes de réglementation se tournent vers la technologie pour améliorer leur efficacité, les secteurs réglementés n'ont d'autre choix que de suivre le mouvement. Si les eQMS sont aujourd'hui un simple outil pratique, ils deviendront un élément essentiel de la mise en conformité dans un avenir proche.

La période que nous avons vécu a été sans précédent et à poser des défis, mais fait naître aussi une foule d'opportunités d'améliorations. Les entreprises qui saisissent les occasions et agissent dès maintenant afin d'adapter leur système de management de la qualité peuvent se réinventer et bien se préparer à ce qui est notre nouvelle normalité !

Merci à nos Contributeurs

## Ils ont participé à ce numéro



**Frédéric BAR**  
Membre du comité de lecture



**Didier MEYER**  
Membre du comité de lecture

Rédacteurs de "Dormons tranquille jusqu'en 2100 !"



**Jean-François BIRON**  
AEXIQUAL



**José SANCHEZ**  
INGESITEC

Rédacteurs de "CAPA & déviations"

Jean-François BIRON est le président fondateur de la société AEXIQUAL. Il accompagne les fabricants de produits de santé dans la mise en conformité des systèmes qualité (en conformité avec les exigences européennes, US, etc...) depuis près de 30 ans, principalement les établissements pharmaceutiques, les fabricants de principes actifs et les fabricants de dispositifs médicaux. Il gère des projets multicompetences qui nécessitent notamment la mise en conformité des systèmes d'information et des procédés de fabrication. Fort de son expertise dans le domaine de la stérilisation, Jean-François BIRON intervient également en expertise technique et réglementaire sur tout type de procédé de stérilisation, qu'il s'agisse de procédés conventionnels comme la vapeur, l'oxyde d'éthylène ou l'irradiation, ou de procédés novateurs comme le CO2 super-critique ou les Hautes Pressions Hydrostatiques.

José SANCHEZ est le président fondateur de la société INGESITEC, spécialisée dans l'ingénierie de la validation des procédés et essentiellement les procédés informatisés, tout comme la maîtrise de l'intégrité des données décisionnelles et libérateurs dans l'industrie pharmaceutique et les dispositifs médicaux. Fort de son expérience en automatisation et informatique industrielle en milieu pharmaceutique, sur le territoire Nord-Américain sur des procédés de remplissage et conditionnement aseptique, il aide les industriels à optimiser leurs procédés tout en respectant la réglementation



**Philippe CHARBON**  
APSAALYS

Rédacteur de "CAPA, déviations, événements Qualité"

Fondateur et directeur de la société Apsalys, société qui répond aux besoins de compliances des entreprises du médicament et du dispositif médical avec une forte expertise sur les systèmes d'information, et les systèmes de management de la Qualité. Ancien responsable Qualité SI, correspondant FDA et directeur des Systèmes d'information dans plusieurs entreprises du médicament ou des Sciences de la vie. Apsalys est aussi distributeur et intégrateur de la solution MasterControl l'eQMS bien connu qui est utilisé par la FDA pour ses propres besoins, et accompagne ses clients pour leur mise en place. Cela n'est possible qu'avec une forte expertise sur les systèmes QMS et sur la gestion de la qualité au sein de l'organisation.



**David L. JONES**  
RAPIDMICROBIOSYSTEMS

Rédacteur de "Validation of Validation of the Imaging Technology for a novel microbiological colony counter"



**Gregory DESGRANDCHAMPS**  
VETOQUINOL

Rédacteurs de "Nouveau QMS ? Attention à ces points pour réussir"

Responsable des systèmes Qualité informatisés chez Vetoquinol et formateur, Gregory pilote de nombreux projets d'implémentation de système Qualité (GTB/GTC, Validation, QMS, LIMS...) avec comme fil conducteur de délivrer aux utilisateurs des solutions pragmatiques, harmonisées et efficace pour garantir conformité et performance pour l'entreprise. Le projet d'implémentation d'un QMS unique pour 25 sites a été une formidable opportunité de transformation qu'il a réussi à gérer en harmonisant les processus et en évitant les tentations.



**Paul-Adrien MATHON**  
ACADEMIE DE LA QUALITE

Depuis 9 ans, Paul-Adrien, Pharmacien Industriel, a occupé des postes proches du terrain en qualité comme en production, dans différents pays et travaille aujourd'hui comme consultant. Cette diversité lui a permis de constater le manque d'efficacité, la récurrence et la similarité des problèmes dans les sites. Il déploie aujourd'hui des approches innovantes pour éliminer ces problématiques et ainsi donner plus de temps aux équipes Qualité pour faire ce qui compte vraiment : accompagner le terrain et faire de l'amélioration continue.

Gregory & Paul-Adrien ont décidé d'écrire cet article après avoir constaté dans de nombreuses entreprises les difficultés des personnes à challenger les décisions prises pour l'implémentation d'un nouveau QMS. Ces difficultés entraînant l'implémentation de QMS inadaptés et compliqués à utiliser. Ils ont construit cet article grâce à leurs expériences combinées de déploiement et d'utilisations de QMS.



**Marc BESSON**  
AXYS NETWORK

Rédacteur de "TB & révision de l'Annexe & : exigences et réponses opérationnelles pour les industriels"

Pharmacien, Marc a travaillé 30 ans dans l'industrie pharmaceutique (25 ans chez SANOFI) où il a occupé différents postes dont la Direction Qualité pendant plusieurs années sur des sites de production mondiaux de médicaments injectables sous isolateurs. Il a également participé au niveau des Opérations Qualité Corporate à des projets de développement de nouvelles unités de production stérile. Il collabore au sein de l'A3P à différents groupes de travail dont le GIC consacré à la nouvelle version de l'Annexe 1.



**Sandrine FAVRE**  
OCTAPHARMA



**Dominique SIERAKOWSKI**  
DS COMPLIANCE

Rédacteurs de "BPF, Annexe 1 et Lyophilisation"

## Billet d'Humeur

Par Hervé TASSERY, membre du CA et comité de lecture

# L'accident est possible, la négligence est interdite !



Les BPF elles-mêmes en conviennent, tout prévoir est impossible.

En conséquence, et malgré toutes les précautions prises sur les "5M" pendant les opérations, les analyses de risque préalables, les validations, ... sur des procédés aussi complexes que ceux utilisés en fabrication ou en contrôles dans l'industrie pharmaceutique, il peut (il va) toujours arriver quelque chose qui n'était pas prévu, c'est ce qu'on pourrait appeler un accident...

En revanche, une fois que l'accident s'est produit et que l'on sait donc que c'est possible, ne rien faire, au risque que cela se reproduise, sera considéré comme de la négligence au regard des attentes des BPF et donc des inspecteurs.

A chaque fois qu'un accident (une anomalie, une déviation, un écart, une non-conformité... appelez-ça comme vous voulez) s'est produit, il va falloir mettre en route le processus de traitement des déviations et envisager la mise en place de CAPA efficaces pour éviter la récurrence de ce nouveau problème identifié. L'expérience montre que ce n'est pas toujours le cas, et l'absence de traitement des déviations est une des causes principales d'injonctions de la part des inspections ANSM, FDA, ...

Quand un problème survient, il faut donc "le traiter" pour éviter qu'il ne se reproduise. On va devoir l'analyser en détail et souvent à plusieurs. Les outils e-QMS vont nous permettre d'améliorer l'efficacité et la rapidité de ce traitement. Au cours du processus de traitement des problèmes, on va rechercher l'origine du problème rencontré, les fameuses "root causes". Et là, j'attire votre attention sur une des causes qui sera souvent considérée, en particulier par les inspecteurs / auditeurs comme une "solution de facilité" : l'erreur humaine !

Trop facile d'identifier la cause de la déviation comme d'origine humaine et de "solutionner le problème" simplement en rappelant aux exécutants l'existence d'une consigne ou d'une procédure ("Fait attention la prochaine fois !", "Applique la procédure !"), ce qui prend 5 minutes de formation. Alors que la réalité montre parfois qu'il est impossible de respecter les règles, parce que les locaux, le matériel, l'environnement de travail, les procédures (enfin bref, un des autres M des 5M) ne permettent pas de le faire. Qu'il faudrait, en vérité, pour éviter la récurrence du problème, agrandir le local, modifier ou remplacer l'équipement, réécrire les procédures... Que cela prendrait beaucoup plus que 5 minutes, des investissements, une remise en question des pratiques...

L'erreur humaine existe, mais rappelons ce que les BPF disent elles-mêmes : "Lorsqu'une erreur humaine est suspectée ou identifiée comme étant la cause du défaut qualité, cela doit être formellement justifié et une attention particulière doit permettre de s'assurer que des erreurs ou problèmes lié(e)s au procédé, aux procédures et aux systèmes mis en place n'ont pas été oubliés". N'oublions pas les autres causes que l'erreur humaine, même si elles sont souvent moins faciles à traiter. Quoi qu'il en soit, nous sommes dans une démarche d'assurance qualité, et comme son nom l'indique, une démarche, ça permet de bouger, d'évoluer, d'améliorer la maîtrise des opérations effectuées.

Jamais nous ne pourrons dire : "Ça y est, j'ai mis en place toutes les précautions possibles ! Il ne peut plus rien m'arriver...". C'est le charme de notre métier et l'avenir de la fonction qualité de nos entreprises !

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

# VOS RENDEZ-VOUS EN 2023



PROGRAMMES & INSCRIPTION

[www.a3p.org](http://www.a3p.org)

Rejoignez la  
communauté A3P  
[LinkedIn](#)

A3P Services - Sous réserve de modifications

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
	<b>Chapitre général révisé sur les fermetures en caoutchouc publié dans le Supplément 11.1 de la Ph. Eur.</b>		
EDQM	L'EDQM a publié son chapitre général révisé Fermetures en caoutchouc pour récipients destinés aux préparations parentérales aqueuses aux poudres et aux poudres cryodesséchées (3.2.9) dans le Supplément 11.1 de la Pharmacopée Européenne (Ph. Eur.), pour une mise en application fixée au 1er avril 2023. Ce chapitre général est d'application obligatoire pour les préparations parentérales aqueuses car il y est fait référence dans la monographie générale Préparations pharmaceutiques (2619) et dans la monographie de forme pharmaceutique Préparations parentérales (0520), toutes deux juridiquement contraignantes.	Final	19/12/2022
	<b>Publication de Pharmeduropa 34.4</b>		
EDQM	Tous les nouveaux textes et les textes révisés pour des raisons techniques sont publiés dans Pharmeduropa pour enquête publique. La date limite de réception des commentaires pour Pharmeduropa 34.4 est le 31 décembre 2022. Parmi les 34 projets de textes publiés, on trouve notamment le chapitre général 2.6.27. Contrôle microbiologique des produits cellulaires ou 5.33. Plans d'expériences	Draft	11/10/2022
	<b>&lt;232&gt; Elemental Impurities - Limits</b>		
USP	Cette proposition est basée sur la version officielle du chapitre au 1er décembre 2020. Le chapitre est en cours de révision pour s'aligner sur l'ICH Q3D (R2). La révision est proposée pour ajouter les expositions quotidiennes autorisées (PDE) pour les voies cutanée et transcutanée. De plus, des révisions aux PDE pour le nickel (inhalation), l'or (oral, parentéral, inhalation) et l'argent (parentéral) ont été apportées pour corriger les erreurs de calcul.	Draft	01/11/2022

### Inspection - Inspection

Origine	Titre	Type	Date
	<b>Circumstances that Constitute Delaying, Denying, Limiting, or Refusing a Drug or Device Inspection</b>		
FDA	Projet de directives pour préciser que, comme c'est le cas avec un médicament, un dispositif médical est également considéré comme falsifié si le fabricant refuse une inspection de la FDA. Ce projet de directives décrit, pour les médicaments comme pour les dispositifs médicaux, les types de comportements (actions, inactions et circonstances) que la FDA considère comme constituant un retard, un refus ou une limitation de l'inspection, ou un refus d'autorisation d'entrée ou d'inspection.	Draft	15/12/2022

## Réglementaire

## Dispositifs Médicaux - Produits Combinés

Origine	Titre	Type	Date
EC	<b>MDCG 2022-17 - Position Paper on 'Hybrid Audits'</b> Ce document expose la position du groupe de coordination des dispositifs médicaux (MDCG) sur l'utilisation possible d'audits hybrides par les organismes notifiés. Un « audit hybride » doit être compris comme un audit dans les locaux du fabricant (ou de son fournisseur ou sous-traitant), avec au moins un auditeur présent dans les locaux et d'autres membres de l'équipe d'audit participant à distance.	Position paper	06/12/2022
TGA	<b>Boundary and combination products - medicines, medical devices, and biologicals</b> Ces lignes directrices visent à aider les promoteurs et les fabricants à déterminer le statut des produits thérapeutiques qui peuvent ne pas correspondre clairement aux définitions existantes des médicaments, des produits biologiques ou des dispositifs médicaux.	Draft	08/10/2022

## Développement - Development

Origine	Titre	Type	Date
FDA	<b>Statistical Approaches to Establishing Bioequivalence</b> Exigences relatives à la soumission de données de biodisponibilité (bioavailability - BA) et de bioéquivalence (BE) dans les nouveaux médicaments expérimentaux (IND), les demandes de nouveaux médicaments (NDA), les demandes abrégées de nouveaux médicaments (ANDA) et les suppléments. Les définitions de BA et BE ; et les types d'études in vitro et in vivo qui sont appropriées pour mesurer la biodisponibilité et établir la bioéquivalence sont définies dans le 21CFR320. Ces lignes directrices fournissent des recommandations sur la façon de respecter les dispositions du part 320 pour tous les produits pharmaceutiques.	Draft	02/12/2022
FDA	<b>Comparability Protocols for Postapproval Changes to the Chemistry, Manufacturing, and Controls Information in an NDA, ANDA, or BLA</b> Ce guide est destiné à aider les demandeurs et titulaires de NDA, ANDA et BLA à mettre en œuvre un changement post-approbation CMC par le biais de l'utilisation d'un protocole de comparabilité (CP). Un CP est un plan complet et prospectif pour évaluer l'effet d'une ou plusieurs modifications proposées au CMC après approbation sur l'identité, le dosage, la qualité, la pureté et l'activité d'un médicament, y compris un produit biologique, tel que ces facteurs peuvent être liés à l'innocuité ou à l'efficacité du produit (c.-à-d. la qualité du produit)	Final	13/10/2022
ICH	<b>Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin Q5A(R2)</b> Le projet de directive ICH Q5A(R2) sur l'évaluation de la sécurité virale des produits biotechnologiques a atteint l'étape 2 du processus ICH. La révision R2 conserve les principes clés de la ligne directrice originale et fournit des recommandations supplémentaires sur les approches établies et complémentaires pour contrôler la contamination virale potentielle des produits biotechnologiques. Une présentation informative de l'étape 2 a été élaborée par le Q5A(R2) EWG pour résumer le contenu du projet de ligne directrice.	Draft	11/10/2022

## Réglementaire

## Fabrication – Manufacturing

Origine	Titre	Type	Date
ICH	<b>Continuous Manufacturing of Drug Substances and Drug Products – Q13</b> Passage en step 4 du guideline ICH Q13 Continuous Manufacturing. Cette ligne directrice décrit les considérations scientifiques et réglementaires pour le développement, la mise en œuvre, l'exploitation et la gestion du cycle de vie de la fabrication continue (CM).	Final	18/11/2022
PIC/S	<b>Concept Paper on the revision of Annex 11 of the guidelines on Good Manufacturing Practice for medicinal products - Computerised Systems</b> Ce document conceptuel répond à la nécessité de mettre à jour l'annexe 11 (Systèmes informatisés) du guide des bonnes pratiques de fabrication européennes. La version actuelle a été publiée en 2011 et ne donne pas suffisamment d'orientations dans un certain nombre de domaines pour lesquels la technologie a évolué. Si possible, le document révisé comprendra des lignes directrices pour l'acceptation des algorithmes d'IA/ML utilisés dans les applications BPF critiques. Le planning prévoit une mise en consultation d'un draft en décembre 2024.	Concept paper	18/11/2022

## Conditionnement/Distribution - Packaging/Distribution

Origine	Titre	Type	Date
EC	<b>Staff Working Document on Vulnerabilities of the global supply chains of medicines – Structured Dialogue on the security of medicines supply</b> Ce document a pour objet de : -présenter les principales conclusions de l'analyse de la sécurité d'approvisionnement (section I) -cartographier les actions visant à améliorer la sécurité de l'approvisionnement et la disponibilité des médicaments essentiels, des API et des matières premières (section II)	Draft	17/10/2022

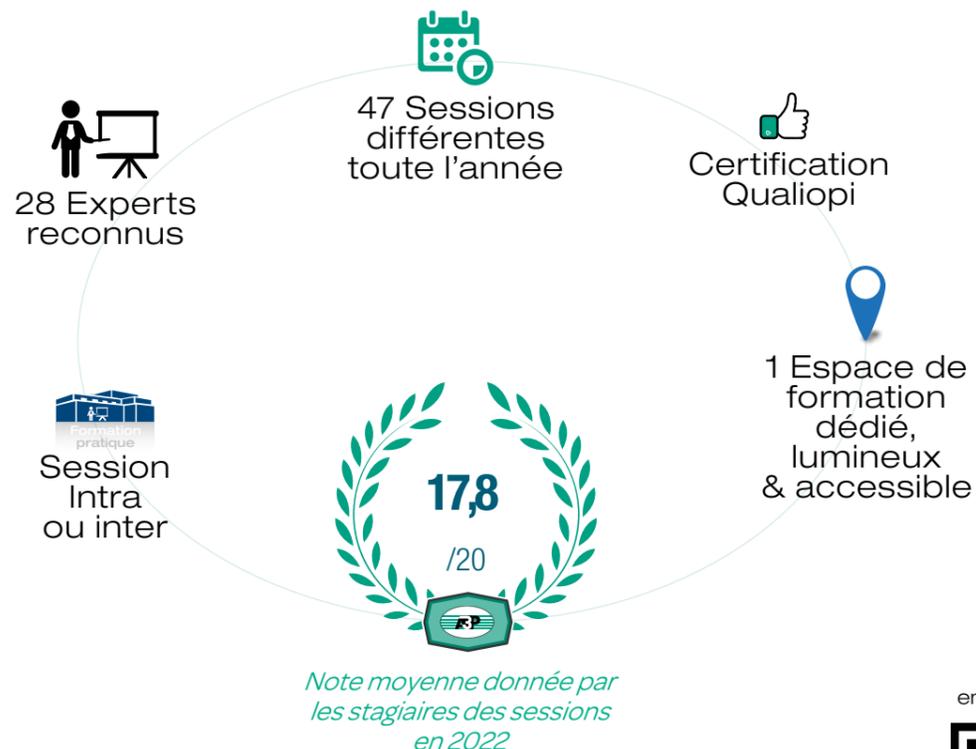
## Système Qualité - Quality

Origine	Titre	Type	Date
EMA	<b>New Quality Innovation Expert Group (QIG) supports medicine innovation</b> L'EMA a créé un groupe d'experts en innovation de la qualité (QIG) pour soutenir des approches innovantes pour le développement, la fabrication et le contrôle de la qualité des médicaments au profit des patients dans l'Union européenne. Celles-ci incluent, mais sans s'y limiter, les nouvelles technologies, la numérisation, les nouveaux matériaux et les nouveaux dispositifs. Le rôle du QIG est de veiller à ce que le réseau européen de réglementation des médicaments suive le rythme de l'innovation, identifie et comble les lacunes du cadre réglementaire.	Plan	5/08/2022



## 5 domaines spécifiques au "Propre et Stérile"

- Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF)
- Maîtrise de la contamination
- Systèmes informatisés
- Qualification
- Process



Toutes les infos en flashant ce code



A3P Services / Sous réserve de modification.



Actualité

# A3P Transformation Digitale



**EBR**  
Objets connectés  
Robots / Cobots  
Blockchain / IA  
CSA / CSV

**La transformation numérique est en route...** Nos industries réglementées mettent en œuvre de façon progressive et raisonnée des technologies toujours plus sophistiquées en matière de production, de contrôle de la qualité et de distribution des médicaments : EBR, Objets connectés, Robots/Cobots, Edge et Cloud computing, Intelligence artificielle, CSA, CSV ...

**Quelles sont les motivations, les difficultés et les retours de mise en œuvre de ces technologies ? Comment la réglementation favorise-t-elle leur adoption ? Comment les valider ?**

Durant 13 conférences, A3P vous propose de découvrir des cas de mise en œuvre et des retours d'expériences uniques et concrets.

## Conférences, Exposition

### Aperçu du programme ...

Digitalisation et réglementation : la quadrature du cercle?	<b>Jean-Louis JOUVE</b> COETIC
Software sensors : from development to GMP	<b>Thibault HELLEPUTTE</b> DNANALYTICS
Intégration de la Validation SI dans le développement Agile d'un produit GXP	<b>Pascale MOSNIER &amp; Philippe LENGLET</b> LABORATOIRE SERVIER
Sample tracking in RFID - Make your process faster and safer for your employees and your company with RFID	<b>Antony HIRTZLIN</b> UCB FARCHIM SA & <b>Frédéric ALIMI</b> SOLID SOLUTIONS EN ID
Implémentation d'un dossier digitalisé « paper on glass » pilote et de sa revue par exception	<b>Adrien SIMARD</b> OCTAPHARMA
Le rôle d'une DSI dans la transformation digitale	<b>Frédéric RIOU</b> BIOGARAN
Amélioration de l'intégrité des données et de l'enregistrement en temps réel dans les opérations de contrôle qualité pharmaceutiques	<b>Mike COLLODORO</b> PDC LINE PHARMA & <b>Claude DEDRY</b> SALAMANDER U
Retour d'expérience sur la digitalisation du contrôle de volume de remplissage avec le système Qualicheck	<b>Didier FERBU</b> CENEXI & <b>Enzo GIOVINAZZO</b> RT2I

... Voir l'intégralité du programme sur [www.a3p.org](http://www.a3p.org)

Programme & inscription  
[www.a3p.org](http://www.a3p.org)



Actualité

# A3P Technologie Barrière



**Technologie Barrière**

Tours // France  
June, 14 & 15 2023

Conferences  
Workshops Partners  
Exhibition

Programme & inscription  
[www.a3p.org](http://www.a3p.org)



JCE BIOTECHNOLOGY

**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 platinum 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](mailto:contact@jcebiotechnology.com)

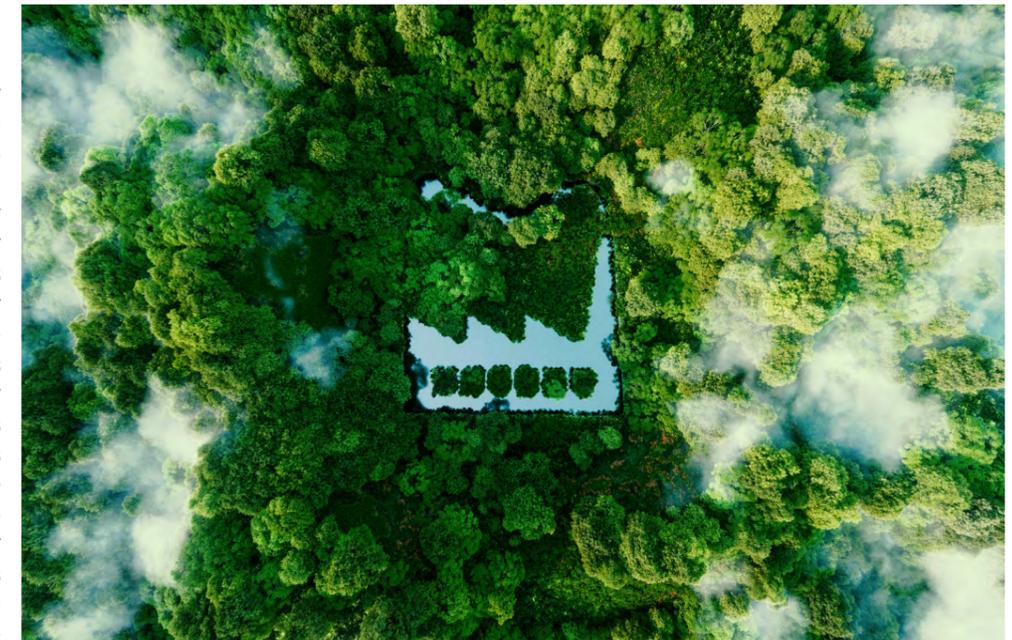


# Dormons tranquille jusqu'en 2100 ?

Par Frédéric BAR - Steris & Didier MEYER - DM Compliance

[frederic\\_bar@steris.com](mailto:frederic_bar@steris.com) & [dgastonmeyer@gmail.com](mailto:dgastonmeyer@gmail.com)

L'inspiration était grande, après la parution de l'article de Jean-Marc Jancovici dans un précédent numéro, de vous fournir un éclairage de ses propos et de les ramener plus proche de notre quotidien de producteurs pharmaceutiques et surtout de fournir des éléments plus tangibles à travers des chiffres de notre secteur. Cet article nous aidera à continuer la sensibilisation de nos lecteurs à l'importance du développement durable dans les approches de développement de nos usines.



Nous prenons le parti de dire que vous avez tous compris qu'il faudra trouver une voie qui consomme moins de ressources tout en assurant les précieux approvisionnements de médicament dans le monde. Il est possible que le rationnement aille jusqu'à des modèles de décroissance. Mais alors comment vendre l'idée dans nos structures dirigeantes ? Cela ne fonctionnera que si cela part de la base. **Pour établir cet élan de la base, voici quelques éléments de réflexion.**

## 1. L'énergie

Comment diminuer la consommation énergétique des usines ? C'est le premier cheval de bataille et celui qui résume tout ce que nous devons faire. C'est probablement là où nos esprits, pour la plupart de formation scientifique, vont nous aider à agir. Tiens, j'en profite pour vous donner un exemple récent pour des usines de production de médicaments aux Etats Unis. **Les responsables "Facilities" ont découvert, dans une région bien exposée au soleil, qu'en peignant les toits en blanc, l'économie d'énergie pour climatiser était substantielle.** Quand on voit le nombre de salles propres dans nos usines, n'y aurait-il pas des pistes de réflexion possibles autour de la climatisation ?

La rationalisation de l'utilisation de l'énergie est particulièrement intéressante d'un point de vue commercial, car elle contribue à réduire les coûts d'exploitation. Les politiques énergétiques globales dans le secteur pharmaceutique tendent à combiner l'utilisation de sources d'énergie renouvelables avec l'autoproduction et la réduction des besoins énergétiques dans le processus de fabrication. Le processus de fabrication pharmaceutique est énergivore, car l'énergie est nécessaire pour la plupart des processus, du chauffage et du refroidissement à l'humidification et au séchage de l'air. Pour réduire considérablement la consommation d'énergie, les fabricants doivent adopter

une vision globale de leurs opérations, en évaluant la consommation d'énergie des systèmes de chauffage, de ventilation et de climatisation qui représentent généralement 65 % de l'utilisation globale ainsi que des équipements tels que pompes à vide, régulateurs de pression et systèmes de pulvérisation.

L'introduction d'outils numériques et de l'intelligence artificielle (IA) peut conduire à des économies encore plus importantes, en permettant par exemple une surveillance constante des conditions de fabrication, afin de réguler la température ou la ventilation. En tirant parti des données générées par l'IA, les fabricants peuvent continuellement améliorer la gestion de l'énergie dans leurs installations.

## 2. L'eau

La pharma est un grand consommateur d'eau ; au-delà du nettoyage qui peut toujours être optimisé, l'eau peut être utilisée comme excipient, pour la reconstitution des produits, ou lors de la synthèse. 50% des entreprises pharmaceutiques ont déjà fixé des objectifs durs dans cette catégorie.

Les entreprises trouvent des solutions pour **réduire leur consommation**, mais aussi pour **assainir et re-traiter l'eau**. Par exemple, étant donné que les usines de fabrication utilisent différentes qualités d'eau, l'eau purifiée peut être récupérée et ré-utilisée à d'autres fins, où une qualité moindre est acceptable.

Pour donner un exemple pratique, l'eau purifiée utilisée pour le rinçage final de l'équipement peut être utilisée pour un pré-rinçage ailleurs. Une société internationale de génériques vise à atteindre 100% de "neutralité" de l'eau d'ici 2025, ce qui signifie que la quantité d'eau "récoltée" sera égale à la consommation d'eau douce. Plusieurs stratégies peuvent être utilisées pour atteindre la neutralité.

Tout d'abord, les principes de "réduire, réutiliser et recycler" peuvent être mis en œuvre dans l'usine pour minimiser la consommation d'eau - comme dans l'exemple décrit ci-dessus.

Deuxièmement, **l'eau de pluie peut être captée** et ré-utilisée pour minimiser davantage l'utilisation externe de l'eau. Troisièmement, les entreprises peuvent compenser leur consommation d'eau douce en **investissant dans des projets de gestion durable de l'eau** en dehors de leurs propres installations.



## 3. Les déchets

Là aussi, nous avons bien des interrogations. En effet, la médecine personnalisée qui progresse à grand pas passera certainement par une consommation importante de plastique (d'origine fossile). Est-ce que les objectifs de la médecine ne vont pas à l'encontre de cette réduction des déchets surtout si ces plastiques ne sont pas recyclables ?

Alors que 28 % des entreprises pharmaceutiques se sont fixées des objectifs de réduction d'au moins un quart de leurs émissions de déchets, leurs approches peuvent différer.

Certaines entreprises essaient d'éviter l'enfouissement et d'autres optent pour une stratégie zéro déchet. **Il existe une incitation commerciale à réduire les déchets**. Au Royaume-Uni, on estime que les entreprises consacrent généralement 4 à 5 % de leur chiffre d'affaires aux déchets - non seulement en raison de leur élimination, mais également en raison d'une utilisation inefficace des matières premières.

Les stratégies de lutte contre le gaspillage déjà éprouvées dans d'autres domaines peuvent être implémentées. Elles permettent d'éliminer l'utilisation inutile d'énergie et d'eau, ou du traitement des déchets.

Dans l'industrie pharmaceutique, cela pourrait inclure la meilleure **gestion des médicaments** qui ne sont pas utilisés avant les dates de péremption en raison d'une surproduction. Ou encore de faire attention à l'utilisation et à **l'élimination des solvants**. Les solvants représentent une part importante des déchets de l'industrie chimique et les entreprises n'en font peut-être pas assez pour améliorer l'efficacité de leur élimination, malgré les économies potentielles. D'autres mesures pour éliminer les déchets de manière durable tout en réduisant les coûts comprennent la **séparation des solides pharmaceutiques des emballages**, afin que les matériaux non dangereux puissent être recyclés en déchets généraux voire même être valorisés.

## 4. Les émissions

On estime que l'industrie pharmaceutique génère directement environ 52 mégatonnes d'équivalent CO<sub>2</sub> par an, soit **55 % de plus que les émissions de l'industrie automobile**, selon une étude réalisée en 2020 par l'agence internationale de l'énergie. Cela exclut les émissions indirectes liées à l'énergie dans l'ensemble de la chaîne d'approvisionnement, pendant le transport ou la distribution.

Les entreprises pharmaceutiques font des efforts pour résoudre ce problème, et près de 70 % ont fixé des objectifs spécifiques concernant les émissions atmosphériques. Il est important d'adopter une vision holistique et nuancée des processus pour réduire les émissions globales.

Par exemple, le **fret maritime** peut être un choix plus respectueux de l'environnement que le fret aérien - le transport aérien émettant 63 fois plus d'émissions selon une estimation - mais il peut y avoir des inconvénients au transport maritime qui affectent les émissions globales. Outre les émissions de carbone, les sociétés pharmaceutiques évaluent également les rejets de polluants gazeux, tels que les gaz acides, les gaz basiques, les poussières et les aérosols, les "actifs" pharmaceutiques et les composés organiques volatils.

## 5. La gouvernance environnementale et sociale

Les raisons d'être des entreprises s'insèrent de plus en plus efficacement dans les établissements de stratégies de développement des activités. La gouvernance incluant des membres en charge de l'environnement et du respect des fondamentaux sociétaux aide à équilibrer les débats pour une prise en compte des réels enjeux de performance d'une entreprise.

Et le secteur pharmaceutique est d'autant plus spécial sur ce sujet.

**L'urgence climatique est aussi une urgence sanitaire**. Un récent éditorial publié simultanément dans plus de 200 revues de santé reconnaît les dommages catastrophiques pour la santé causés par l'augmentation de la température et appelle à une action immédiate des gouvernements à la mise en place d'un système de santé écologiquement durable.

Les entreprises pharmaceutiques font partie intégrante de nos systèmes de santé mondiaux et contribuent de manière significative aux émissions de carbone.

**Dans son rapport de 2021 Delivering a 'Net Zero' National service de santé, le NHS du Royaume-Uni attribue 25 % de son empreinte carbone aux médicaments**. Reconnaisant qu'un petit nombre de médicaments représentent une grande partie de ses émissions, il reste encore 20% qui dérivent de la fabrication et du transport inhérents à la chaîne d'approvisionnement des produits pharmaceutiques.

Pour la plupart des organisations, les émissions nettes de carbone seront atteintes en s'engageant dans un processus de changement progressif. La fabrication de produits pharmaceutiques implique un mélange complexe de matières premières soumises à des processus thermiques, pneumatiques et électriques. Dans la mesure du possible, les fabricants cherchent à substituer des matériaux plus naturels et à électrifier davantage les charges.

Par exemple, en convertissant les processus et les parcs de véhicules alimentés au gaz, en utilisant la production sur site avec optimisation et le passage à l'énergie renouvelable. Les émissions des chaînes de fabrication, d'exploitation et d'approvisionnement ne sont qu'une partie de l'histoire lorsqu'il s'agit de l'empreinte carbone d'une entreprise.

Les émissions résultant de l'utilisation des produits pharmaceutiques peuvent être importantes. Par exemple, le gaz propulseur à base d'hydrocarbures utilisé dans les inhalateurs pour l'asthme est un gaz à effet de serre dont l'effet de réchauffement est 1 500 fois plus puissant que celui des autres gaz et plus puissant que le dioxyde de carbone. Les solutions de recharge qui utilisent des atomiseurs mécaniques ou électroniques sont donc à implémenter car plus durables.

**Tout cela pour dire que les pistes pour guider notre industrie sont résumées ci-dessous et peuvent constituer une bonne conclusion à notre article. Si vous aimez ce sujet, parlez-en au comité de rédaction de La Vague et nous continuerons à fournir des écrits qui peuvent vous aider à faire changer notre monde.**

....→

# Deviations & CAPA Mindset Driving System.

Par Merck



## Pistes d'amélioration

- Investir dans des équipements en les optimisant et en réhabilitant des équipements vieillissants
- Changer de fournisseurs pour ceux qui fournissent la bonne solution mais s'engagent en même temps avec vous sur la réduction de la consommation énergétique
- Réduire la consommation d'énergie d'origine fossile. Pas le choix, la pénurie approche
- Investir dans l'expertise scientifique sur les sujets liés à l'énergie pour construire des modèles de mesure et surveillance
- Aller vers le tout électrique à basse consommation

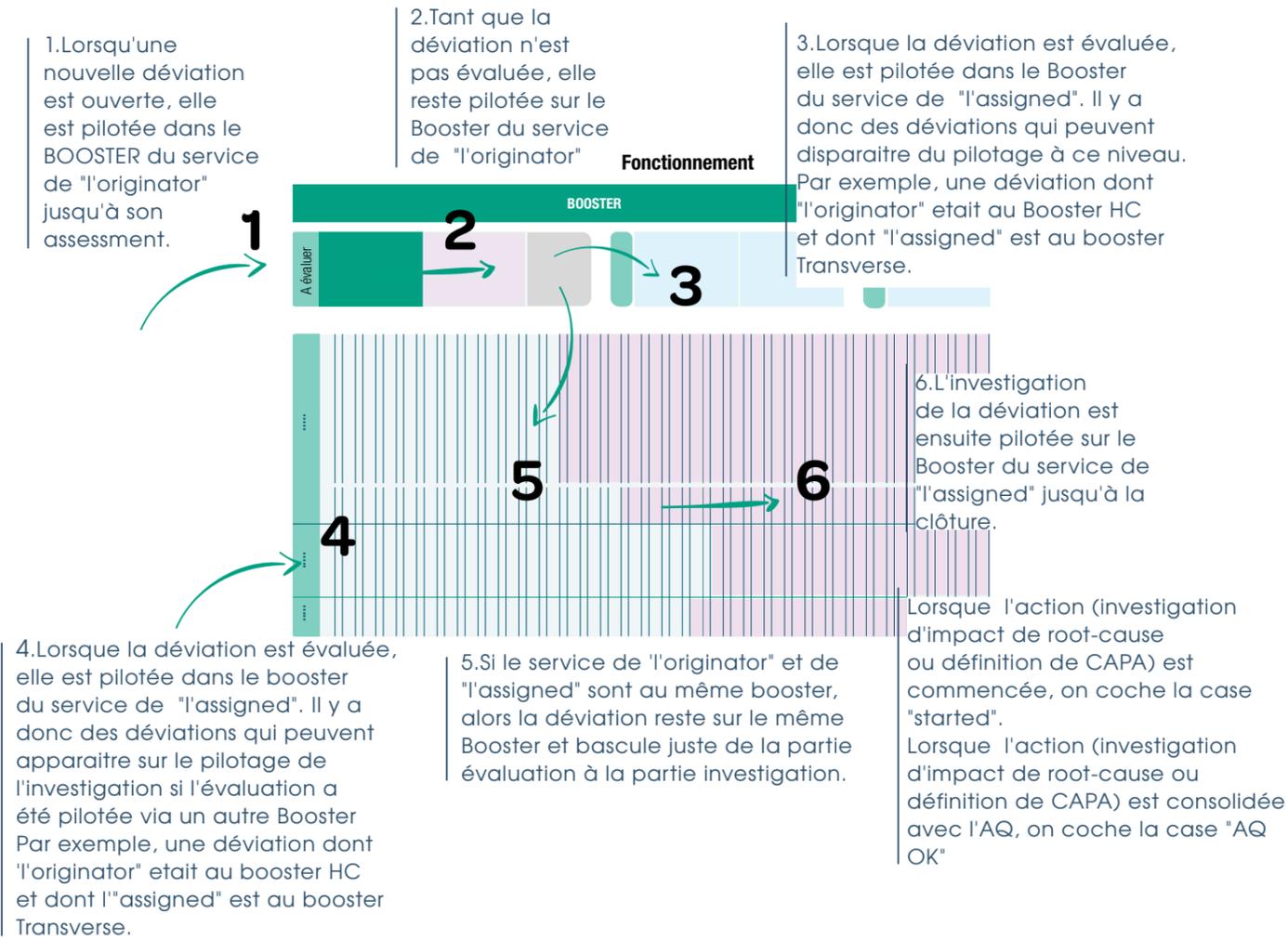
Extrait du Guide des bonnes pratiques de fabrication §1.4 :  
(ix) : "Un système Qualité pharmaceutique approprié pour la fabrication de médicament doit garantir que : Les résultats de la surveillance des produits et des procédés sont pris en considération pour la libération des lots, dans l'investigation des déviations, et en vue de mettre en place des actions préventives pour éviter de potentielles déviations dans le futur."



(xiv) : "Des actions correctives et/ou actions préventives (CAPA) appropriées doivent être identifiées et décidées en réponse aux investigations. L'efficacité de ces actions doit être surveillée et évaluée, conformément aux principes de gestion du risque qualité."

## 1. Booster Déviations

Le pilotage des déviations se présente visuellement comme sur la photo ci-dessus. Le fonctionnement du pilotage des déviations est détaillé ci-après dans l'illustration.

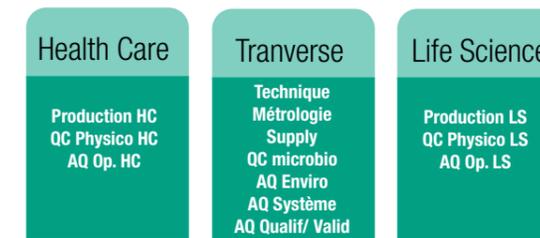


En réponse aux requis des BPF qui demandent que les résultats de la surveillance des produits et des procédés soient pris en considération par l'investigation des déviations et la mise en place d'actions correctives et/ou actions préventives (CAPA), il est important de mettre en place un suivi des déviations et des CAPA afin de s'assurer de leurs traitement dans les délais. C'est pour cette raison qu'est né sur le site de Martillac les pilotages nommés : **"Booster"** pour le suivi des déviations et **"Focus"** pour le suivi des CAPA.

**L'objectif du pilotage** est de s'assurer que les déviations et les CAPA sont réalisées dans les temps afin de respecter la date d'engagement. Il permet de maîtriser l'encours de déviations et de CAPA et de réduire le cas échéant, les risques de dépassement de due date.

**Scope**

Sur le site de Merck Biodevelopment Martillac (33) nous avons trois scopes différents.



Pour la bonne atteinte de l'objectif de ce pilotage, il est nécessaire de définir et suivre des règles comme :

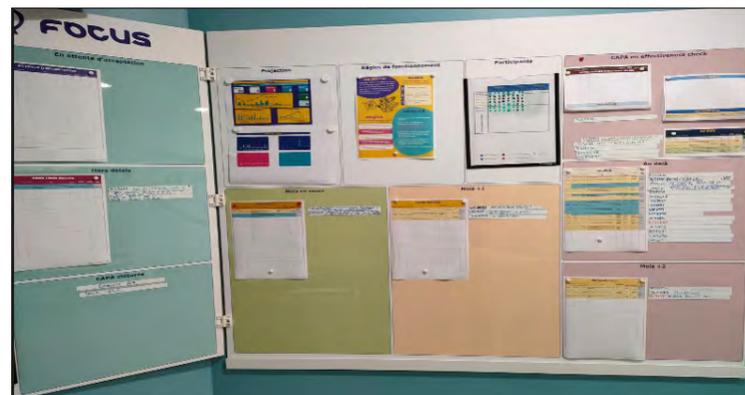
- Chaque service est présent au **"Booster"** et au **"Focus"** : **la participation n'est pas facultative !**
- Chaque participant doit venir avec les informations claires et précises en lien avec ses déviations et ses CAPA
- Seuls les points de blocage et actions pour débloquer sont traités lors de ce pilotage. On n'entre pas dans le détail des déviations et des CAPA.
- Les participants s'engagent à réaliser les actions qui les concernent dans le temps défini ensemble d'un focus à l'autre.

**Déroulement**

- **Présence** : faire un point sur les présents, absents et retards.
  - **Parcourir** :
    - Les déviations et les CAPA en attente d'acceptation et s'assurer que la date d'engagement est réalisable avec les clôtures du service dans le mois en cours
    - Les déviations et CAPA en back-log
    - Les déviations et CAPA du mois en cours, M+1 et M+2
- Vérifier que les actions prises pour débloquer ont été réalisées, décider de nouvelles actions

Si je devais résumer notre pilotage **"Booster"** et **"Focus"** en trois mots : **Anticipation, Engagement, Efficacité.**

**2. Focus "CAPA" ou comment respecter la date de nos engagements ?**



**3. Investigations**

L'effort d'investigation est proportionnel à la criticité de la déviation selon la méthodologie suivante :

- En vert** Déviation mineure qui se limite à la recherche de cause primaire en représentant schématiquement "ce qui s'est passé" versus "ce qui aurait dû se passer". Schéma comparatif de situation.
- En orange** Déviation majeure qui consiste à rechercher la cause avérée en réalisant le Schéma comparatif de situation + le 5M.
- En rouge** Déviation critique qui consiste à rechercher la cause racine réalisant le schéma comparatif de situation + le 5M + 5 pourquoi (5P).

# Capa, Déviations, Évènements Qualité.

Par Philippe CHARBON - Apsalys  
pcharbon@apsalys.com

**A**u cœur des métiers de la qualité, la gestion des évènements qualité, et les plans d'actions qui en sont issus, présentent de nombreux pièges et font souvent l'objet de "warning letter". La gestion de ces évènements et des CAPA peut, avec profit, être réalisée au sein d'outils eQMS (Electronic Quality Management system) qui permettent de se prémunir de nombreux écueils fréquemment identifiés.



**E**n quoi l'utilisation d'un eQMS permet-elle une bien meilleure gestion des évènements qualité ? Comment permet-elle de se prémunir des conséquences d'une gestion papier ou manuelle ? Les avantages sont nombreux depuis l'interaction entre les évènements, le suivi des actions, les relances des personnes concernées, la gestion des délais jusqu'aux mécanismes de surveillance après clôture.

## 1. Des solutions innovantes, qui sont devenues une brique importante du système d'information des entreprises.

La gestion du système de management de la Qualité (eQMS – Electronic Quality Management System), est devenu au sein des organisations pharmaceutiques ou des fabricants de dispositifs médicaux, une brique transversale importante. C'est un outil au service de l'intégralité des collaborateurs qui sont associés de façon directe ou indirecte avec la qualité du produit et la sécurité du patient pour le management de la qualité.

Ces systèmes permettent en général de gérer :

- Les **documents du système qualité**, qu'ils s'agissent de documents classiques d'un système documentaire qualité (SOP, instructions, formulaires, etc.), de documents contrôlés (tels que par exemple des spécifications), des simples documents stockés (des textes, des quality agreements, etc.), ou même d'enregistrements.

- La **formation des collaborateurs**, depuis l'habilitation au poste de travail jusqu'au suivi des formations récurrentes, des examens de formation, etc. certains sont de véritables plateformes d'e-learning.
- Les **évènements qualité**, au rang desquels figurent les déviations, les **réclamations clients**, les **non conformités**, les **OOS/OOT**, les **CAPA**, et le **management des Changements**.
- Les **audits**, qu'ils s'agissent des audits internes, comme des audits externes de fournisseurs.
- La **partie qualité de la gestion des fournisseurs**, habilitation, demande de plan d'action correctif, carte de pointage, etc.

Mais aussi de façon plus rare, gérer les **risques** avec aussi bien la partie d'élaboration des analyses de risque, que des plans de mitigation associés, les **projets**, etc.

Même si cette liste fait un peu catalogue, il n'empêche qu'on voit bien que la couverture est assez large et touche aux différents sujets du système de management de la qualité. Bien évidemment, qu'un mode électronique ou un mode manuel soit utilisé, il est nécessaire que ce périmètre soit couvert, mais la mise en place d'un outil informatisé permet de répondre simultanément à tous ces besoins.

**Mais alors, peut-on se demander en quoi la couverture informatisée des besoins est-elle supérieure et permet-elle de répondre plus aisément aux besoins qu'une méthode manuelle et papier ?**

## 2. Des outils techniques qui garantissent des bons usages

Est-il besoin de le préciser, la technique permet de disposer de fonctions de contrôle des données et rationalise la saisie des informations dans un formulaire électronique. Elle permet d'inclure de nombreuses vérifications, liste de valeurs, qui garantissent une cohérence des données, voire entre les données. C'est une condition pour une exploitation postérieure à des fins analytiques et statistiques. En effet, si vos données ne sont pas cohérentes et ne s'appuient pas sur des référentiels stables et permanents vous ne serez pas en mesure de les exploiter par la suite. On peut voir dans différents FD 483 délivrés par la FDA que certaines sociétés ne font pas preuve de permanence dans la gestion de leurs informations au sein du management de leurs évènements qualité et que cela est considéré comme une potentielle violation des exigences des cGMP.

Dans les outils techniques on trouve tout un ensemble de fonctionnalités classiques comme la signature électronique et la gestion de l'identité des utilisateurs qui permettent de garantir l'unicité des profils et donc l'accès à des personnes autorisées à certaines fonctions. Cette défaillance fait, là encore, partie des relevés de la FDA (.. lack of unique usernames and passwords...). Des fonctions classiques comme l'audit trail, la gestion des métadonnées associées aux éléments, la protection des accès etc, font aujourd'hui partie de la "boîte à outils" standards des solutions existantes sur le marché.

Les outils techniques permettent donc d'imposer une rigueur de saisie, une cohérence des éléments informés et l'ensemble des avantages que la technique peut apporter telle qu'une ergonomie plus évoluée, un confort et une lisibilité des processus, une assistance dans l'utilisation des outils. Ils sont aussi le garant de la continuité de saisie des données et d'une certaine cohérence des référentiels utilisables à des fins d'analyse.

## 3. Une meilleure gestion temporelle

Les outils techniques sont aussi des outils qui vont permettre de fluidifier les flux de données entre les différents acteurs. Un des problèmes récurrents de la gestion des évènements qualité et des CAPA est la durée de gestion de ces évènements lors de leur gestion manuelle. Cette gestion du temps peut aussi être contrainte par la réglementation. Dans certains cas (par exemple les réclamations), les délais sont définis précisément. De façon générale, il convient de ne pas faire durer excessivement le temps consacré au traitement des évènements Qualité. Qu'il s'agisse de l'investigation ou de la résolution, les évènements qualité doivent être conduits avec célérité. Il est toujours difficile de justifier, sauf lorsque cela est contraint par un plan d'action spécifique, des délais de plusieurs mois, voire de plusieurs années dans la résolution des évènements qualité et des CAPA.

Un processus est une succession de tâches entre différentes personnes d'une organisation. Lorsque ce processus est supporté par un moyen physique comme du papier, le temps consacré au transfert entre les différentes tâches est parfois trop long. L'optimisation d'un processus s'effectue d'ailleurs selon deux axes : la réduction des temps morts inter-tâches et la gestion de l'optimisation de la tâche en elle-même. Lorsque l'on est confronté à un processus manuel, c'est l'optimisation du temps inter-tâches qui fait l'objet d'une première amélioration. C'est l'essence même d'un système informatisé que d'optimiser le routage entre les différents acteurs d'un processus. Le temps de transfert est à ce moment quasi supprimé. Les tâches elles-mêmes peuvent être optimisées, car même avec des automatisations, l'utilisateur qui doit intervenir sur une tâche doit être informé, voire relancé si nécessaire. Il est dès lors possible de définir des délais pour des tâches qui seront gérées automatiquement et pourront faire l'objet de relances ou de messages particuliers. Il est même possible de faire appel à des automatismes encore plus sophistiqués comme d'envoyer une tâche à un groupe de personnes habilitées et à considérer que la première personne du groupe qui la prendra en charge le fera pour tous, ou de mettre en place des processus d'escalade avec le renvoi à une autre personne lorsqu'un certain délai est dépassé.

On le voit, cette optimisation du temps devrait permettre de résoudre au maximum, dans la limite des tâches réelles à accomplir, la durée d'un processus. **Il s'agit bien de la durée utile et non de la durée à attendre des épisodiques actions de traitement.**

#### 4. Un support méthodologique

Mais il y a un point sur lequel ces outils sont encore plus puissants, c'est celui d'un support méthodologique.

Ces outils, supportent en général les meilleures pratiques constatées en rapport avec le traitement des événements qualité. Dans les Warning Letters de la FDA, on constate souvent des manquements importants dans le traitement méthodologique des événements et des CAPA.

Par exemple, un CAPA qui n'a pas fait l'objet d'une évaluation de recherche de cause d'origine (Root Cause evaluation), ou une mesure de l'efficacité qui n'a pas été réalisée et/ou documentée. Les processus présents dans les outils d'eQMS sont en général bâtis sur les meilleures pratiques qui tiennent compte des exigences des textes et des attendus des inspecteurs.

**Utiliser un tel outil est donc une garantie de suivre la démarche requise et de faire "les choses dans l'ordre".**

Dans le cadre d'une démarche manuelle, il est finalement relativement aisé de transgresser la méthode – volontairement ou involontairement d'ailleurs – ce qui n'est pas possible avec un processus automatique qui va imposer les étapes et ne permettra un avancement du processus que dès lors que les étapes précédentes ont été dûment accomplies. Cet apport méthodologique peut même permettre d'aller relativement loin.

Par exemple, dans le cadre d'un CAPA, il est requis de vérifier l'efficacité des actions mises en place. Bien souvent, cette vérification s'effectue par la vérification de la bonne mise en place des actions. Néanmoins, il est souvent difficile de pouvoir évaluer les corrections effectuées autrement que sur la durée.

Certains systèmes permettent par exemple de mettre en place des automatismes qui vont permettre un recueil des événements, qui vont lire "les signaux faibles" intervenant dans l'organisation avec pour but de mettre en avant un potentiel déplacement du problème, sans être une véritable résolution de la cause. Ce monitoring en arrière-plan, ce "Watchdog" permet de répondre à une vraie préoccupation des textes qui demandent de mesurer l'efficacité du CAPA au regard de la suppression des causes racines.

Un support méthodologique permet d'assurer la pérennité des processus de CAPA ou d'événements qualité et la concordance par rapport aux procédures qualité expliquant la démarche. Cette dérive entre les pratiques terrains – surtout lorsqu'elles sont dans un environnement manuel – et la démarche fixée dans les procédures est, là aussi, une cause fréquente citée dans les Warning Letters (... *was not conducted or documented in accordance with .. procedure* ...).

La fonction de guide, d'encadrement méthodologique, de pérennité de la méthode et de cohérence documentaire est un atout précieux apporté par les eQMS et permet de s'appuyer sur un état de l'art conforme aux textes et partagé par de nombreuses entreprises.

#### 5. La transversalité de la Qualité

Les différents processus d'une organisation s'interfèrent et s'interconnectent.

Encore plus dans le domaine de la qualité. En effet, il n'est pas du tout improbable d'imaginer des situations en chaîne où une réclamation client par exemple, peut porter à ouvrir une déviation mettant en avant des niveaux de gravité ou de récurrence imposant un CAPA. Ce même CAPA, à son tour pourrait enclencher des demandes de modifications documentaires, des changements dans les outils ou les processus de l'organisation et ces changements devront bien sûr être communiqués aux personnels, faire l'objet de formations et de la vérification de la bonne acquisition de la compétence par les collaborateurs. Gérer manuellement un tel enchaînement en cascade peut parfois s'avérer être un véritable enfer.

Dans l'historique de l'évolution des entreprises, il est souvent arrivé que l'organisation s'équipe de solutions différentes, hétérogènes, pas forcément reliées entre elles. Bien des entreprises utilisent un logiciel pour gérer les réclamations, un autre pour la gestion des Change Control, un fichier Excel pour les CAPA et les déviations.

La Qualité est transversale, au sein de l'organisation et il est naturel qu'une action ou une série d'actions appelle d'autres actions en cascade. Mais la gestion par des outils Excel successifs intercalés avec des logiciels hétérogènes, relève parfois de l'exploit.

Plus ennuyeux encore, on cumule alors les "chances" de faire une erreur en répétant et recopiant des informations de l'un à l'autre processus ce qui favorise la possibilité de faire une erreur.

Autre exemple, imaginez que lors de l'analyse d'une déviation, il advienne que vous devez renseigner un **5 W** (Why, Who, Where, When, Weight). Si cette déviation met en avant une nécessité d'instruire un CAPA, ces informations saisies dans le 5 W ne seront pas récupérées automatiquement mais devront faire l'objet d'une nouvelle saisie car ce sont alors les premiers éléments d'entrée de l'investigation.

Perte de temps, perte de données, risque d'erreurs, tout est rassemblé pour générer de nouvelles déviations ! Les outils informatiques sont capables, lorsqu'ils englobent tous ces processus, de favoriser une transversalité douce, sans recopie d'informations, avec des liens naturels en les objets, sans perte ni altération des données.

#### 6. Une sécurité des données, et une fiabilité plus importante

Il n'a échappé à personne que la sécurité des données est un point important et que les données relatives à la qualité et aux traitements des événements qualité sont des données importantes dont il faut garantir la pérennité et la sécurité.

Les systèmes informatisés permettent de contrôler les accès, de gérer les autorisations des personnes et ainsi de garantir que seules les personnes autorisées peuvent accéder à certaines fonctions. Mais aussi, ils permettent de garantir une fiabilité des données et une pérennité.

Qui n'a pas été confronté à une perte de document ? Soit parce qu'il s'est glissé dans un autre document, ou se trouve "enterré" dans la pile du travail sur un bureau ?

Avec un système eQMS digne de ce nom, rien n'est perdu, rien n'est supprimé, tout est tracé. Impossible d'égarer un CAPA ou une déviation. De plus, le système doit être validé et son maintien en état validé doit être assuré.

**Les outils informatiques, lorsqu'ils sont utilisés de manière adéquate avec des méthodes de validation et de protection des données adéquates permettent donc d'apporter un niveau de sécurité sur les données qui est beaucoup plus en phase avec les exigences de Data Integrity qu'une gestion manuelle en mode papier.**

#### 6. Le trésor des données

Mais surtout, et c'est peut-être le point qui pêche le plus avec un mode manuel, il est alors quasiment impossible de faire une analyse de ses données.

La FDA incite à effectuer une analyse rétrospective de ses événements Qualité (... *retrospective review of CAPA*...). Il est donc nécessaire de pouvoir disposer d'un accès informatique à ses données.

**L'entreprise repose sur un véritable trésor souvent inexploité : ses données.** Malheureusement, il est souvent très difficile, voire impossible, de pouvoir les analyser si elles ne sont pas toutes cohérentes, établies sur les mêmes référentiels, accessibles techniquement.

Une réclamation client peut concerner un produit, tout comme une déviation, un CAPA, ou un Change Control. Si votre système est hétérogène, ou géré manuellement, vous ne serez pas alors en mesure d'effectuer des extractions ou des analyses sur la base d'un code article. On peut aussi très bien imaginer l'intérêt de pouvoir interroger les événements Qualité relatifs à numéro de lot, à un équipement de production, ou une gamme de produit.

Lorsqu'un système manipule manuellement des données ou avec des outils hétérogènes, les référentiels (les codes articles, les numéros de lot, les numéros d'équipements, les fournisseurs, etc.), sont rarement partagés avec rigueur. Encore moins lorsqu'il s'agit de données en format papier. Si on veut effectuer de l'analyse de données, il faut alors re-traiter à grands frais ses données, refaire des saisies avec le risque d'erreurs. Ceci n'est alors jamais fait.

**Une telle situation implique une attitude principalement réactive et défensive par rapport à la qualité. La possibilité d'effectuer de l'analyse de tendance et de déduire de façon prédictive les dérives, est quasiment impossible.**

#### 7. Conclusion

On voit bien que les outils informatiques pour la gestion du système Qualité, des événements et des CAPA apportent de vrais plus par rapport à une gestion manuelle. Qu'il s'agisse d'un outil contraignant pour le respect de la rigueur de saisie, d'un outil méthodologique qui vous accompagnera pour effectuer une investigation compliquée, ou d'une accélération du traitement des événements, les bénéfices sont importants.

La plus grande des richesses est alors la possibilité de travailler sur un gisement d'informations cohérentes et sur lesquelles il est possible d'avoir un fort niveau de confiance dans le but de pouvoir évoluer vers ce que l'on appelle la **"Qualité Prédictive"**, la qualité qui apporte du profit au patient tout aussi bien qu'à l'entreprise, **la qualité positive.**

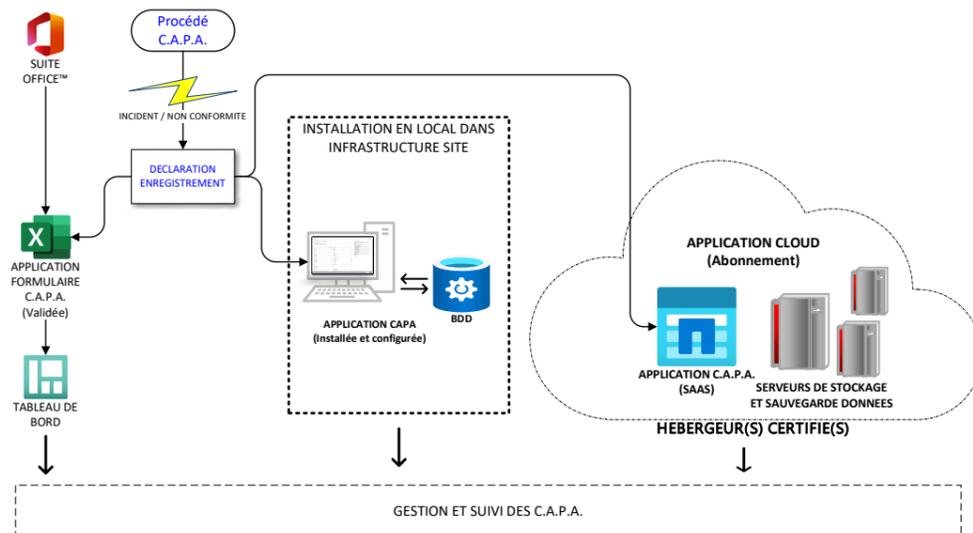
Encore faut-il que certaines règles soient respectées, une conformité aux exigences réglementaires (validation, respect des textes), mais surtout une cohérence de bout en bout et une homogénéité qui va alors vous permettre non plus de gérer vos événements qualité, mais d'en tirer profit pour améliorer votre service aux patients.



# CAPA, & Déviations.

Par Jean-François BIRON - Aexiqua & J. SANCHEZ - Ingesitec  
jfbiron@aexiqua.com & jose.sanchez@ingesitec.com

Le traitement des CAPA se situe au cœur du système qualité. Pour autant, sa mise en œuvre est difficile au quotidien, tant pour le Laboratoire fabricant que pour ses sous-traitants et fournisseurs. L'utilisation d'un e-QMS est un avantage indéniable pour prévenir les principales déviations rencontrées. Nous détaillons ici ces déviations, ainsi que les avantages et inconvénients des solutions e-QMS par abonnement ou installées en local.



## 1. Les déviations rencontrées dans le traitement des CAPA.

### a. Les déviations qui concernent le laboratoire en interne

Il serait sans doute illusoire de vouloir lister ici toutes les déviations constatées sur la gestion des CAPA. Les Warning Letters de la FDA, les injonctions des Autorités Compétentes européennes nous fournissent de nombreux exemples à ce sujet, sans compter les nombreux rapports d'inspection où des points en rapport avec le traitement des CAPA figurent très souvent. Nous ne citerons ici que les principales, à titre d'illustration.

Parmi celles-ci, **le délai de traitement des CAPA est sans doute une des déviations les plus fréquentes**. Nous avons souvent tendance à surestimer nos capacités à traiter une CAPA dans les délais que nous nous sommes fixés, ce qui revient à sous-estimer le temps de traitement réel, et plus encore à sous-estimer les autres CAPA qui vont inévitablement se greffer le temps que la CAPA en question soit traitée et clôturée. Les e-QMS procurent un accès beaucoup plus facile aux CAPA en cours, aux répartitions des responsabilités, et aux moyens attribués pour leur traitement. Elles permettent d'avoir cette vision d'ensemble sur l'estimation du temps de traitement de la CAPA qui doit être lancée, et le temps qui a déjà été alloué aux autres CAPA en cours.

L'impact vis-à-vis de ces autres CAPA en cours est aussi une déviation fréquente, difficile à appréhender en système papier. Tout dépend bien sûr de leur nombre, mais ce nombre est généralement conséquent, proportionnel à la taille du site concerné. Plus leur nombre est important, plus il est difficile d'identifier celles qui peuvent être potentiellement impactées par la CAPA qui doit être lancée et d'évaluer la nature exacte de l'impact de cette nouvelle CAPA sur les CAPA déjà en cours. ....>

La meilleure solution reste de regrouper toutes les CAPA dans un seul et même système, plutôt que de séparer les CAPA en fonction de leur origine. À titre d'exemple, nous avons rencontré des CAPA issues d'un audit interne, incohérentes avec des CAPA issues de non-conformités en production. L'origine était certes différente, mais la cause racine était bel et bien identique. Le traitement séparé avait conduit à deux CAPA différentes, pas totalement cohérentes, gérées en parallèle par des personnes différentes.

**Un e-QMS permet d'avoir une vision d'ensemble des CAPA en cours et de faciliter l'évaluation de l'impact d'une CAPA potentielle sur les CAPA en cours avant de la lancer. L'usage de mots clés bien définis et bien renseignés dans l'e-QMS est une des clés du succès dans ces études d'impact.**

Une déviation heureusement moins fréquente, mais plus compliquée à prévenir : la CAPA est-elle cohérente avec le dossier d'AMM ? La question interpelle, car le dossier d'AMM n'est pas facile d'accès sur les sites de production.

Qui a vu (ou plutôt entrevu) tous les dossiers d'AMM des produits fabriqués sur le site ? Personne ou presque ! Il est compliqué de s'assurer que la CAPA, issue ou non d'un change control, n'impacte pas un voire plusieurs dossiers d'AMM. La CAPA ne risque-t-elle pas d'impacter négativement le produit fabriqué, même si elle n'impacte pas l'AMM ? Cette autre évaluation nécessite l'activation d'un circuit d'autant plus complexe que le nombre d'intervenants concernés est important. Là encore, l'outil e-QMS apporte un réel avantage en facilitant la communication avec les experts correspondants des affaires réglementaires, souvent localisés sur d'autres sites.

Lorsque la CAPA est longue à mettre en place, une déviation fréquente est l'évolution de l'objectif en cours de mise en place, souvent pour des raisons motivées. La CAPA réalisée ne correspond plus tout à fait, ou plus du tout, à la CAPA lancée au départ, mais les raisons qui ont conduit à ces évolutions ne sont pas toujours totalement documentées au fil de l'eau. Souvent, la vraie raison est la difficulté pour avoir accès au libellé de la CAPA telle que lancée à l'origine. Le traitement électronique permet d'avoir facilement accès au libellé de la CAPA d'origine, et de pouvoir documenter toute évolution nécessaire, ne serait-ce qu'en faisant référence aux documents qui contiennent les justifications de ces évolutions.

Les analyses de tendances sont nécessaires dans le traitement et le suivi des CAPA, mais difficiles à conduire en format papier car elles nécessitent beaucoup de temps pour saisir les données et les exploiter. Sauf à mobiliser souvent plusieurs équivalents temps plein pour remplir manuellement des tableaux Excel, l'outil e-QMS constitue un gain de temps indéniable pour éviter toute déviation car il fournit instantanément ces analyses de tendances, ce qui permet de se concentrer sur leur traitement.

Une fois mise en œuvre, l'efficacité de la CAPA doit être vérifiée, et/ou faire l'objet de validations adéquates. Oui, mais Qui vérifie ? Qui valide ? Quand ? Comment ? et Pourquoi ? Il n'est pas rare que les vérifications ou validations soient incomplètement raccordées à la CAPA, faute d'un outil qui permette de lier facilement les documents et conclusions des vérifications ou validations à la CAPA correspondante. Les critères qui permettent de statuer sur la complétude et l'efficacité de la CAPA doivent être clairs, et les responsabilités clairement établies. L'e-QMS permet de conditionner la clôture de la CAPA aux vérifications et/ou validations qui ont été définies au départ, et de définir un circuit décisionnel efficace, sans avoir la nécessité de faire circuler des documents papier.

Enfin, aussi simple que cela puisse paraître, une déviation (trop) fréquente, source d'écarts en inspection, est tout bonnement... le défaut de clôture de la CAPA. Sans un système qui permette un suivi de la CAPA, qui avertisse les personnes concernées, qui génère autant de rappels que nécessaire, il est vite fait d'oublier de clôturer une CAPA noyée dans bien d'autres CAPA ou d'autres tâches en cours. L'outil e-QMS donne une vision claire des CAPA qui sont à clôturer et sous quel délai. Il permet d'améliorer la gestion de ces clôtures en temps et en heure.

### b. Les déviations qui concernent les sous-traitants et fournisseurs

Gérer des CAPA en interne n'est pas toujours facile, mais il est autrement plus compliqué de gérer des CAPA qui concernent des sous-traitants et fournisseurs. Les déviations sont globalement les mêmes, mais le circuit fonctionnel met en jeu davantage d'intervenants. Le Laboratoire donneur d'ordre a souvent des moyens limités pour suivre le lancement, la réalisation, la vérification et/ou validation, et finalement la clôture de la CAPA. Tout repose sur la communication avec le sous-traitant ou le fournisseur, effectuée généralement à distance. Avoir un interlocuteur unique chez le sous-traitant ou le fournisseur pour la gestion des CAPA est un plus indéniable, mais cela n'est pas toujours le cas.

Compte tenu de ce contexte, des déviations spécifiques apparaissent. Certaines CAPA de fournisseurs et sous-traitants ne sont pas lancées pour des raisons multiples (manque de temps, de moyens, désaccord avec le donneur d'ordre, ...), sans que le donneur d'ordre en soit forcément averti. Les CAPA lancées peuvent être sensiblement différentes de celles convenues. Les critères de vérification ou validation de leur mise en place et de leur efficacité peuvent être jugés inappropriés par le donneur d'ordre. Ces déviations peuvent être mises en évidence par le donneur d'ordre lors du traitement des CAPA, au fil de l'eau, mais il est aussi des cas où ces déviations ne sont mises en évidence que lors d'un audit, longtemps après la clôture de la CAPA. ....>

L'étroitesse des relations entre le donneur d'ordre et son sous-traitant ou fournisseur est la clé du succès. **L'outil e-QMS apporte là encore un réel avantage, dans la mesure où il facilite une communication efficace entre le donneur d'ordre et le sous-traitant ou le fournisseur.** La situation idéale est que le fournisseur ou le sous-traitant ait un e-QMS dont le module CAPA est compatible avec celui du donneur d'ordre, ou accepte de renseigner des informations directement dans l'e-QMS du donneur d'ordre, si ce dernier lui a ouvert des droits. Mais cela n'est pas toujours possible pour de multiples raisons. Le donneur d'ordre doit s'adapter à cette multiplicité de cas de figure.

#### c. Validation de l'utilisation de l'application

Le procédé qui permet d'enregistrer les événements, de gérer le suivi des actions et leur clôture, devra être validé en tenant compte de la nature de l'outil qui est utilisé et la manière dont il fonctionne pour gérer, traiter et sécuriser les informations stockées.

Quels que soient la technologie ou le processus utilisé, un document formalisé présentera le fonctionnement, le traitement et la gestion des informations, ainsi que les rôles et responsabilités dans l'utilisation de l'outil et l'exploitation des informations.

#### d. Intégrité des données

L'intégrité des informations présentes dans le procédé (Quels que soient la méthode ou le système utilisé), devra être garantie par une série de mesures préventives visant à prévenir :

- Toute modification non maîtrisée et non tracée dans le système,
- Tout effacement non maîtrisé et non tracé dans le système, d'information justifiant la validité des actions correctives et préventives pour maîtriser les écarts.

Le procédé CAPA géré au travers d'un formulaire de type tableur ne garantit pas la sécurisation et l'intégrité des informations au travers d'un jeu de mots de passe. L'outil conçu via un tableur permet tout au plus de sécuriser une saisie accidentelle d'informations dans une cellule contenant une formule, mais n'est absolument pas conçu pour protéger l'intégrité d'informations critiques à lui tout seul. Le formulaire devra être archivé dans un environnement informatique qui le protège de tout effacement non contrôlé ou modification non tracée de son contenu. Une analyse de risque permettant d'évaluer les situations ayant un impact sur la perte de l'information ou la perte de son intégrité permettrait d'identifier et mettre en place un certain nombre de mesures techniques et procédurales, en prenant en compte une question essentielle "Jusqu'à quel niveau de verrouillage de l'outil et de son environnement devons nous aller, sans contraindre son utilisation et à terme l'abandonner".

Des solutions applicatives sont disponibles dans le marché, mais au prix d'investissements qui peuvent s'avérer coûteux si le besoin n'est pas formalisé et évalué (Spécifications des Besoins Utilisateur = SBU). **Cette alternative n'exempte pas le responsable de son utilisation de valider le procédé en ayant une approche par le risque lié à la manière dont il utilisera la solution informatisée.**

Une autre alternative reste l'application utilisée via un abonnement (Cloud/SAAS) comme outil de gestion des CAPA, mais limitée en termes de configuration personnalisable. Elle est cependant paramétrable pour un usage restreint aux utilisateurs disposant de licences proportionnées aux profils (Droits et privilèges) souscrits dans le contrat d'abonnement. La particularité c'est que c'est l'éditeur qui gère l'évolution et les mises à jour de l'application. Comme pour les deux alternatives précédentes, elle devra être soumise à un plan de validation et maintien en état validé, selon les référentiels en vigueur.

La base de données reste la propriété du client utilisateur, même en cas d'interruption de l'abonnement. C'est au client utilisateur qu'il revient de bien encadrer par un contrat de support, la migration de ses données pour une utilisation par une autre solution ou la possibilité d'extraire les informations de la base de données pour les rendre exploitables.

## 2. Fonctionnement d'une application CAPA par abonnement ou installée informatiquement en local

Lorsque le choix d'une gestion procédurale, via un formulaire développé sur la base d'un tableur n'est pas retenue, les deux alternatives qui présentent le plus d'avantages en termes de protection de l'intégrité des données sont :

- L'application installée et paramétrée à un usage adaptée ou disposant de développement spécifiques qui requiert sa maintenance via un contrat de support,
- L'application paramétrable, fonctionnant par la souscription à un contrat SAAS avec abonnement.

#### a. Principe de fonctionnement d'un processus CAPA en e-QMS

##### Solution informatique installée dans l'infrastructure informatique du site utilisateur

L'application informatique paramétrée et installée dans l'infrastructure informatique du client utilisateur est un outil fonctionnant sur la base d'un programme configuré (Sur la base d'une SBU), d'un côté et de l'autre, une base de données contenant tous les enregistrements et informations saisies lors de la déclaration d'un événement, le suivi et le traitement des actions correctives, jusqu'à leur validation (Clôture). La base de données sera administrée par un référent du département informatique, sous la responsabilité du responsable du procédé (AQ/CQ).

##### Solution informatique fonctionnant sur le "Cloud" (Mode SAAS)

Cette alternative fonctionne et s'utilise sur le même principe que l'application installée en local sur le site utilisateur. Elle requiert cependant un abonnement proportionné au nombre de licences associées à des droits et autorisations dans le système.

Comme pour l'autre solution installée sur site, c'est une SBU qui fera l'objet d'une revue de conception, pour que le paramétrage personnalisé de son fonctionnement soit adapté à son utilisation encadrée.

Dans cette alternative, la base standard de l'application informatique ne pourra pas être personnalisée spécifiquement aux besoins particuliers puisqu'elle est utilisée, au même moment, par plusieurs sociétés clientes de l'éditeur. À cela s'ajoute le fait que le client utilisateur n'a pas la maîtrise de son évolution ou de sa mise à jour, qui sont gérées par le fournisseur de la solution. Pourtant, comme pour toute autre utilisation d'un système informatisé dans une activité réglementée, c'est l'utilisateur final qui est responsable de la validation du procédé informatisé conformément à la réglementation applicable.

....→

Dans cette alternative il reste le propriétaire de la base de données et de son maintien en état validé. Il devra anticiper, au travers d'un contrat cadre, la méthode dont il peut continuer à exploiter la base de données, en cas de rupture de contrat avec l'éditeur. Pour cela dans la majorité des cas la base de données est soit hébergée dans l'infrastructure informatique interne ou chez un hébergeur avec lequel il devra mettre en place un contrat cadre de sous-traitance (Cf. §2 Annexe 11). Il est indispensable d'anticiper sur la lisibilité des données historiques migrées pour être utilisées par une autre solution informatique.

#### b. Fourniture de service (Intégration et support)

Le prestataire externe et "interne" (DSI), intègre le processus formalisé qui encadre le maintien en état validé de l'habilitation des "utilisateurs clés", ayant des rôles dans le système qualifié, conformément à la réglementation applicable.

Il est indispensable (voire obligatoire) d'accorder les mêmes contraintes (droits et privilèges), aux prestataires externes qu'aux utilisateurs et détenteurs du procédé de gestion.

#### c. Validation (cas système acheté ou système en SAAS)

L'utilisation et le fonctionnement de l'application et sa base de données seront intégrées dans un plan de validation basé sur une approche par le risque. Les impacts pris en compte dans l'évaluation de chaque situation de risque liée à son fonctionnement et son utilisation sont essentiellement la perte des informations (dites critiques et décisionnelles) ou la perte de leur intégrité.

L'application informatique et sa base de données constituant l'essentiel du procédé suivent un plan de validation et maintien en état validé adapté à un logiciel de catégorie 4, à minima (Cf. GAMP V). Ce plan de validation initiale, comme le processus de maintien en état validé prennent en compte la documentation de spécification fonctionnelle comme celle qui permet d'utiliser l'application et maintenir sa base de données pendant toute la durée du cycle de vie et au-delà, pendant toute la durée de rétention des données qualité présentes dans la base de données.

## 3. Conclusion

Quel que soit la solution informatisée qui est retenue, bien entendu en tenant compte des moyens financiers, centraliser l'e-QMS permettra plus facilement de paramétrer (Pré-sélection) des causes racine types, les activités concernées, les systèmes ou processus sources ou impactés, les procédés, voire le(s) produit(s) de santé impacté(s). Ceci permet facilement au travers d'un paramétrage validé, de pouvoir identifier et classer rapidement et visuellement des causes, des sources, les processus, le(s) fournisseur(s) ou le système, comme leur récurrence et les produits impactés.

Il est plus facile d'identifier et d'analyser les CAPA quand l'outil (e-QMS), peut compiler, filtrer et classer plus rapidement et sans erreur, selon les besoins requis pour mener efficacement, à partir de type d'anomalies, type ou nature des sources racine, fournisseur, activité, système ou produits impactés, des analyses de tendance et mieux cibler le produit, le système ou une source particulière commune. L'application informatique est plus rapide et précise qu'une analyse documentaire qui requiert le "regard affuté" d'une personne expérimentée.

# Nouveau QMS ? Attention à ces points pour réussir !

Par Gregory DESGRANDCHAMPS - Vetoquinol & Paul-Adrien MATHON - Academie de la Qualité  
gregory.desgrandchamps@vetoquinol.com & paul-adrien.mathon@a-qe.eu

Cela y est, Valérie, directrice qualité groupe a eu le budget, elle va enfin pouvoir implémenter un QMS dans l'entreprise ! Fini les "Changes Control" qui sont implémentés avant d'avoir terminé toutes les actions bloquantes. Fini les déviations ouvertes avec 2 mots et terminées les actions qui traînent dans le système depuis 2016 !



Dans son nouveau QMS, Valérie a pensé à tout ! Elle a construit avec son équipe de la qualité groupe, tous les processus de A à Z – déviation, CAPA, CC, réclamations clients, flux de lecture documentaire... Enfin son rêve va devenir réalité ; Les sites vont être obligés de travailler correctement ! Les intégrateurs lui ont bien facilité la tâche. Forts de leur expérience de déploiement dans de nombreux sites, ils lui ont fait faire quelques modifications qui rendront le système plus performant tout en réduisant considérablement les délais d'adaptation.

Consciencieusement, elle a envoyé par mail à tous les responsables qualité système des autres sites les processus du futur système. Elle n'a pas eu autant de retour qu'elle l'aurait espéré et quelques autres plutôt pessimistes, mais c'est certainement la peur du changement !

Les intégrateurs lui ont assuré – le reporting sera automatique ! Plus de temps perdu à compiler les données à travers le groupe ! Le pilotage ne sera plus nécessaire non plus car chacun aura sur sa page d'accueil une liste de tâches à faire transmise automatiquement par le système ! Le rêve ! Tout va changer, chacun pourra se focaliser sur ses actions !!

L'équipe d'implémentation a choisi de lancer les systèmes les plus utilisés : Déviation, CAPA et gestion documentaire en même temps. La reprise des données est difficile mais heureusement que les stagiaires sont là pour vérifier la correspondance des données !

## 6 mois plus tard.

Lorsque le "go live" a été donné, les utilisateurs ont vu leur "dashboard" se remplir progressivement de centaines de tâches à accomplir. Impossible de prioriser quoi que ce soit. Ne sachant pas quels secteurs traitants quoi, tous les AQ peuvent intervenir par substitution sur tous les systèmes.

Bien vite toute la gestion des processus a pris du retard. De nombreuses étapes de contrôle et de double contrôle ayant été ajoutées, les tâches se sont retrouvées perdues au fin fond de listes

interminables.

Vous avez peut-être vécu tout ou partie de cette courte description. Le trait est volontairement noirci pour les besoins de l'article mais la vérité n'est pas si loin. La suite de cet article fait l'autopsie du projet de Valérie et vous propose des alternatives plus efficaces.

## 1. Vous êtes votre pire ennemi

En effet, vous avez de l'expérience. Vous avez connu de nombreux systèmes, vous connaissez les forces et les faiblesses de ces systèmes et dans votre tête vous avez construit le système parfait. Mais malheureusement pour vous, vous ne serez pas la seule personne à utiliser ce système. Il vous faut aussi considérer que seule, vous ne pouvez pas avoir en tête l'ensemble des contraintes qui pèsent sur vos systèmes. Ne soyez pas victime du syndrome de la tour d'ivoire.

L'implémentation d'un QMS ne doit pas révolutionner complètement vos processus. Les rendre plus clairs et plus fiables certainement, mais pour tout changer cela paraît beaucoup utopique. Il faut prendre en compte la dimension humaine. Pensez bien que les utilisateurs vont devoir affronter la prise en main d'un nouveau système et de nouveaux processus.

Votre aspiration d'implémenter votre système et non le meilleur système pour les utilisateurs a de gros risque de fortement ralentir le déploiement, voire de tuer le projet. Un projet réussi se mesure également et surtout à son acceptation par les utilisateurs, ils doivent adhérer.

Lorsque vous lancez un projet QMS, vous devez avoir des convictions factuelles sur les objectifs du système mais ce sont les utilisateurs qui vont vous aider à construire les processus, définir les données et les indicateurs à exploiter.

Ayez des objectifs chiffrés, c'est à vos collaborateurs de vous expliquer comment ils comptent y arriver.

Faites des ateliers de modélisation avec des personnes de terrain et entrepreneurs qui utilisent les systèmes tous les jours.

Fixez le cadre et les limites de votre projet dans votre entreprise et sa culture, ils seront votre fil rouge pour mener votre projet. Recherchez l'équilibre entre le système idéal et rationnel. Par exemple, quel est le niveau de responsabilisation des acteurs attendu (système flexible ou bloqué/limitant) ? ou est le degré de personnalisation de votre QMS. Garder à l'esprit la finalité et les enjeux..

## 2. Les intégrateurs ne sont pas vos amis mais ils ne sont pas vos ennemis non plus...

Avant même de penser à faire quoi que ce soit, il faut connaître le fonctionnement de votre ou vos sites. Il vous faut modéliser vos processus avec une cartographie du type : qui fait quoi et quand ? Il faut être précis et coller le plus possible à la réalité. Définir les entrées, les sorties, les contributeurs et les livrables de chaque étape.

Une fois cela fait, vous allez devoir harmoniser la pratique entre tous les sites, en veillant au respect des exigences réglementaires.

Faites simple et responsabilisez les acteurs, au lieu de construire un système ultra verrouillé dans lequel on s'empresse de construire des voies de contournement ...

Gardez bien à l'esprit que vous construisez votre QMS, celui qui s'intégrera parfaitement dans votre entreprise et non pas "un QMS" (on veut développer de la valeur ajoutée). Vous devez intégrer les conditions de votre entreprise et vos objectifs. Qu'attendez-vous de votre QMS ?

Sans cette précieuse cartographie, vous ne pourrez pas faire votre URS pour sélectionner le meilleur fournisseur de QMS, pire vous vous ferez convaincre par l'éditeur que certaines solutions sont les plus adaptées à vos besoins (que vous ne connaissez pas vraiment).

Comme le disait Bill Gates "Je choisis toujours une personne fainéante pour effectuer un travail difficile. Car je sais qu'elle trouvera un moyen facile de le faire." Autrement dit, si vous ne savez pas ce que vous voulez, vous allez vous retrouver avec la solution la plus facile à développer pour l'intégrateur. Le système doit s'adapter aux processus et non l'inverse.

Prenez garde à l'apparente flexibilité des solutions proposées. Si la solution est flexible, vous allez être encouragé à créer des exceptions. Votre but est d'avoir un processus clair et uniforme sur l'ensemble du site ou du groupe. Faire des exceptions rendra le système inutilement complexe et extrêmement difficile à maintenir. C'est pour cela qu'il ne faut pas négliger la phase de modélisation et d'harmonisation des processus. Représentez-vous votre QMS comme une canne, il doit être suffisamment robuste pour nous aider à avancer mais il ne doit pas marcher à notre place

En équipe et en vous appuyant sur l'expertise et l'expérience de votre intégrateur, spécifiez exactement ce que vous voulez.

Venez avec le "quoi" (ce que vous voulez), présentez-le et débattre-le avec votre intégrateur pour définir le comment. Ensuite, portez ensemble le sens de votre QMS.

### 3. Le QMS n'est pas un outil de pilotage

Si on vous vend un QMS comme étant l'outil miraculeux qui vous permettra de respecter systématiquement vos deadlines, la vérité du terrain va vous rappeler durement à l'ordre.

Le QMS est un programme, il n'a pas de pitié, il n'oublie rien et ne pardonne rien. Les tâches vont s'empiler sur les "Dashboard" et tout ce qui ne bloque pas le flux va lentement devenir invisible, caché derrière les urgences du quotidien. Les premiers à souffrir vont être les CAPA, les approbations de **SOP et les "changes control"** (qui n'a pas de backlog sur au moins 2 de ces 3 processus ?)

Pensez à un QMS comme aux placards de votre cuisine. Au début on sait exactement ce qu'il y a dedans et plus on avance dans le temps, plus les choses que l'on n'utilise jamais sont poussées au fond. Lorsqu'on déménage, on trouve toujours une boîte de choucroute périmée depuis 3 ans, des tupperwares de formes étranges et de contenances peu pratiques ou des couteaux bizarres pour couper les tomates en tranches.

Dans vos réflexions pour construire votre QMS, il est impératif d'inclure la dimension "données" et son exploitation. Quelles données me seront utiles ? Quelles règles de gestion ? Quelle source d'intégration dans mon entreprise et son écosystème ? Pour quoi faire ? Comment l'atteindre et l'extraire rapidement ? Comment les classer ? Votre QMS hébergera très vite des milliers de données qu'il vous faudra exploiter pour optimiser votre activité. Ces questions sont centrales et doivent influencer la construction de votre QMS.

Pour pallier à cela, il faut faire 4 choses :

- Définir des secteurs pour répartir de façon homogène les encours des différents processus. Le processus aura beaucoup plus de chances d'être traité si le responsable est clairement identifié et notifié. (Acteur ciblé : processus traité)
- Prévoir à l'avance des extractions permettant d'obtenir toutes les informations nécessaires, caractériser l'encours des processus et le répartir dans les différents secteurs. Les attendus pour exploiter les données et processus doivent être obligatoirement inclus dans la conception.
- Mettre en place des pilotages (visuelle de préférence) pour chacun des processus et des secteurs basés sur les extractions du QMS. Il est un outil d'appui pour les animateurs terrain.
- Nommer des garants de processus : des personnes chargées de maintenir le processus dans le système (rappeler à l'ordre les utilisateurs qui ne remplissent pas correctement les champs, vérifier que les points de pilotage fonctionnent bien et proposer des ajustements.) Je conseillerai vivement de mettre cette charge dans la définition de fonction. Ce n'est pas une petite charge mais des managers de système efficaces seront d'un grand bénéfice pour votre organisation et vos temps de cycle.

Notez que plus le processus du système est complexe, plus l'ampleur de la tâche et le risque de dérive sont importantes : **(Change contrôle > déviation > CAPA > système documentaire)**

C'est ici que vos convictions évoquées dans le premier chapitre seront utiles. Elles vous permettront de définir les objectifs chiffrés que vous donnerez à vos collaborateurs à travers les pilotages.



### 4. Réussir son paramétrage

Le paramétrage des processus est un moment crucial. Il se déroule après le choix du logiciel qui va être utilisé et avant le déploiement. C'est pendant cette étape que l'équipe projet va contraindre le logiciel à suivre le processus (et non l'inverse) en tenant compte des contraintes acceptées lors du choix de ce dernier par rapport à d'autres solutions. Le système est un support pour structurer le travail mais la qualité des analyses et du contenu repose sur les utilisateurs.

Le point de départ est la finalité. Un QMS est un outil de gestion de données dont le but est de construire une application pour permettre d'avoir les bonnes données, accessibles au bon moment et aux bonnes personnes.

Le plus important pour réussir le paramétrage des différents processus sont **les équipes projet**. Elles doivent être représentatives des utilisateurs et avoir une légitimité pour conduire le changement. Elles doivent être constituées par des experts métier et pas uniquement des managers. L'équipe doit maîtriser parfaitement les enjeux du processus concerné, les entrants, les sortants, les contraintes et les objectifs.

Il faut également veiller à ce que les rôles entre les acteurs du projet et les utilisateurs soient bien définis et ne s'inversent pas en cours de projet. Le risque étant d'ajouter des modifications de confort ou liées à des peurs individuelles qui peuvent ruiner une partie du travail et mettre en danger le déploiement.



Le système conçu doit être maintenable et pérenne. Le projet doit aussi intégrer la bonne gestion du système lors de son cycle de vie.

Le projet doit avoir du sens pour les équipes. Ils vont travailler avec cet outil pour au moins une dizaine d'années et c'est cette étape de paramétrage qui va décider si l'utilisation va être une galère ou un plaisir. Et donc finalement décider de l'acceptation ou non de la solution.

En finalité et simplement, la définition d'un processus nous rappelle l'essentiel : **actions corrélées transformant des éléments d'entrée en éléments de sortie. L'équipe projet et l'intégrateur doivent être focalisés sur la création de valeur au sein des processus mises en œuvre, le tout au service de l'entreprise.**

### 5. Réussir son déploiement

Le déploiement est l'aboutissement du projet. Les utilisateurs cessent d'utiliser leurs anciens systèmes et vont utiliser le nouveau dans leurs quotidiens. Les AQ ont enfin un système unique, arrétant ainsi de réconcilier les données incohérentes issues de multiples fichiers. Enfin une base unique de travail existe !

**Le maître mot pour réussir le déploiement est la communication. Communiquez sur le sens de votre projet aux utilisateurs !**

Un projet est un élément de réponse de l'entreprise à un problème identifié. Quel était le problème de base ? Comment y répondre ? Quelles sont les fonctions du logiciel qui permette d'atteindre cet objectif ?

Donnez de la perspective. Nous sommes à la première étape d'un long voyage que nous allons réaliser ensemble. Participez en remontant des idées d'amélioration, de nouveaux besoins ou tout simplement lors de la mise en place des prochains processus.

Pour apporter de la sérénité et un effet "quick-win", privilégiez un démarrage progressif. Commencez par implémenter un processus fédérateur (un processus peu complexe, qui était très mal géré dans l'ancien système).

Le succès du premier processus implémenté avivera l'enthousiasme des utilisateurs qui en réclameront plus. Ce démarrage en douceur évitera l'effet "big bang" générateur de stress et de perte de repère pouvant impacter la continuité des opérations.

Vous avez déjà subi une mise à jour que vous n'avez pas demandé d'un logiciel que vous maîtrisiez à la perfection ? (Mise à jour de Microsoft Word qui saute 3 ou 4 versions, Windows 7 à Windows Vista...). On passe par une succession de plusieurs étapes : choc, déni, colère, peur, tristesse, acceptation...

Le pire étant de se retrouver à ne plus savoir comment effectuer les tâches du quotidien qui étaient avant si simples.

Le plus important est d'accompagner avec un réseau de spécialistes (key-users). Lors des formations initiales, réalisez des formations "pratiques" avec des exemples concrets et complétez-les par des accompagnements terrains et individualisés. Les formations initiales sont importantes pour rassurer mais d'une efficacité très limitée. Le plus efficace est d'apprendre en essayant. La disponibilité et la réactivité de ces key-user est essentiel pour passer du projet à la mise en production (phase d'"hypercare") et un complément très efficace aux supports de type SOP ou tutoriels.



Évitez à tout pris les phrases "*de toutes façons maintenant c'est comme ça*". Anticipez les points de frictions (vous les connaissez, ce sont les concessions qui ont été faites lors du choix du logiciel et les uniformisations de pratique pour éviter les exceptions). Fournissez un kit de communication pour expliquer pourquoi ces choix ont été faits. Quelles étaient les contraintes et comment on a dû y répondre ? Focalisez sur les points positifs, l'étendue des perspectives et le chemin parcouru !

## 6. Conclusion

La mise en place d'un (nouveau) QMS est un grand moment pour une entreprise pharmaceutique. Il doit être synonyme d'amélioration du niveau de qualité et de performance. Mais ces objectifs ne pourront être atteints que si le projet est méticuleusement préparé par des personnes compétentes et une vision d'ensemble parfaitement maîtrisée.

La cartographie des processus, suivie par l'harmonisation des pratiques, sont probablement les étapes en amont du projet les plus importantes. Elles vous permettront non seulement de sélectionner efficacement le meilleur éditeur mais vous permettront de dégager les points critiques et les leviers de performance de chacun des processus étudiés en clarifiant les acteurs, les livrables et les délais.

Réaliser un projet à la mesure des possibilités de l'entreprise et non à la mesure de ses propres ambitions est parfois difficile mais c'est pourquoi une bonne équipe projet, représentative, compétente et avec suffisamment de temps alloué est essentielle.

Gardez à l'esprit qu'un problème de QMS peut paralyser la libération ou entraîner une mise en demeure et significativement impacter la performance de la qualité. Il est donc crucial de ne pas négliger les ressources allouées à ce projet.

Le QMS est l'application centrale du système Qualité, un gage de confiance et le support indispensable pour des inspections réussies et une qualité efficace. La mise en place d'un QMS est une merveilleuse opportunité, mettez tous les atouts de votre côté et savourez ce projet !



# Validation of the Imaging Technology for a novel microbiological colony counter.

By David L. JONES - Rapid Micro Biosystems

Most microbiologists would claim that the recorded number of colony forming units (CFU) were data. However, that number is someone's (skilled technician) interpretation of the number of colonies on the plate. Experience has shown that different technicians (each skilled) can and frequently do observe different counts on the same sample and the data recorded in the lab notebook or batch record. However, these are the best data available to us.



It must also be remembered that the CFU is only an estimate of the number of cells present. It is a skewed estimate at best, as the only cells able to form colonies are those that can grow under the conditions of the test (e.g., incubation media, temperature, time, oxygen conditions).

Even those do not represent a single cell, but rather those that happened to be well separated on the plate and so can be distinguished after growth. A colony could arise from one cell or several thousand cells, Sutton<sup>(1)</sup>.

The ability to accurately count colonies depends on many factors e.g., acuity of the analyst vision, lighting conditions, size and color contrast of the colony against the media color. In a multi-center study by Paris et al<sup>(2)</sup> a very good analysis was performed looking at the critical parameters using beads of different sizes and colors distributed around petri plates.

From the 3 criteria influencing the detection accuracy, the most significant appears to be:

1. A clear correlation between the beads size and the detection performance. Below 212-250  $\mu\text{m}$  up to 74% of incorrect results are measured, and the smaller the beads, the worse the enumeration error level is.
2. Colony location was also a factor, 212-250  $\mu\text{m}$  beads located at the middle or the edge of the plate demonstrated a significant reduction of accurate counts, from 91.20% to 67.20%.
3. The influence of contrast was less significant but for beads around 212-250  $\mu\text{m}$  there was better detection with higher contrast.

Based on those results, an accurate limit of detection for the human eye is close to 250  $\mu\text{m}$ . Under this threshold, the percentage of false negatives increases significantly.

The use of membrane filtration to recover organisms has lower working ranges due to smaller surface area than with a 90mm Petri plate. ASTM provides countable ranges of 20-80 CFU/membrane, 20-200 CFU for spread plates, and 30-300 CFU for pour plates<sup>(3)</sup>. The US Food and Drug Administration Bacterial Analytical Manual (BAM) recommends 25-250 CFU/plate as a countable range<sup>(4)</sup>.

Within the ranges quoted the ability of the operator to accurately count the colonies deteriorates as numbers get higher. The inability to detect merged colonies that occur more frequently on a crowded plate also affects accuracy. A guidance to compare the ability of analysts to count colonies is given in APHA Standard Methods for the Examination of Dairy Products 85, the analyst counts must not differ 90% of the time by more than 10% from the mean count performed by 3 independent analysts.

The goal of the paper is to validate that an automated colony counter can address the key requirements to accurately enumerate colonies on a growth media while minimizing the negative effects of some of the variables listed above.

### 1. Colony counter technology

To improve accuracy and repeatability for colony enumeration, recent advances in Pharmaceutical microbiology have seen the introduction of technologies designed to automate the enumeration of colonies on the surface of media plates or other support matrices. The illumination and detection systems used in these technologies vary from full spectrum white light bulbs through narrower wavelength LEDs to very narrow wavelength lasers. Data capture is usually by a Photo Multiplier Tube (PMT) or a Charge Coupled Detector (CCD) with some form of wavelength selecting filter(s) through a lens, that may magnify the image. The technology used will in each case detect microbes as either single cells, microcolonies or full colonies and through the use of software algorithms separate true microbial counts from non-microbial objects that could cause false positives. The accuracy of the technology depends on the ability of the software to interpret the images of a wide range of microbial colony shapes, colors and sizes with a range of background materials that may confuse the detection algorithms. The growth characteristics of organisms can also create problems due to cells clumping or growing together or swarming rapidly over the plate. With the importance for the accurate enumeration of any microbial contaminant in a pharmaceutical product it is critical that the accuracy of the enumeration be determined during the validation process.

The technology used for the detection of microbial microcolonies uses a black mixed ester cellulose membrane to support growth and reduce background fluorescence during colonial growth on traditional microbiology media substrates.

The detection of events on the membrane surface is a combination of physical size and fluorescent intensity. The fluorescent intensity is primarily driven by the cell volume (that contains the flavin fluorophore). Robust yeast cells with large volumes can be detected in smaller colonies, ~10 cells, than the slim rod bacteria, ~100 cells.

The Growth Direct technology uses the natural autofluorescence of microorganisms to facilitate their detection on the membrane surface. The details of the technology are described by London et al<sup>(6)</sup>.

### 2. Vision validation strategy

Accuracy of the result is the key parameter to assess the performance of the vision system and associated software. However, to assess the accuracy a suitable control method needs to be defined. From the end user viewpoint, the “gold Standard” is the cfu result that a trained and experienced analyst would obtain given a cassette with growing colonies. There are some drawbacks to this approach:

1. The ability of analysts to count colonies can be variable through training level and visual acuity colonies can merge and by performing the traditional endpoint read at day 5 to 7 the analyst could call the combined entities a single colony.
2. Colonies increase in size with time so a count on day 3, 5 or 7 may differ significantly due to the degree of overgrowth seen.
3. if the colony is very small at the end point it may be lost against the media background, especially if the colony is semi transparent, and be invisible to all analysts.

Using multiple analysts to read each test plate will improve the accuracy and be a good assessment of the analysts “control” count.

A more definitive assessment of the accuracy of the system can be made by utilizing the Growth Direct® software to extract each image in the test series and visually check the decisions made by the software for each of the developing colonies at each timepoint. This would be defined as the “Reference Method”.

### 3. Parameters Potentially Affecting the Growth Direct® Advanced Imaging System

In order to validate that the technology accurately enumerates microorganisms, examples of the full spectrum of variables that may be seen need to be tested. The following factors are among those that were evaluated:

1. Media type may affect detection, TSA (with EM derivatives), SDA and R2A
2. Cellular Volume: Representative size range for bacteria, yeast and mold. Extremes for bacterial cells would be *B. diminuta* and *B. megaterium*. The Growth Direct® system cannot detect a single cell but uses micro colonies, the detection of which. The detection of a micro colony depends on the number of cells and the volume of the cells (large volume increases flavin content) to have sufficient fluorescent signal for detection.
3. Colony morphology: e.g., shape, margins, elevation, size, texture, pigmentation and general optical properties
4. Color: transparent, colorless, cream, tan, white, yellow, orange and red
5. Colony size: pinpoint, small, medium and large
6. Pigment types: different organisms contain a range of pigment types that may affect detection
7. Application type: the source of the sample can affect the colony types detected.

To validate the accuracy of enumeration, test cassettes were run for all the test species defined in the tables below. Sufficient cells were used to generate a colony number that can be easily counted by eye, 1 to 150 cfu. The colonies on a media cassette were enumerated by the Growth Direct system and on the same cassette by multiple analysts, usually 3, immediately after incubation on the system.

Table 1: Representative Microorganisms used to test vision

<i>Bacillus diminuta</i>
<i>Aspergillus brasiliensis</i>
<i>Alternaria spp.</i>
<i>Bacillus megaterium</i>
<i>Bacillus subtilis</i>
<i>Bacillus cereus</i>
<i>Burkholderia cepacia</i>
<i>Candida albicans</i>
<i>Chromobacterium violaceum</i>
<i>Cladosporium cladosporoides.</i>
<i>Corynebacterium xerosis</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Fusarium spp.</i>
<i>Micrococcus luteus</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Penicillium spp.</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Serratia marcescens</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>

#### 4. Enumeration accuracy

Accuracy was performed using the Environmental monitoring format:

EM format- organisms spread plated to the EM cassette membrane surface that is supplied in contact with the media, TSA LP80. Media cassettes were incubated on the system for 3 to 5 days at 20-25°C or 30-35°C.

At the end of the incubation the colonies on each of the test cassettes were enumerated by 3 independent operators. The mean counts for the operators were compared to the result generated by the system.

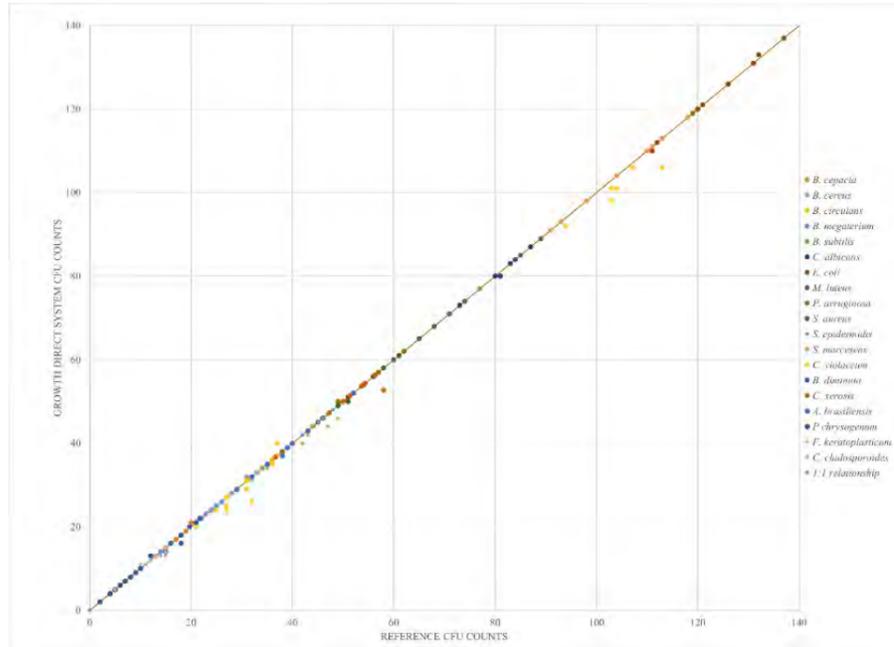


Figure 1 Accuracy plot for the 19 test organisms comparing CFU results obtained by the colony counter and the reference method.

Overall, there is an excellent agreement between the reference method count and the counts obtained using the colony counter technology. As the technology is based on traditional microbiology there are still cases where colonies are located so close together that they merge before the algorithms can detect separate entities. Those mergers however are less frequent than would occur using the discriminatory power of the human eye. Figures 8a and 8b show the effect on accuracy with the introduction of the human eye for colony enumeration.

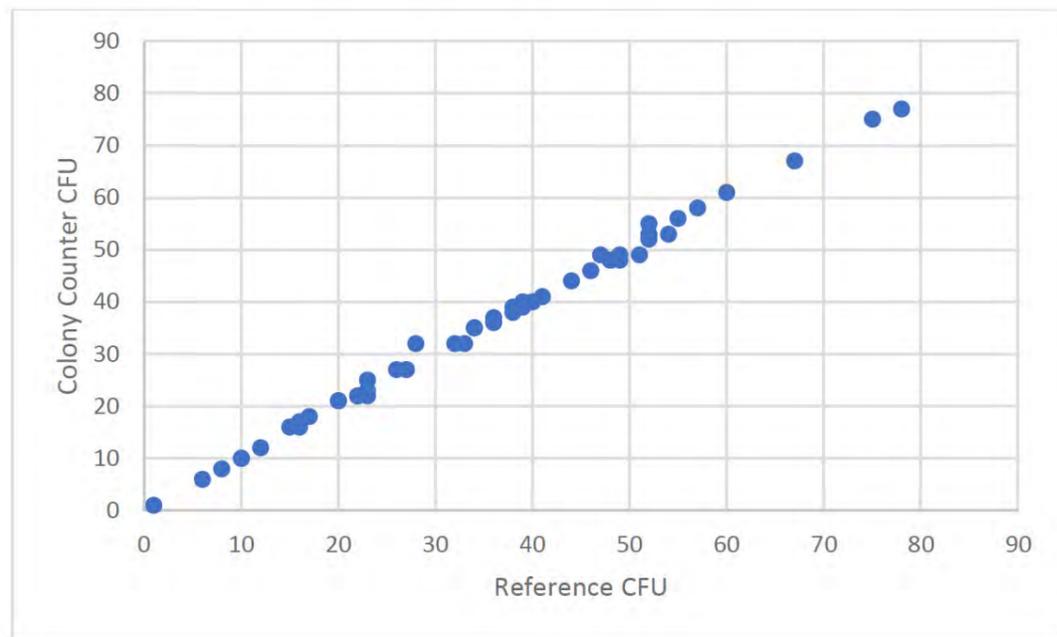


Figure 2a, Reference CFU compared to colony counter CFU from active air samples taken from an unclassified area adjacent to a clean room. Enumeration performed after Day 3 of incubation.

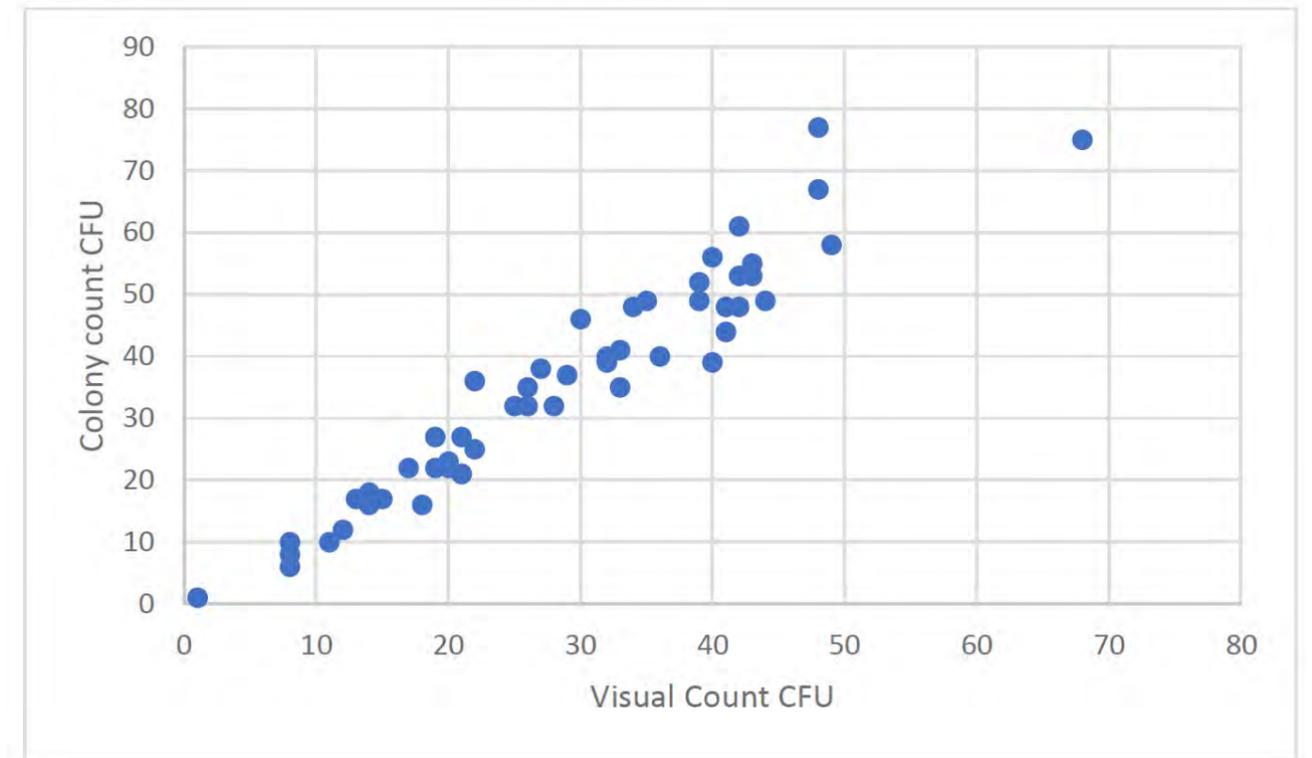


Figure 2b, mean visual CFU from 3 analysts compared to colony counter CFU. Samples from active air samples taken from an unclassified area adjacent to a clean room. Enumeration performed after Day 3 of incubation.

As can be seen from Figure 2 a and b, the accuracy of the human count is inferior to the automated colony counter. It should be noted that in the range of organisms more characteristic of a production facility, <<50cfu, the colony counter has extremely good accuracy compared with the reference count. At higher counts some inaccuracy can occur due to merger colonies.

# Technologies Barriere & révision de l'Annexe 1 : exigences & réponses opérationnelles pour les industriels.

Par Marc BESSON - Axys Network  
m.besson@axys-network.com

## 5. Discussion

Colony counter technology has been an evolving science since the early models from the 1970's. Improving illumination modules with more camera pixel optics gave better image discrimination that improved the detection of colonies. The early "end point" methods (read once at the end of incubation) were limited in the enumeration due to the growth characteristics that could merge colonies. A lower colony count than the true value would then be the result. The merged colonies were very difficult to isolate with software algorithms available at the time. Three improvements in this area have made a significant improvement to colony counter performance that facilitates its application to routine QC testing in the pharmaceutical industry:

- Use of natural autofluorescence by the colony allowed specific colony detection compared to visible light for colonies of the same color as the media or that occurred at the edge of Petri Plates.
- The use of machine learning/AI has enabled far better discrimination of the colonies from background noise or other objects.
- Use of a "kinetic" approach where images are taken at intervals through the incubation phase. This approach allows the discrimination of colonies before they merge thus giving a more accurate count.

The application of the technology to routine use has been encouraged by the addition of automation. Colony counting and the manual effort required to incubate, count and record the data has always been an issue for microbiology staff. More recent technologies have implemented the automated incubation with the colony count technology and associated secure data transfer to central databases or electronic batch records. Prior to use in a pharmaceutical environment the analytical method needs to be fully validated for its intended use. This document can be used as supporting information for the validation of the Growth Direct® system as the unit goes through the traditional Installation/Operational, Performance and Method Qualification (IOPMQ) process. The testing described in this paper was the result of a risk analysis performed to define what the key factors were that could adversely affect the performance of the test method. As a result, the data show that the system is a robust and accurate analytical tool for the enumeration of microbial colonies for the major applications used in the microbiology QC laboratory. The technology has been implemented globally for routine testing and has been successfully included in a number of regulatory drug applications.

La version finale officielle de l'Annexe 1 (Manufacture of Sterile Medicinal Products -Volume 4 EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use), en date du 22 août 2022, a été publiée le 25 août 2022. Cette version finale, tant attendue par les industriels, fait suite à un long processus de révision initié en 2015 par un groupe de travail réunissant inspecteurs GMP/GDP et représentants du PIC/S (Inspection Working Group - IWG) et un processus de consultation animé par différentes associations comme A3P, PDA, PHSS, ISPE, EFPIA ...



La version finale de l'Annexe 1 résulte donc d'une remise à jour de la dernière version draft proposée par l'IWG (draft Annex 1-version 12 publiée le 19 février 2020) sur la base des commentaires remontés par la voix des associations de l'Industrie pharmaceutique.

Au sein du groupe inter-associations, A3P a significativement contribué au processus de consultation à travers le GIC Annexe 1 regroupant experts industriels et fournisseurs en transmettant ses commentaires et propositions à l'EMA en réponse au Concept Paper publié en 2015, à la version draft de décembre 2017 et enfin à la version 12 de février 2020.

Parmi les différentes évolutions observées dans les drafts successifs et dans la version finale de l'Annexe 1, la section sur les Technologies Barrières (TB) détaillée dans les chapitres 4.18 à 4.22, a été significativement modifiée et renforcée par rapport à la dernière version officielle de 2008. Outre l'extension de l'isotechnie aux TB avec l'introduction des RABS, ces chapitres introduisent des mises à jour par rapport aux pratiques de l'industrie mais aussi de nouvelles exigences dont certaines peuvent avoir des impacts importants pour les industriels.

**Cet article a pour objet de rappeler et de commenter les évolutions de la version finale de l'Annexe 1 par rapport à la version 12 draft (longtemps utilisée comme base de travail pour anticiper les changements et nouveaux requis réglementaires) pour les Technologies Barrières et de faire le point sur des réponses opérationnelles possibles répondant aux nouvelles exigences spécifiques des TB, à travers notamment des propositions faites par le GIC A3P Annexe 1.**

## References

1. Sutton S, "How Many", PMF Newsletter. 12 (9), 2006.
2. Paris, A.; Plourde-Awobi, L.; From variable operator numeration to the standardized 3P station automated colony counting on environmental monitoring culture media plates. La Vague. 2020, 66, July, 27-34.
3. ASTM, D5465-93 (1998) Standard Practice for Determining Microbial Colony Counts from Water Analyzed by Plating Methods, 1998.
4. FDA, Maturin, LJ and JT Peeler, "Chapter 3: Aerobic Plate Count, Bacteriological Analysis Manual, <http://www.fda.gov/food/Sd.enceResearchLaboratoryMethodsBacteriologicalAnalyticalManualBAMfucrn063346.htm>, (accessed June 28, 2011
5. 2004 APHA Standard Methods for the Examination of Dairy Products
6. London, R., J. Schwedock, A. Sage, H. Valley, J. Meadows, M. Waddington and D. Straus 2010. An automated system for rapid non-destructive enumeration of growing microbes. PLoS ONE 5(1): e8609

### 1. Promotion des Technologies Barrières pour les procédés aseptiques

Le chapitre 4.3 de la version finale de la nouvelle Annexe 1 recommande clairement l'utilisation des TB en cas de procédés aseptiques. Ce chapitre est resté identique au texte de la version 12.

*4.3 Restricted Access Barrier Systems (RABS) or isolators are beneficial in assuring required conditions and minimizing microbial contamination associated with direct human interventions in the critical zone. Their use should be considered in the CCS. Any alternative approaches to the use of RABS or isolators should be justified.*

Le GIC A3P Annexe 1 avait cependant proposé un texte alternatif pour tenir compte de la situation de nombreux sites utilisant des zones conventionnelles A/B :

*When designing new processes /manufacturing lines or revamping existing ones, Restricted Access Barrier Systems (RABS) and isolators should be preferred in order to minimize the microbial contamination associated with direct human interventions in the critical zone. Their use should be considered in the CCS. Alternative approaches to the use of RABS or isolators should be justified.*

Dans la version 2022 de l'Annexe 1, Il n'est pas clairement expliqué comment les industriels peuvent justifier le maintien de zones conventionnelles A/B, mais on peut penser que tout nouveau projet / nouvelle ligne ou modification majeure de lignes existantes sans évolution vers les TB ou tout autre système offrant le même niveau d'Assurance de Stérilité (système clos, robotisation ...) pourrait être remis en question lors d'inspections ou lors des demandes de modifications / notification auprès des autorités de santé .

En vue des futures inspections GMP qui s'appuieront sur la nouvelle version de l'Annexe 1 (date de mise en application opposable : 25 août 2023 à l'exception des exigences du chapitre 8.123), il semble ainsi risqué pour les industriels de ne pas préparer des plans d'investissement à court/ moyen terme pour démontrer l'engagement de la Direction en faveur d'un renforcement de la ségrégation personnel /produit pour les lignes conventionnelles existantes et d'un investissement pour une évolution vers les TB en cas de procédés aseptiques.

Le chapitre 8.9 (section Aseptic Processing) renforce les exigences d'utilisation des TB afin de réduire le besoin d'interventions critiques dans le grade A et de minimiser le risque de contamination. La robotique et l'automatisation des processus peuvent également être envisagées pour éliminer les interventions critiques humaines directes (par exemple, tunnel de chaleur sèche, chargement automatisé du lyophilisateur, stérilisation en place).

### 2. Evolution des chapitres consacrés aux Technologies Barrières (chapitres 4.18 à 4.22)

La version finale de l'Annexe 1 regroupe les exigences GMP sur les TB sur 5 chapitres (4.18 à 4.22) alors que la version 12 les regroupait sur 7 chapitres (4.18 à 4.24). Si les exigences restent globalement identiques, une distinction claire entre RABS et isolateurs est maintenant présente (recommandation formulée par le GIC A3P Annexe 1 et donc prise en compte par l'IWG).

→

### 2.1 introduction sur les TB et risques liés aux transferts entrant/sortant des composants et matériels

Exigences draft Annexe 1 version 12		Exigences Annexe 1 version finale août 2022		Recommandations/Commentaires GIC A3P Annexe 1 sur la version 12
Chap.	contenu	Chap.	contenu	
4.18 4.19	Isolator or RABS technologies, and the associated processes, should be designed to provide protection of the Grade A environment. The entry of materials during processing (and after decontamination) should be minimized and preferably supported by rapid transfer technologies or transfer isolators.  The design of the RABS or isolator should take into account all critical factors associated with these technologies including the quality of the air inside and the background environment, the materials and component transfer, the decontamination and/or sterilization processes, the risk factors associated with the manufacturing operations and the operations conducted within the critical zone.	4.18	Isolators or RABS, which are different technologies, and the associated processes, should be designed to provide protection through <b>separation of the grade A environment from the environment of the surrounding room. The hazards introduced from entry or removal of items</b> during processing should be minimized and supported by <b>high capability transfer technologies or validated systems</b> that robustly prevent contamination and are appropriate for the respective technology.	L'exigence consistant à minimiser l'entrée de matériels n'est pas adaptée notamment pour les lignes de remplissage à haute cadence sous isolateurs. Il convient aussi de prendre en compte les risques liés aux sorties de matériels. Il est préférable de maîtriser les risques liés aux transferts par des systèmes adaptés et validés plutôt que limiter les flux entrants.

#### Discussion

La version finale de l'Annexe 1 insiste sur les risques de contamination liés aux transferts entrant/sortant de matériels de la zone environnante vers la zone critique grade A. De multiples systèmes de transferts adaptés aux RABS et surtout aux isolateurs sont disponibles en fonction des besoins (systèmes de type RTP®, isolateurs de transfert, SAS de décontamination, tunnel VH<sub>2</sub>O<sub>2</sub> , E-Beam, NTT, Component Processing System .....). Ces systèmes doivent :

- faire l'objet d'une analyse de risque en vue de leur conception et de leur adaptation aux procédés et besoins et d'une qualification robuste en cohérence avec les résultats de l'analyse de risque,
- être mis sous contrôle via des procédures d'utilisation et de maintenance permettant de maîtriser les risques liés à leur utilisation (par exemple maîtrise du "Ring of Concern" par décontamination préalable des joints parties Alpha/Beta des systèmes DPTE® avant leur connexion),
- faire l'objet d'une formation/qualification du personnel à l'ensemble de ces risques.

→

2.2/ Conception des RABS et isolateurs

Exigences draft Annexe 1 version 12		Exigences Annexe 1 version finale août 2022		Recommandations/ Commentaires GIC A3P Annexe 1 sur la version 12
Chap.	contenu	Chap.	contenu	
4.20	The critical zone of the RABS or open isolator used for aseptic processes should meet Grade A requirements with unidirectional airflow. In closed isolator systems where airflow may not be unidirectional, it should provide Grade A conditions and be demonstrated to provide adequate protection for exposed products during processing. The design of the RABS and open isolators should ensure a positive airflow from the critical zones to the supporting background environment; (unless containment is required in which case localized air extraction is required to prevent contamination transfer to the surrounding room). Negative pressure isolators should only be used when containment of the product is considered essential and risk control measures are applied to ensure the critical zone is not compromised.	4.19	The design of the technology and processes used should ensure appropriate conditions are maintained in the critical zone to protect the exposed product during operations. <b>i. Isolators:</b> <u>a.</u> The design of open isolators should ensure grade A conditions with first air protection in the critical zone and unidirectional airflow that sweeps over and away from exposed products during processing. <u>b.</u> The design of closed isolators should ensure grade A conditions with adequate protection for exposed products during processing. Airflow may not be fully unidirectional in closed isolators where simple operations are conducted. However, any turbulent airflow should not increase risk of contamination of the exposed product. Where processing lines are included in closed isolators, grade A conditions should be ensured with first air protection in the critical zone and unidirectional airflow that sweeps over and away from exposed products during processing <u>c.</u> Negative pressure isolators should only be used when containment of the product is considered essential (e.g. radiopharmaceutical products) and specialized risk control measures should be applied to ensure the critical zone is not compromised. <b>ii. RABS:</b> The design of RABS should ensure grade A conditions with unidirectional airflow and first air protection in the critical zone. A positive airflow from the critical zone to the supporting background environment should be maintained.	NA.

Discussion

Les technologies RABS et isolateurs sont bien distinguées dans la version de 2022, diminuant les risques d'amalgames entre ces deux technologies. Pour les isolateurs clos, un flux unidirectionnel est requis lorsque des opérations critiques ont lieu (par exemple remplissage aseptique).

2.3 Classification de la zone environnante et Analyse de risques

Exigences draft Annexe 1 version 12		Exigences Annexe 1 version finale août 2022		Recommandations/ Commentaires GIC A3P Annexe 1 sur la version 12
Chap.	contenu	Chap.	contenu	
4.21 4.22	For RABS used for aseptic processing, the background environment should meet at least Grade B. The background environment for open isolators should meet Grade C or D, based on a risk assessment. Airflow studies should be performed to demonstrate the absence of air ingress during interventions, such as door openings. The background environment of a closed isolator should correspond to a minimum of Grade D. The disinfection/ decontamination programme should be included as a key consideration when performing the risk assessment for the CCS of an isolator. Where additional process risks are identified, a higher grade of background should be considered. The decision as to the supporting background environment should be documented in the CCS.	4.20	The background environment for isolators or RABS should ensure the risk of transfer of contamination is minimized. <b>i. Isolators:</b> <u>a.</u> <b>The background environment for open isolators</b> should generally correspond to a <b>minimum of grade C. The background for closed isolators</b> should correspond to a <b>minimum of grade D.</b> The decision on the background classification should be based on risk assessment and justified in the CCS. <u>b.</u> Key considerations when performing the risk assessment for the CCS of an isolator should include (but are not limited to); the bio-decontamination programme, the extent of automation, the impact of glove manipulations that may potentially compromise 'first air' protection of critical process points, the impact of potential loss of barrier/glove integrity, transfer mechanisms used and activities such as set-up or maintenance that may require the doors to be opened prior to the final bio-decontamination of the isolator. <b>Where additional process risks are identified, a higher grade of background should be considered unless appropriately justified in the CCS.</b> <u>c.</u> <b>Airflow pattern studies</b> should be performed at <b>the interfaces of open isolators to demonstrate the absence of air ingress.</b> <b>ii. RABS:</b> <b>The background environment for RABS</b> used for aseptic processing should correspond to a <b>minimum of grade B</b> and <b>airflow pattern studies</b> should be performed to demonstrate <b>the absence of air ingress during interventions, including door openings</b> if applicable.	- Différencier isolateurs et RABS pour une meilleure compréhension des exigences. - Préciser si les isolateurs pour tests de stérilité (isolateurs clos) doivent répondre à l'exigence d'une classe D. - Clarifier les exigences en termes d'analyse de risques pour un isolateur

Discussion

La version finale de l'Annexe 1 apporte une différenciation claire entre isolateurs et RABS concernant la classification de la zone environnante (un seul chapitre mieux structuré) et rajoute des exigences spécifiques en matière de prévention des contaminations de la zone critique des isolateurs.

- Il n'est plus permis de localiser des isolateurs ouverts en classe D, seule la classe C (au minimum) est désormais autorisée, ce qui est aussi maintenant le standard normalement appliqué dans l'industrie pour les isolateurs de production (notamment pour répartition aseptique).
- La classification de la zone environnante doit être justifiée par une analyse de risques tenant compte des risques de contamination (microbiologique et particulaire) des matériels qui entrent dans les isolateurs par les systèmes de transfert et en considérant toutes les sources/voies potentielles d'entrée de contaminants dans les isolateurs "ouverts". Le passage d'une classe C minimum au lieu d'une classe D comme autorisé précédemment permet de mieux maîtriser les conditions environnementales et la contamination particulaire/microbiologique autour des points d'entrée/sortie des isolateurs à travers les éléments suivants :
  - Monitoring des conditions environnementales par plan de surveillance plus soutenu (min 2 fois/semaine pour une classe C au lieu d'une fois par mois pour une classe D),
  - Conditions d'entrée du personnel et du matériel mieux contrôlées (conception des SAS personnel et matériel et tenue du personnel plus couvrante),
  - Fréquence de nettoyage et de décontamination renforcée de la zone environnante.

- La nouvelle version de l'Annexe 1 liste plus précisément les points à considérer pour les analyses de risques en vue de la Contamination Control Strategy (CCS) relative à l'utilisation des isolateurs, en particulier les risques potentiels liés aux pertes d'intégrité des ensembles gants/manchettes et les conséquences sur l'environnement de la zone critique et les produits.  
En termes de réponse opérationnelle, les industriels devraient disposer d'un programme global effectif de gestion des ensembles gants/manchettes couvrant :
  - la définition des matériaux (type et épaisseur),
  - la justification de leur emplacement sur l'isolateur pour garantir l'accessibilité à l'ensemble des équipements sans contrainte,
  - les méthodes et fréquence de nettoyage/décontamination, contrôles microbiologiques et de tests d'intégrité,
  - la formation du personnel pour sensibilisation aux risques d'utilisation des gants et à la réalisation de l'inspection visuelle pour la détection des trous dans les gants,
  - un logigramme décisionnel en cas de perte d'intégrité tenant compte du moment de détection (avant, pendant ou après campagne de production).
- Les risques liés aux opérations de maintenance ou de set-up en intercampagnes sont aussi évoqués : en termes de réponse opérationnelle les risques doivent être maîtrisés par des règles claires organisationnelles, un temps d'ouverture minimum des portes d'un isolateur, un habillage spécifique plus protecteur si intervention à l'intérieur de l'isolateur pour minimiser l'apport de particules et de salissures pouvant affecter l'efficacité du cycle de bio-décontamination, le maintien de la ventilation pour balayer la zone critique pendant le montage machine (si le système le permet).
- L'Annexe 1 précise la nécessité de vérifier les flux d'air aux interfaces des isolateurs "ouverts" avec la zone environnante pour démontrer l'absence de rétro-contamination. En termes de réponse opérationnelle il convient de réaliser ces tests aux limites basses de pression différentielle entre l'isolateur et la zone environnante pour corrélérer les alarmes de pression avec la protection de la zone critique notamment en mode dynamique (impact potentiel lors de la sortie des unités de produit).
- L'Annexe 1 ne différencie pas les isolateurs utilisés pour test de stérilité des isolateurs pour production. Par conséquent ces isolateurs de laboratoire de conception essentiellement "clos" pourraient être localisés dans un environnement classé D minimum. A ce jour d'autres réglementations (PICs, USP) n'imposent pas une classification stricte de la zone environnante pour ces isolateurs mais recommandent néanmoins de limiter l'accès aux seules personnes effectuant les opérations de contrôles, d'avoir une zone suffisamment spacieuse pour autoriser les déplacements et mouvements des équipements connexes, de maîtriser la température et l'humidité notamment pendant les phases de décontamination de l'isolateur. Le monitoring environnemental de la zone n'est pas non plus un requis.
- Une clarification de la classification de la zone environnante pour les isolateurs de tests de stérilité serait nécessaire par l'EMA ou le PICs.

→

**2.4 Caractéristiques - Intégrité des ensembles gants/manchettes et systèmes barrières**

Exigences draft Annexe 1 version 12		Exigences Annexe 1 version finale août 2022		Recommandations/Commentaires GIC A3P Annexe 1 sur la version 12
Chap.	contenu	Chap.	contenu	
4.23	The materials used for glove systems (for both RABS and isolators), as well as other parts of an isolator, should be demonstrated to have good mechanical and chemical resistance. Integrity testing of the barrier systems, and leak testing of the glove system and the isolator should be performed using a methodology demonstrated to be suitable for the task and criticality. The testing should be performed at defined periods, at a minimum at the beginning and end of each batch, and should include a visual inspection following any intervention that may affect the integrity of the system. For single unit batch sizes, integrity may be verified based on other criteria, such as the beginning and end of each manufacturing session. RABS gloves used in Grade A zone should be sterilized before installation and sterilized (or effectively decontaminated by a validated method which achieves the same objective) prior to each manufacturing campaign. The frequency of glove replacement should be defined within the CCS.	4.21	The materials used for glove systems (for both isolators and RABS), should be demonstrated to have appropriate mechanical and chemical resistance. The frequency of glove replacement should be defined within the CCS. <b>i. Isolators:</b> a. For isolators, leak testing of the glove system should be performed using a methodology demonstrated to be suitable for the task and criticality. <b>The testing should be performed at defined intervals.</b> Generally <b>glove integrity</b> testing should be performed at <b>a minimum frequency of the beginning and end of each batch or campaign.</b> Additional glove integrity testing may be necessary depending on the validated campaign length. Glove integrity monitoring should include <b>a visual inspection associated with each use and following any manipulation that may affect the integrity of the system.</b> For manual aseptic processing activities where single unit or small batch sizes are produced, the frequency of integrity verification may be based on other criteria, such as the beginning and end of each manufacturing session. b. Integrity / <b>leak testing of isolator systems should be performed at defined intervals.</b> <b>ii. RABS:</b> For RABS, <b>gloves used in the grade A area should be sterilised before installation and sterilised or effectively bio-decontaminated by a validated method prior to each manufacturing campaign.</b> If exposed to the background environment during operation, <b>disinfection using an approved methodology following each exposure should be completed. Gloves should be visually examined with each use, and integrity testing should be performed at periodic intervals.</b>	La fréquence des tests d'intégrité des systèmes barrières et des tests d'étanchéité de l'isolateur et du système de gants doit être clarifiée et différenciée. Si les gants peuvent être testés en début et en fin de campagne ainsi que pendant la campagne de fabrication, les tests d'étanchéité des autres parties de l'isolateur doivent être effectués moins fréquemment et sur la base du QRM (lors de l'entretien annuel, après intervention ou changement d'une pièce potentiellement fuyante...). Selon le système de test d'intégrité des gants utilisé (c'est-à-dire les systèmes à pression positive), les contrôles sous pression gonfleraient les gants dans l'isolateur et seraient un risque pour l'environnement de l'isolateur en cas de perte d'intégrité avérée. A3P propose de prévoir des méthodes visuelles, mécaniques et/OU physiques. Dans ce cas, une inspection visuelle des ensembles gant/manchette peut être effectuée fréquemment (à chaque utilisation) et complétée par des tests d'intégrité physique à des intervalles moins fréquents (par exemple, début et fin de campagne). Pour les RABS, les pratiques de stérilisation devraient être reportées dans le chapitre « décontamination/stérilisation » pour être cohérent avec son contenu et remplacées par des propositions de tests d'intégrité et d'inspection visuelle des gants.

**Discussion**

Comme pour les chapitres précédents, la version finale de l'Annexe 1 différencie les exigences de tests d'intégrité des gants entre isolateurs et RABS et distingue clairement les tests relatifs aux ensembles gant/manchette, des vérifications périodiques de l'intégrité et du taux de fuite des isolateurs. Cette révision correspond aux recommandations formulées par le GIC A3P Annexe 1 en réponse à la version 12.

→

- Il était effectivement nécessaire de ne pas exiger de tests d'intégrité par des testeurs physiques au début et à la fin de chaque lot, spécifiquement dans un mode campagne (plusieurs lots) de par la conception de certains équipements. En effet, les testeurs d'intégrité à pression positive (largement majoritaires chez les industriels) requièrent le gonflage et l'extension complète du gant et de la manchette (si applicable) pour l'obtention d'un résultat de test fiable. Dans ce cas, ces tests ne peuvent être réalisés que lorsque les portes des isolateurs sont ouvertes. D'autre part l'utilisation d'un tel système en cours de production pourrait entraîner un risque de contamination du grade A en cas de gant non intègre. L'utilisation de systèmes à pression négative permet le test d'intégrité en cours de campagne, car les gants et manchettes sont testés en étant dirigés (étendus) vers l'extérieur de l'isolateur. Ces systèmes offrent néanmoins une sensibilité plus faible que les systèmes à pression positive.
- Afin d'assurer un haut niveau de confiance sur l'intégrité des ensembles gant/manchette pendant toute la durée d'une campagne de production, il convient d'associer à ces tests physiques une inspection visuelle régulière (à chaque utilisation) par un personnel sensibilisé et formé à la détection des trous dans les gants et les manchettes. La durée et l'intensité d'inspection sont à adapter au contexte de production :
  - Inspection complète et minutieuse (de l'ordre de plusieurs minutes) lors de la préparation de l'isolateur avant décontamination,
  - Inspection localisée (doigts de gants/paume) (de l'ordre de quelques secondes) après chaque utilisation,
  - Inspection spécifique après intervention pouvant affecter l'intégrité d'un gant.
- Il était aussi nécessaire de différencier les tests d'intégrité des gants de la vérification périodique de l'intégrité et du taux de fuite admissible du système barrière. Les isolateurs ouverts à pression positive sont par conception, fuyards et maintenus en surpression monitorée en continu. Le risque de contamination de l'environnement grade A est mieux maîtrisé, mais une vérification périodique (maintenance annuelle/semestrielle) du taux de fuite est néanmoins requise pour vérifier l'absence de toute dérive et nécessaire en cas d'intervention sur l'équipement et aux interfaces machine de remplissage/isolateurs.
- L'Annexe 1 précise les exigences pour la vérification de l'intégrité des gants pour les RABS et semble privilégier l'inspection visuelle à chaque utilisation. Les exigences pour les tests d'intégrité sont plus interprétables et laissent une plus grande liberté de mise en œuvre par les industriels quant à la localisation du test (en ligne/hors ligne avec le risque et contraintes d'introduction d'un testeur en classe B).
- L'Annexe 1 reprend les exigences de stérilisation/décontamination des gants RABS décrites dans la version 12 et ajoute une exigence de décontamination de ces gants dès lors qu'ils sont exposés à la zone environnante de grade B.

→

**2.5 Nettoyage et bio-décontamination**

Exigences draft Annexe 1 version 12		Exigences Annexe 1 version finale août 2022		Recommandations/Commentaires GIC A3P Annexe 1 sur la version 12
Chap.	contenu	Chap.	contenu	
4.24	For RABS and isolator systems, decontamination methods should be validated and controlled within defined cycle parameters. The cleaning process prior to the disinfection step is essential; any residues that remain may inhibit the effectiveness of the decontamination process:  i. For isolators, the decontamination process should be automated and should include a sporicidal agent in a suitable form (e.g. gaseous, aerosolized or vaporized form) to ensure thorough microbial decontamination of its interior. Decontamination methods (cleaning and sporicidal disinfection) should render the interior surfaces and critical zone of the isolator free of viable microorganisms.  ii. For RABS systems, the disinfection should include the routine application of a sporicidal agent using a method that has been validated and demonstrated to robustly disinfect the interior and ensure a suitable environment for aseptic processing. Evidence should also be available to demonstrate that the agent used does not have adverse impact on the product produced within the RABS or isolator. The holding time before use of these systems should be validated	4.22	Decontamination methods (cleaning and bio-decontamination, and where applicable inactivation for biological materials) should be appropriately defined and controlled. <b>The cleaning process prior to the bio-decontamination step is essential; any residues that remain may inhibit the effectiveness of the decontamination process.</b> Evidence should also be available to demonstrate that the cleaning and bio-decontamination agents used do not have adverse impact on the product produced within the RABS or isolator.  <b>I. For isolators</b> The bio-decontamination process of the interior should be automated, validated and controlled within defined cycle parameters and should include a sporicidal agent in a suitable form (e.g. gaseous or vaporized form). <b>Gloves should be appropriately extended with fingers separated to ensure contact with the agent.</b> Methods used (cleaning and sporicidal bio-decontamination) should render the interior surfaces and critical zone of the isolator free from viable microorganisms.  <b>II. For RABS</b> The sporicidal disinfection should include the routine application of a sporicidal agent using a method that has been validated and demonstrated to robustly include all areas of the interior surfaces and ensure a suitable environment for aseptic processing.	Clarifier que le processus de bio-décontamination automatisé avec des paramètres de cycle définis s'applique aux isolateurs et que la décontamination manuelle est principalement appliquée pour le RABS.  Il convient de préciser quel type d'agent doit être considéré dans l'évaluation de l'impact sur le produit. Il existe un risque que seuls les désinfectants utilisés soient pris en compte sans évaluer l'impact potentiel des détergents utilisés pour l'étape de nettoyage.  Temps de maintien à supprimer dans ce chapitre. Il convient de préciser à quoi se réfère ce "temps de maintien".

**Discussion**

La différenciation des exigences sur les procédés de décontamination entre isolateurs et RABS permet de lever l'ambiguïté de la version 12 sur l'automatisation du procédé et son contrôle possible pour les isolateurs, alors que ce procédé reste largement manuel pour les RABS.

- L'Annexe 1 confirme la nécessité d'un nettoyage efficace et validé préalable à toute bio- décontamination des surfaces au peroxyde d'hydrogène afin éliminer tout résidu pouvant induire un effet inhibiteur. Les "faiblesses" et limites du peroxyde d'hydrogène ont largement été commentées par les autorités (VHP (Vapour Hydrogen Peroxide) Fragility – MHRA Inspectorate – Avril 2018) et des réponses opérationnelles appropriées ont été apportées par différentes associations (PHSS Clarity of GMP Guidance notes / Assurance of sterility in Aseptic manufacturing of surfaces that contact product contact parts e.g. Stopper contact surfaces. Relates to MHRA Blog on fragility of VHP (2018), PDA Points to consider for the aseptic processing of sterile pharmaceutical products in isolators (2020)).
- Une exigence spécifique a été rajoutée pour l'extension des gants et la séparation des doigts de gants afin d'assurer un contact complet de l'agent sporicide lors de la bio- décontamination de surface dans les isolateurs. En termes de réponse opérationnelle, Il convient pour les industriels de compléter cette exigence par la définition d'une charge minimale dans l'isolateur lors de la bio-décontamination afin d'éliminer les surfaces cachées qui seraient découvertes en cours de campagne. La stérilisation à la vapeur est requise pour les parties indirectes et directes contact produit (hors Single Use Systems) et pour tout matériel compatible pouvant être transféré de façon sécurisée dans l'isolateur de travail après bio décontamination.
- Les surfaces cachées (surfaces non exposées à l'agent décontaminant) pouvant potentiellement être découvertes pendant les campagnes de production devraient être identifiées, faire l'objet d'une analyse de risques et d'une décontamination (manuelle) préalable par un agent sporicide avant le lancement du cycle de décontamination. Un plan d'amélioration continue doit aussi permettre d'éliminer ces surfaces cachées dans l'environnement critique.

→

### 3. Chapitre 5.5 relatif à la stérilisation des parties critiques en contact direct et indirect

Autant la stérilisation (essentiellement) par la vapeur des parties d'équipement en contact direct solution/produit (pompes, aiguilles, tuyaux de remplissage...) apparaît comme une évidence pour les industriels, autant la stérilisation des parties en contact indirect (bol, convoyeur, trémie d'alimentation composants en contact avec les bouchons / joint de pistons / etc ...) peut être une contrainte technique ou organisationnelle pour des installations anciennes d'isolateurs. Ces parties d'équipements souvent imposantes (bol bouchons) peuvent être particulièrement difficiles à démonter, emballer, manipuler tout en respectant les règles EHS propres à l'entreprise et à remonter en évitant toute recontamination. Ces activités peuvent aussi nécessiter des réglages supplémentaires en cours de production avec les gants et donc potentiellement générer des ruptures d'intégrité. Les flux matériels et la capacité des autoclaves n'ont pas non plus forcément été anticipés pour gérer cette nouvelle exigence. En termes de réponse opérationnelle, les industriels doivent engager une analyse de risque pour renforcer et valider notamment leurs pratiques de nettoyage, préalable à une bio décontamination de surface robuste. Si possible une modification des équipements doit être initiée pour évoluer vers un démontage des parties en contact indirect, un nettoyage et une stérilisation vapeur hors ligne, puis remontage dans un environnement maîtrisé (biocharge et particules) avant décontamination de l'isolateur.

Par conception, les nouvelles installations doivent intégrer les adaptations techniques et organisationnelles répondant à cette exigence. Différentes options opérationnelles sont suggérées dans le document PDA "Points to consider for the aseptic processing of sterile pharmaceutical products in isolators (2020)".

#### Conclusion

L'Annexe 1 version août 2022 clarifie les exigences formulées dans la version draft 12 pour les Technologies Barrières en distinguant RABS et isolateurs. Si la plupart des exigences formulées sont déjà bien comprises et appliquées par les industriels, l'Annexe 1 renforce néanmoins quelques points pouvant avoir des impacts sur certaines installations :

- la classification en grade C minimum de la zone environnante pour les isolateurs ouverts,
- la stérilisation des surfaces en contact indirect avec les produits,
- la nécessité de renforcer et de valider le nettoyage de toutes les surfaces avant décontamination à l'agent sporicide.

Enfin, on peut regretter que l'Annexe 1 ne différencie pas les TB des zones conventionnelles pour les exigences sur les contrôles environnementaux ou la simulation de répartition aseptique. L'exclusion du personnel de la zone critique dans les isolateurs limite considérablement le risque de contamination et il aurait été souhaitable que l'Annexe 1 offre une possibilité d'adaptation du programme de contrôles environnementaux (fréquence) via une analyse de risques.



#### Remerciements

L'auteur remercie les membres du GIC A3P Technologie Barrière pour leur contribution active à la validation de cet article.

#### Glossaire

<b>EMA</b>	European Medicines Agency
<b>GIC</b>	Groupement d'Intérêt Commun
<b>GMP</b>	Good Manufacturing Practices
<b>MHRA</b>	Bonnes Pratiques de Fabrication
<b>NTT</b>	No Touch Transfer
<b>PIC/S</b>	Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme
<b>PUPSIT</b>	Pre-Use Post Sterilisation Integrity Testing
<b>RABS</b>	Restricted Access Barrier System
<b>TB</b>	Technologie Barrière

Cette parution est disponible également dans le N°137 de la revue Salles Propres.

# BPF Annexe 1 et lyophilisation.

Par Sandrine FAVRE & Dominique SIERAKOWSKI - GIC A3P Lyophilisation  
sandrine.favre@octapharma.com & dominique.sierakowski@gmail.com

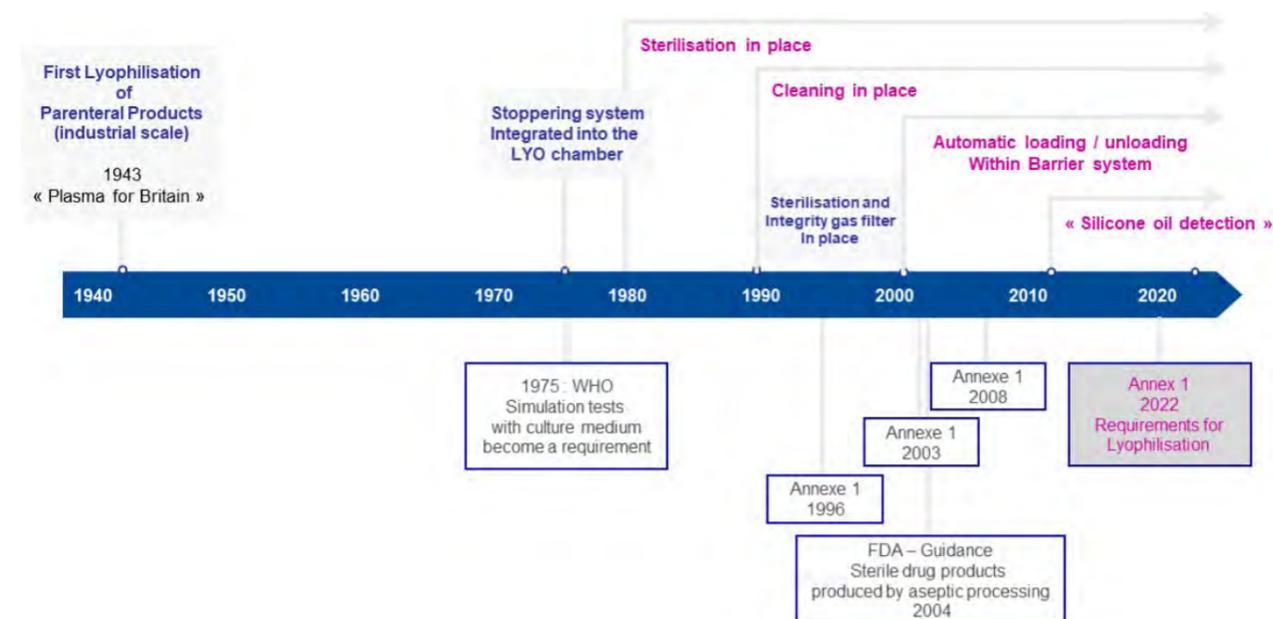


Illustration 1. Lyophilisateur – Evolution techniques pour la maîtrise de la contamination

La production de produits pharmaceutiques est soumise à un ensemble de règles et directives notamment les EU - Guidelines to Good Manufacturing Practice (GMP). Les GMP ont pour but de maîtriser la qualité des produits fabriqués par le détenteur d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).

Depuis leurs premières parutions dans les années 1960 / 1970, les GMP ont régulièrement évolué pour prendre en compte les avancées technologiques, mais aussi pour garantir une meilleure qualité des médicaments.

Le médicament stérile, en plus d'exigences qualité inhérentes au médicament, doit répondre à des critères spécifiques garantissant sa stérilité.

Un premier "draft" a été proposé pour commentaires en décembre 2017 puis un deuxième "draft" en février 2020. Entre la dernière révision de 2008 et le premier "draft", c'est presque 10 années qui se sont écoulées. Cela constitue une période très longue eu égard aux avancées technologiques et réglementaires du monde pharmaceutique durant ce laps de temps.

A noter que c'est la quatrième révision de l'annexe 1 après celles de 1996, 2003 et 2008.

#### 1. Spécificités concernant la production de produits lyophilisés propres et stériles

La lyophilisation est un procédé complexe caractérisé par un temps en général très long et qui se déroule à une pression inférieure à la pression atmosphérique (sous vide). La lyophilisation nécessite l'utilisation d'un lyophilisateur lui aussi particulièrement complexe qui fait appel à des technologies et à des compétences très spécifiques.

....>

Par ailleurs, pour la production de produits propres et stériles, d'autres procédés "associés" devront être mis en œuvre, certains liés au lyophilisateur, d'autres liés au produit.

- **Lié au lyophilisateur** : le nettoyage, la stérilisation, le contrôle d'intégrité du(es) filtre(s) à gaz et le contrôle d'intégrité (test de fuite) de l'ensemble de l'installation soumise au vide lors du procédé.
- **Lié au produit** : les opérations de transfert, de chargement des unités partiellement bouchées (depuis la ligne de remplissage jusqu'au lyophilisateur), puis le déchargement et le transfert des unités bouchées jusqu'au sertissage.

En résumé, la multiplicité de toutes les opérations inhérentes à la lyophilisation, la durée d'exposition prolongée dans l'environnement des récipients non scellés, les conditions d'utilisation du lyophilisateur avec de fortes contraintes thermiques et mécaniques et les procédés annexes mis en œuvre vont forcément générer des risques accrus de contaminations (microbiologiques, particulaires et croisées) pour le produit.

Une analyse des risques de contamination comparative entre des procédés de répartition aseptiques de formes liquides et de formes lyophilisées permet de mettre en évidence le risque de contamination accru.

Au cours du temps, les équipementiers ont fait évoluer les installations pour réduire les risques de contaminations. L'illustration 1 montrent les principales avancées techniques des dernières décennies.

## 2. Annexe 1 et Lyophilisation

Cet aspect de la maîtrise de la contamination pour la production de formes lyophilisées est un des nouveaux points de la nouvelle Annexe 1 des BPF.

La version en vigueur de l'Annexe 1 (2008) ne fait aucune mention spécifique de la lyophilisation, excepté sur deux sujets :

- Conditions de transferts avant et après lyophilisation ;
- Contrôle du maintien du vide si scellage sous vide.

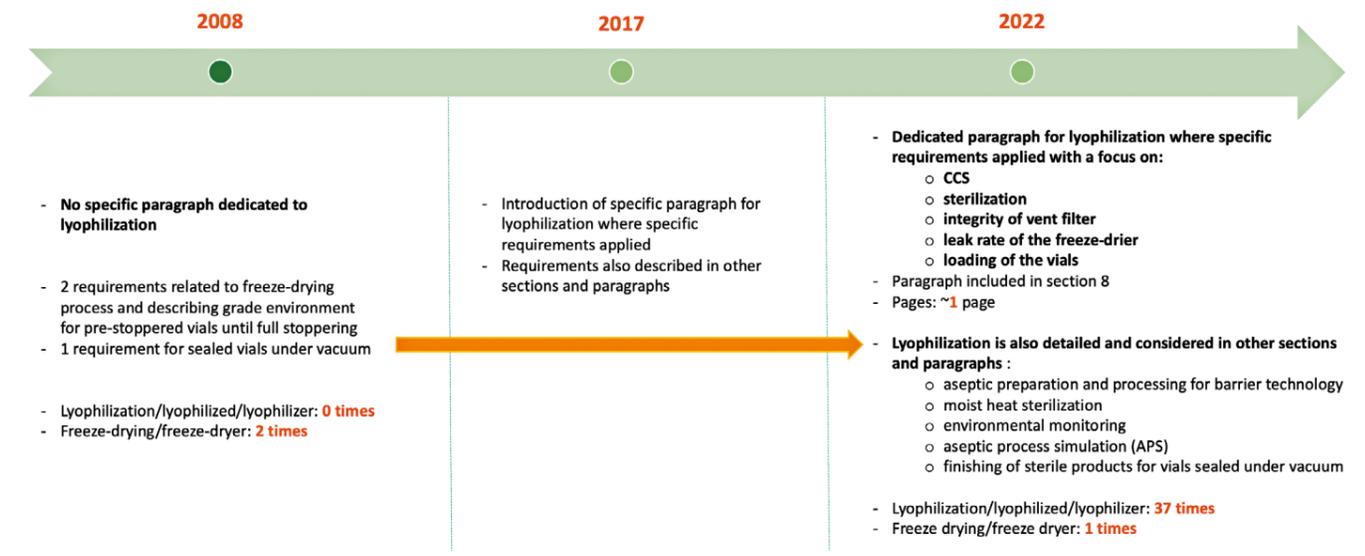
Dorénavant, dans la nouvelle version, un ensemble de paragraphes dédié à la lyophilisation est essentiellement au sein du chapitre "Production and specific technologies" mais dans d'autres paragraphes, il en est aussi fait mention.

Les tableaux ci-après compare et présente entre les versions 2008 et 2022 et tous les paragraphes dans lesquels la lyophilisation ou le lyophilisateur sont concernés.

Annex1 2008		Annex1 2022		
Paragraph header	Requirements related to lyophilization process	Sections	Paragraph header	Requirements related to lyophilization process
Principle		1. Scope		
General		2. Principle		
Clean room and clean air device classification		3. Pharmaceutical Quality System		
Clean room and clean air device monitoring		4. Premises	Barrier technologies Clean room and clean air equipment qualification Disinfection	
Isolator technology		5. Equipment		
Blow/fill/seal technology		6. Utilities	Water systems Steam used as a direct sterilizing agent Gases and vacuum system Heating and cooling and hydraulic system	Item 6.20 Item 6.21/6.22
Terminally sterilised products		7. Personnel		
<b>Aseptic preparation</b>	<b>Item 34</b>	8. Production and specific technologies	Terminally sterilized products Aseptic preparation and processing Finishing of sterile products Sterilization Sterilization by heat Moist heat sterilization Dry heat sterilization Sterilization by radiation Sterilization with ethylene oxide Filter sterilization of products which cannot be sterilized in their final container Form-Fill-Seal Blow-Fill-Seal Lyophilization Closed system Single use system	Items 8.9/8.10 Item 8.24 Items 8.61/8.63 Items 8.121/8.122/8.123/8.124/8.125/8.126
Personnel		9. Environmental and process monitoring	General Environmental monitoring Environmental monitoring non viable particles Environmental and personnel monitoring viable particles Aseptic process simulation	Item 9.30 Items 9.32/9.33/9.36
Premises		10. Quality control (QC)		Item 10.6
Equipment		11. Glossary		Lyophilization
Sanitation				
Processing				
Sterilization (by heat, moisture heat, dry heat, with ethylene oxyde)				
Filtration of medicinal products which cannot be sterilised in their final container				
<b>Finishing of sterile product</b>	<b>Item 116 Item 123</b>			
Quality control				

In green: paragraph headers/sections/requirements directly related to lyophilization process  
Requirements applicable for lyophilization process or freeze-dryers are not limited to the ones described in the table; other requirements in Annex1 might be also applicable.

## Annex 1: Lyophilization



## 3. Conclusion

Dans la nouvelle Annexe 1 des EU GMP, tous les aspects de l'assurance de stérilité y compris la démarche de "Contamination Control Strategy" y sont abordés. Le niveau des nouvelles exigences va générer la nécessité de mettre en œuvre les toutes dernières évolutions technologiques comme les systèmes de chargement / déchargement automatiques ou semi automatiques associés aux technologies barrières. Une (R)évolution de nos procédés environnant la lyophilisation va donc se mettre en route que ce soit en matière d'équipements, de procédés, de méthodes avec des impacts plus ou moins forts sur l'organisation et des capacités de production !

Rendez-vous les 4 & 5 avril à Lyon pour les journées dédiées aux aspects de la maîtrise de la contamination pour la production de formes lyophilisées . Toutes les infos sur [www.a3p.org](http://www.a3p.org) !



Annex 1  
Maîtrise de la contamination  
Production responsable :  
Consommation énergétique

# BWT LOOPOLine

La solution compacte  
tout-en-un pour la  
production d'eau purifiée  
ou EPPI de petite capacité

**PLUG  
AND PLAY**



Dernier-né de notre gamme de systèmes dédiés aux acteurs des biotechnologies, BWT LOOPOLine regroupe désinfection, adoucissement, osmose, électrodéionisation et skid de distribution dans un seul et même équipement ultra-compact, idéal pour les espaces réduits.

**Ne reste plus qu'à le connecter à la boucle pour obtenir une eau purifiée de qualité ou une eau pour préparations injectables, prête à l'emploi.**

POUR EN  
SAVOIR PLUS

