

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS

UNIVERSITÉ DE TOURS

FACULTÉ DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année 2022

N° 60

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par Fatia BENHARRAT- TAZEKRITT

Évolution de l'Annexe 1 des bonnes pratiques de fabrications : impact sur la production des médicaments stériles

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 8 SEPTEMBRE 2022

JURY

Président : Dr Laurence DOUZIECH-EYROLLES - Responsable de la filière industrie et Maître de conférences en Affaire Réglementaire et Management de la Qualité – Faculté de Pharmacie – Tours

Membres :

Dr Éric MAO – Pharmacien Responsable/ Directeur Qualité Fareva Amboise – Amboise – Codirecteur de thèse industriel

Dr Pascal BARTHES - Pharmacien Responsable/ Directeur Qualité – Nextpharma – Ploërmel

Dr Virginie Paille – Pharmacien assurance qualité opérationnelle – Récipharm –Monts

ANNEE : 2021 - 2022

Directrice : Pr Véronique MAUPOIL

Directeur Adjoint : M. Hervé MARCHAIS

Assesseurs : Pr Daniel ANTIER, M. Matthieu JUSTE, Pr Karine MAHEO, Mme Audrey OUDIN

ENSEIGNANTS

12 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUDESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

7 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAUDEAU	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistiques & ÉPIDÉMIOLOGIE
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE
THIBAUT	Gilles	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

2 PROFESSEURS ÉMERITES

GUILLOTEAU	Denis	BIOPHYSIQUE & MATHÉMATIQUES
BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

37 MAÎTRES DE CONFÉRENCES

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BAKRI	Françoise	HYGIENE SANTE PUBLIQUE & TOXICOLOGIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE
BOUVIN-PLY	Mélanie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
DELAYE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE

DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
JUSTE	Matthieu	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
LAJOIE	Laurie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MARCHAIS	Hervé	PHARMACIE GALENIQUE
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
OMBETTA-GOKA	Jean-Edouard	CHIMIE ORGANIQUE
OUDIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
POUPET	Cyril	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VERCOUILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	SANTÉ PUBLIQUE, BIOSTATISTIQUES & ÉPIDÉMIOLOGIE
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

2 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
RESPAUD	Renaud	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE

2 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

1 ATER (Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche)

HILALI	Soukaïna	PHARMACOGNOSIE
--------	----------	----------------

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

3 CHARGÉS DE RECHERCHE

EPARDAUD	Mathieu	INRAE
MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;

De coopérer avec les autres professionnels de santé ;

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Date : 08 septembre 2022

*L'étudiant
Mme TAZEKRITT Fatia*

*Le Doyen de la Faculté
Professeur Véronique Maupoil*

REMERCIEMENTS

Au Docteur Laurence DOUZIECH-EYROLLE,

Qui nous fait l'honneur de présider ce jury et qui m'a fait l'honneur d'accepter la direction de cette thèse.

Merci de m'avoir accompagné dans l'accomplissement de cette reprise d'étude, pour vos encouragements et pour vos précieux conseils durant la rédaction de ce manuscrit. Merci d'avoir cru en moi, de m'avoir fait confiance et de m'avoir laissé la possibilité de m'exprimer librement et sans contrainte sur ce sujet qui me tenait à cœur. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

Au Docteur Eric MAO,

Qui m'a fait l'immense honneur d'accepter la direction industrielle de cette thèse.

La boucle est ainsi bouclée. Il y a douze ans, tu m'as permis d'accéder au monde de l'industrie pharmaceutique en m'ouvrant les portes de ton service. Cette idée folle de reprendre les études pour devenir pharmacienne, un jour, a commencé à germer en travaillant à tes côtés car selon toi « rien n'est jamais impossible ». Ce jour est arrivé. Je tenais à te remercier chaleureusement pour ta gentillesse, ta bienveillance, ton empathie et ton implication tout au long de cette thèse malgré un emploi du temps extrêmement chargé. Ton soutien, tes paroles encourageantes et rassurantes m'ont permis d'aller au bout de moi-même. Merci d'avoir partagé avec moi tes connaissances, ton expérience et de m'avoir transmis le goût du « stérile ». Sans toi ce travail n'aurait jamais pu voir le jour. Tu es un modèle de réussite et j'espère pouvoir, un jour, avoir une carrière aussi accomplie que la tienne.

Au Docteur Pascal BARTHES,

Qui m'a fait l'immense plaisir d'accepter de participer à ce jury et de juger ce travail.

La vie est parfois faite de rencontres professionnelles aussi belles qu'improbables qui prennent tout leur sens le temps faisant. Je reste persuadée que la nôtre est de celle-ci. Merci pour toutes ces discussions qui m'ont fait grandir aussi bien professionnellement que personnellement, qui m'ont fait prendre confiance en moi, en mes capacités et qui m'ont permis de faire les bons choix. Je tenais également à te remercier pour ton extrême gentillesse et pour l'aide que tu m'as apporté durant la rédaction de cette thèse au travers de ton expérience, de tes relations ou tout simplement de ton soutien indéfectible. J'espère avoir l'occasion de retravailler avec toi à l'avenir. Merci pour tout.

Au Docteur Virginie Paille,

Qui a eu l'extrême gentillesse de participer à ce jury et de juger mon travail avec autant de bienveillance.

Merci d'avoir accepté d'apporter un regard nouveau sur mon travail et surtout d'avoir accepté ces délais au pieds levé. C'est une joie pour moi de vous compter parmi les membres du jury .

A Monsieur Olivier LECHNER,

Une des belles rencontres qui a sûrement changé ma vie. Le parcours que j'ai aujourd'hui n'aurait pas été le même si ta belle épouse n'avait pas forcé le destin pour moi et m'avait placé sur ton chemin. Merci d'avoir impulsé en moi (et peut être à ton insu) le courage d'envisager une nouvelle carrière. Merci de m'avoir accompagné, guidé et fait profiter de tes conseils avisés sur le monde de l'industrie pharmaceutique lors de mon Master et après. Ta force de caractère, ta rigueur, ton exigence, ton sens critique ont été moteur pour moi tout comme ton envie de tirer le meilleur de ceux que tu prends sous ton aile. Désolée pour les phrases à rallonge, on ne se refait pas, mais je sais que tu ne m'en voudras pas !

A Monsieur Pierre-Olivier Couineaux,

Un énorme merci pour ta bienveillance, ta disponibilité et ta réactivité lors de la rédaction de cette thèse. Mes questions ont été nombreuses, mais tu n'as pourtant pas hésité à y répondre sans filtre. Ce fut un réel plaisir de pouvoir échanger avec toi. Merci de m'avoir fait bénéficier de tes années d'expériences, d'expertises, de tes connaissances qui m'ont permis d'avancer sereinement dans mon travail. Cette thèse n'aurait pas pu être aussi complète sans ton aide.

A Monsieur Pascal Juges, A Madame Avertin Léa,

Un grand merci pour nos échanges très instructifs et pour votre implication sans faille lors de mes diverses sollicitations. L'honnêteté mise dans vos réponses à mes questions m'a permis d'alimenter mon travail de la façon la plus concrète possible.

A mes collègues, étudiants et étudiantes, de la faculté de pharmacie de Tours,

Mon surnom « La maman » car je suis effectivement bien plus vieille (reprise d'étude oblige) mais pour autant, vous ne m'avez pas exclu. Merci de m'avoir permis de passer ces trois années dans les meilleures conditions possibles, de m'avoir soutenue et conseillée sur les meilleures techniques d'apprentissages. Ircyl, un énorme merci d'avoir partagé avec moi les cours que je n'avais pas eu, cela a été d'une grande aide pour moi.

Aux « Internes déchues » , Alice, Maëla et Aure,

Les filles, le stage hospitalier n'aurait pas eu la même saveur sans vous !! Merci pour ces pauses-déjeuners à l'internat mémorables entre épinard, steak veggie, tomates, petits suisses, oranges, bananes et autres « délicieux » mets, ces rires, fous-rires et discussions improbables. Un bol d'air frais qui restera inoubliable! Alice, petit ananas des îles, un énorme merci pour ta gentillesse, ta bonté, ton soutien, tes encouragements et toutes tes jolies attentions. Je suis vraiment heureuse d'avoir fait la connaissance d'un petit bout de femme comme toi.... Nos aventures ne font que commencer alors accroche toi!

A ma famille et à mes amis,

Le chemin fut long et sinueux, souvent semé d’embuche, mais avec de la volonté et de la persévérance, on peut déplacer des montagnes. Merci d’avoir fait naître en moi la rage de vaincre! Envers et contre tous.....J’y suis arrivée !!

A mes beaux-parents,

Merci de m’avoir soutenu lors de ces trois années de reprise d’étude, lors des partiels et lors de la rédaction de cette thèse. Vous avez toujours répondu présent lorsque j’avais besoin de conseils ou d’aide avec les filles. Merci pour toutes les petites attentions à mon égard et envers les enfants.

A ma tante, Mima,

A ma maman de cœur, mon amour pour toi est inconditionnel! Merci d’avoir été là dans les moments de joie comme dans les moments de peine et de doute depuis toutes ces années et encore plus au cours de celles qui viennent de s’écouler. Cette reprise d’étude ne s’est pas faite sans larmes, mais tu as toujours su me réconforter, me redonner force et courage au travers d’un thé à la menthe, de petits gâteaux ou de bons petits plats. J’ai puisé ma force dans ta sagesse et je ne te remercierai jamais assez pour tout le bien que tu me fais!

A mon époux, mon amour, Mehdi,

Cette réussite est pour toi, l’homme de ma vie ! Ce projet était un rêve inaccessible et tu as fait en sorte qu’il devienne réalité. Tu as su me révéler, me sublimer, me réconcilier avec moi-même de manière à me sentir capable de prendre des chemins que je n’aurais jamais crus possibles. Bientôt vingt ans que tu me fais rire, que tu me rends heureuse, que tu crois en moi et que tu me pousses à me dépasser. Ces trois années n’ont pas été faciles pour notre famille, entre stress, peur, doute, mais tu as toujours été là, fort et courageux, prêt à calmer toutes mes angoisses. Sans toi, rien n’aurait été possible!! Alors mille mercis d’être ce mari et père fabuleux, merci de m’avoir supporté et merci pour tout l’amour que tu me portes. Tu es le pilier de ma vie. Je t’aime.

A mes filles, mes princesses, Léa et Ema,

Vous êtes mon plus beau cadeau, ma plus belle victoire, je vous dédie donc cette thèse. Vos câlins d’amour, vos bisous, vos petits mots doux laissés sur les marches de l’escalier pour que je puisse les trouver, tard le soir en allant me coucher, m’ont donné des ailes. Ma Lili, merci d’avoir parfois endossé le rôle de la « petite maman » en t’occupant de ta sœur pour que je puisse travailler et pour tes petits gâteaux du dimanche pendant mes révisions. Ma Mimi, merci pour ta tendresse si réconfortante dans les moments difficiles. Votre amour m’a permis de mener à bien ce travail avec sérénité et j’espère que vous en serez fières. Je vous aime, éternellement.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS	11
LISTE DES TABLEAUX	12
LISTE DES FIGURES	13
INTRODUCTION	14
PARTIE I : GÉNÉRALITÉS SUR LES MÉDICAMENTS STÉRILES : CARACTERISTIQUES ET NIVEAU DE QUALITÉ EXIGÉ	15
I DEFINITION D'UN MEDICAMENT OU PRODUIT STERILE	16
II LES DIFFERENTES CATEGORIES DE MEDICAMENTS STERILES.....	17
II.1 LES PREPARATIONS POUR USAGES PARENTERALES.....	17
II.2 LES COLLYRES ET AUTRES PREPARATIONS OPHTALMIQUES.....	18
II.3 LES MEDICAMENTS A APPLIQUER SUR LES PLAIES ET LES BRULURES	19
II.4 LES MEDICAMENTS DONT LA CONSERVATION NE PEUT SE FAIRE QU'EN L'ABSENCE DE MICROORGANISMES VIABLES	19
III LES CARACTERISTIQUES ATTENDUES D'UN MEDICAMENT STERILE	20
III.1 LIMITATION DE LA CONTAMINATION MICROBIOLOGIQUE	20
III.2 LIMITATION DE LA CONTAMINATION PARTICULAIRE	21
III.3 LIMITATION DE LA CONTAMINATION PYROGENIQUE.....	21
III.4 CARACTERISTIQUES DES MEDICAMENTS A USAGE PARENTERAL	22
III.5 CARACTERISTIQUES PARTICULIERES DES COLLYRES ET DES AUTRES PREPARATIONS OPHTALMIQUES	24
IV LA FABRICATION DES MEDICAMENTS STERILES.....	25
IV.1 ENVIRONNEMENT DE PRODUCTION CONVENTIONNELLE DES PREPARATIONS INJECTABLES.....	26
IV.2 PROCEDES DE PRODUCTION D'UNE PREPARATION INJECTABLE	30
V LES CONTAMINATIONS ET LES CONTAMINANTS.....	36
V.1 LES CONTAMINATIONS	36
V.2 LES CONTAMINANTS ET LEURS SOURCES.....	37
VI STERILITE ET MOYENS MIS EN ŒUVRE POUR L'ASSURANCE DE LA STERILITE	39
VI.1 NOTION DE NIVEAU D'ASSURANCE DE LA STERILITE	40
VI.2 PARAMETRES CRITIQUES DE STERILISATION ET EXIGENCES DE L'ANNEXE 1 DES BPF, VERSION ACTUELLE 41	
VI.3 SIMULATION DE PROCEDE ASEPTIQUE OU APS	41
VI.4 CONTROLE EN COURS DE STERILISATION.....	43
VI.5 ESSAI DE STERILITE	44
VII NORMES ET EXIGENCES REGLEMENTAIRES ASSOCIEES.....	45
VII.1 LES BONNES PRATIQUES DE FABRICATION.....	45
VII.2 L'ANNEXE 1 DES BONNES PRATIQUES DE FABRICATION	46
VII.3 LES ICH	46
VII.4 LES NORMES ISO	46
VII.5 LA PHARMACOPÉE EUROPEENNE	47
PARTIE II :ANNEXE 1 DES BPF RELATIVE À LA FABRICATION DES MÉDICAMENTS STÉRILES : ENTRE ÉVOLUTION ET RÉVOLUTION	48

I	HISTORIQUE	49
I.1	HISTOIRE DES BPF EN BREF.....	49
I.2	HISTOIRE DE L'ANNEXE 1	51
II	RETOUR SUR LE PROCESSUS DE REVISION DE L'ANNEXE 1.....	52
III	DEMARCHE INTERNATIONALE : UN DOCUMENT ISSU D'UNE REFLEXION COMMUNE.....	54
IV	LES ACTEURS DE CETTE REVISION TANT ATTENDUE	56
IV.1	LE COMITE DE REVISION DE L'ANNEXE 1	56
IV.2	LES PARTIES PRENANTES	58
V	POURQUOI LE PROCESSUS DE REVISION EST-IL SI LONG ET SI COMPLEXE ?.....	60
V.1	MODIFICATION STRUCTURELLE DU DOCUMENT	60
V.2	COMMENTAIRES ET QUESTIONNEMENT MULTIPLES	61
V.3	CONTRETEMPS POLITIQUE ET SANITAIRE	63
VI	UN ENJEU MAJEUR POUR LES INDUSTRIELS : DES « BIG PHARMA » AUX FAÇONNIERS	63
VI.1	ENJEUX REGLEMENTAIRES	64
VI.2	ENJEUX ECONOMIQUE ET ORGANISATIONNEL	64
VII	DRAFT DE L'ANNEXE 1, VERSION 12 : THEMATIQUES ABORDEES ET POINTS SENSIBLES	65
VII.1	THEMES ABORDES DANS L'ANNEXE 1	65
VII.2	POINTS SENSIBLES.....	66

PARTIE III : RETOUR EN DÉTAIL SUR LES PRINCIPALES NOUVEAUTÉS DU DRAFT DE L'ANNEXE 168

I	STRUCTURE DU DOCUMENT : UNE DEMARCHE DE CLARIFICATION.....	69
I.1	PERIMETRE D'APPLICATION ET LISIBILITE	69
I.2	MOINS D'INTERPRETABLE ET PLUS DE DETAILS	70
II	INTEGRATION DES PRINCIPES DES ICH Q9 ET Q10	71
II.1	DEFINITION DES ICH	71
II.2	RAPPELS DES EXIGENCES PORTEES PAR LES ICH Q9 ET Q10	71
II.3	LES EXIGENCES SPECIFIQUES DU PQS APPLIQUEES AUX MEDICAMENTS STERILES	76
II.4	STRATEGIE DE CONTROLE DE LA CONTAMINATION : POINT FORT OU POINT FAIBLE POUR LES INDUSTRIELS ?	78
II.5	ANALYSE DE TENDANCE ET DES DONNEES.....	80
III	SAUT TECHNOLOGIE : AVENEMENT DES TECHNOLOGIES BARRIERES POUR L'ASSURANCE DE LA STERILITE ET DES NOUVELLES TECHNOLOGIES	81
III.1	SEPARATION OPERATEUR/ PRODUIT : RABS ET ISOLATEUR	82
III.2	L'AUTOMATISATION DES ETAPES CRITIQUES	86
III.3	LES TECHNOLOGIES FORM-FILL-SEAL ET BLOW-FILL-SEAL.....	86
III.4	LES SYSTEMES A USAGE UNIQUE OU SINGLE USE SYSTEME (SUS)	88
III.5	LA LYOPHILISATION	89
IV	RENFORCEMENT DES EXIGENCES SUR LE ZONING ET L'ENVIRONNEMENT.....	89
IV.1	ZONING, SAS, TRANSFERT	90
IV.2	CLASSIFICATION, QUALIFICATION ET MONITORING : ANALYSE DE RISQUE, SURVEILLANCE CONTINUE ET INVESTIGATIONS RELATIVES AUX RISQUES DE CONTAMINATIONS PAR DES PARTICULES VIABLES ET NON-VIABLES 92	
V	ASSURANCE DE LA STERILITE.....	97
V.1	ÉQUIPEMENT	97
V.2	DESINFECTION	97
V.3	UTILITES	98
V.4	PROCEDE DE STERILISATION.....	99
V.5	VALIDATION DES PROCESSUS ASEPTIQUES: NOUVELLES EXIGENCES POUR LES APS	101
V.6	TEST DE STERILITE	102
V.7	INSPECTION VISUELLE A 100 %: NOUVELLES EXIGENCES	103
VI	RENFORCEMENT DE LA FORMATION DU PERSONNEL	103

PARTIE IV : IMPACT DE L'ÉVOLUTION DE L'ANNEXE 1 DES BPF SUR LA PRODUCTION DES MÉDICAMENTS STÉRILES : CAS D'UN LABORATOIRE PHARMACEUTIQUE À FAÇON.....	106
I ÉTAT DES LIEUX RELATIF AUX PROBLEMES QUALITES SUR DES PRODUITS STERILES RELEVES PAR LES INSTANCES REGLEMENTAIRES.....	107
I.1 PROBLEMES SANITAIRES RECENTS LIES AUX PRODUITS STERILES	107
I.2 RAPPELS DE LOTS LIES AUX MEDICAMENTS STERILES EN FONCTION DES PRINCIPALES INSTANCES REGLEMENTAIRES	108
I ACCUEIL DE CETTE NOUVELLE ANNEXE 1 DES BPF PAR LES INDUSTRIELS.....	115
I.1 PERCEPTION D'UN LABORATOIRE « BIG PHARMA » VERSUS UN SOUS-TRAITANT	115
I.2 DISCUSSION	118
II COMMENT LES INDUSTRIELS SE PREPARENT-ILS A PASSER LE CAP DE CETTE EVOLUTION REGLEMENTAIRE MAJEURE : SONT-ILS CAPABLES DE FAIRE FACE ?	118
III CAS D'UN LABORATOIRE PHARMACEUTIQUE A FAÇON	121
III.1 BREF PRESENTATION DU CDMO	121
III.2 ANALYSE DES GAPS ENTRE LES INSTALLATIONS ET PROCESSUS ACTUELS DU CDMO ET LES EXIGENCES DEVELOPPEES DANS LE DRAFT DE L'ANNEXE 1.....	122
III.3 ÉLABORATION DES QRM ASSOCIES A GAP ANALYSE DU DRAFT DE L'ANNEXE 1 VIA LE SYSTEME QRM.....	130
III.4 ÉLABORATION DE LA STRATEGIE DE CONTROLE DE LA CONTAMINATION	137
III.5 MISE EN ŒUVRE DES CHANGEMENTS ET DIFFICULTES ASSOCIEES	141
III.1 PASSAGE DES SYSTEMES DE PRODUCTION CONVENTIONNELS AUX TECHNOLOGIES BARRIERES : REVAMPING DE LIGNES OU NOUVELLES INSTALLATIONS ? CAS DE LA LIGNE AMPOULE.	144
III.2 HYPOTHESES DECISIONNELS RELATIVES AUX ALTERNATIVES.....	157
III.3 IMPACTS REGLEMENTAIRES, TEMPORELS ET ORGANISATIONNELS DE L'ANNEXE 1 POUR LE CDMO	158
.....	159
IV DISCUSSION - QUID DES PROBLEMATIQUES EN CAS D'IMPOSSIBILITE POUR LES INDUSTRIELS DE METTRE EN ŒUVRE LES EXIGENCES DEMANDEES : PERTE DE MARCHÉ ET FERMETURE DE LIGNE ?	163
CONCLUSION	169
ANNEXES.....	170
BIBLIOGRAPHIE.....	172

LISTE DES ABREVIATIONS

ANSM	:	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
AMM	:	Autorisation de Mise sur le Marché
APS	:	Aseptic Process Simulation
BFP	:	Bonnes Pratiques de Fabrication
BFS	:	Blow Fill Seal
CAPA	:	Corrective and Preventive Action (Action Corrective et Action Préventive)
CE	:	Commission Européenne
CCS	:	Control Contamination Strategy
CTA	:	Centrale de traitement d'air
EEE	:	Espace Économique Européen
EMA	:	Européenne Medicine Agency (Agence Européenne du Médicament)
EPPI	:	Eau Pour Préparation Injectable
EU	:	États-Unis
FDA	:	Food and Drug Administration
FFS	:	Form-Fill-Seal
cGMP	:	current Good Manufacturing Practices
GMP	:	Good Manufacturing Practices
HEPA	:	High Efficiency Particulate Air
ICH	:	International Conference on Harmonisation
IM	:	Intramusculaire
IV	:	Intraveineuse
IWG	:	Inspectors Working Groupe
MFT	:	Media Fill Test
MHRA	:	Medicines and Healthcare products Regulatory Agency
OMS	:	Organisation Mondiale de la Santé
PA	:	Principe Actif
PIC/S	:	Pharmaceutical Inspections Convention Co-operation Scheme
PQS	:	Pharmaceutical Quality System
RABS	:	Restricted Access Barrier System (Système Barrière à Accès Restreint)
Ph.Eur.	:	Pharmacopée européenne
PUPSIT	:	Pre-Use Post-Sterilization Integrity Test
QRM	:	Quality Risk Management
SC	:	Sous-cutanée
TRA	:	Test de remplissage aseptique
UE	:	Union Européenne
WHO	:	World Health Organization
ZAC	:	Zone à Atmosphère Contrôlée

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Conditions de dénaturation des endotoxines bactériennes	22
Tableau II : Activités autorisées par classe de ZAC.....	27
Tableau III : Concentrations particulières maximales autorisées selon les classes de ZAC.....	28
Tableau IV : Recommandations pour la surveillance microbiologique des Zones d'Atmosphère Contrôlée « en activité »	28
Tableau V : Principales méthodes de stérilisation.....	33
Tableau VI : Classes d'indicateurs physico-chimiques spécifiés selon l'ISO 11140-1	43
Tableau VII : Contrôles en cours des procédés de stérilisation en fonction des paramètres critiques du procédé spécifié	44
Tableau VIII : Comparaison des exigences relatives aux limites de surveillance des particules de taille ≥ 5 microns entre 2003 et 2008	51
Tableau IX : Comparaison structurelle de l'Annexe 1 des GMP EU	60
Tableau X : Classement des cinq plus gros groupes pharmaceutiques mondiaux en 2021.....	64
Tableau XI : Plan et résumé de l'Annexe 1, version 12	66
Tableau XII : Définition des quatre classes de salle blanche	90
Tableau XIII : Concentration maximale autorisée de particules en suspension dans l'air pendant la classification	93
Tableau XIV : Résumé des exigences microbiologiques pour la qualification et des essais pour la requalification	94
Tableau XV : Limites de concentration de particules pour la surveillance des contaminations non-viables .	95
Tableau XVI : Limites d'action maximales pour les contaminations par des particules viables (27)	96
Tableau XVII : Évolution du nombre de signalement de défauts qualités et de rappels de lot de 2006 à 2021 relevé par l'ANSM	109
Tableau XVIII : Retour d'expériences des laboratoires pharmaceutiques sur l'Annexe 1 de BPF (partie 1).	116
Tableau XVIII : Retour d'expériences des laboratoires pharmaceutiques sur l'Annexe 1 de BPF (partie 2).	117
Tableau XXIV : Comparaison entre le modèle « Big Pharma » et le modèle CDMO/sous-traitant.....	119
Tableau XX : Catégories nécessaires à la construction de la Gap Analyse de l'Annexe 1	124
Tableau XXI: Matrice de risque associée à la Gap analyse	125
Tableau XXII: Matrice de criticité associée à la Gap analyse.....	125
Tableau XXIII: Matrice de décision associée à la Gap analyse.....	126
Tableau XXIV: Synthèse des écarts du site relative à l'Annexe 1 et CAPA associées.....	127
Tableau XXV : Exemple des contraintes et difficultés relatives aux CAPEX	143
Tableau XXVI : Résumé des coûts d'investissement liés l'achat et l'installation d'un RABS en Euros (55)...	147
Tableau XXVII : Monitoring des particules viables relatives à un RABS (55).....	148
Tableau XXVIII : Résumé des coûts d'investissement et des coûts annuels courant pour un RABS (55)	148
Tableau XXIV Composition de la ligne Ampoule et actions de remédiations associées aux équipements	150
Tableau XXX : Impacts de productivité associés à la mise en conformité à l'Annexe 1 de la ligne Ampoule	156
Tableau XXXI : Exemple d'impacts réglementaire et d'impacts clients relatifs au « Draft » de l'Annexe 1..	162

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Visualisation graphique d'un flux turbulent	29
Figure 2 : Visualisation graphique d'un flux d'air laminaire	29
Figure 3 : Procédés de fabrication d'une préparation injectable	31
Figure 4 : Courbe de décroissance exponentielle des germes vivants exposés à un moyen de stérilisation	40
Figure 5 : Mise en place des BPF – les dates clés aux E.U, en Europe et en France.....	50
Figure 6 : Procédé de gestion du risque qualité classique selon l'ICH Q9	73
Figure 7 : Principales caractéristiques d'un système qualité pharmaceutique selon l'ICHQ10	75
Figure 8 : Top 10 des écarts aux BPF observés lors d'inspections MHRA.....	76
en 2018 et 2019 (chapitres et annexes confondus)	76
Figure 9 : Éléments d'une CCS globale et les activités connexes.....	79
Figure 10 : Niveau d'assurance de la stérilité en fonction des technologies barrières	82
Figure 11 : Technologies barrières RABS et isolateurs (40)	84
Figure 12 : Principe de fonctionnement de la technologie BFS	88
Figure 13 : Proportion des rappels de lots liés aux médicaments stériles.....	111
Figure 14 : Catégorisation des défauts qualités associée aux rappels des médicaments stériles	111
Figure 15 : Rappels de lot et défauts qualités associées demandé par l'EMA entre 2018 et 2021.....	113
Figure 16 : Raisons des rappels de médicaments stériles pour cause de non-stérilité	114
(n=95) (juin 2012-2019) (53).....	114
Figure 17: Les douze travaux de l'Annexe 1 à mettre en œuvre par le CDMO	128
Figure 18 : Macro-planning relatif au pilotage du projet « Annexe 1 et Remédiation Plan ».....	129
Figure 19 : Niveau de planification des actions relatives à la Gap Analyse	129
Figure 20 : Échelle de risques relative à la contamination produit.....	133
Figure 21 : Extrait de la QRM relative aux activités de la ZAS – cas de la ligne ampoule.....	135
Figure 22 : Les facteurs d'influences appliqués aux produits stériles selon l'USP <1211>	137
Figure 23 : Approche de l'Annexe 1 via la Contamination Contrôle Stratégie	138
Figure 24 : Extrait du sommaire de la CCS relative aux activités de la ZAC	139
Figure 25 : Les attendus de la Control Contamination Strategy	140
Figure 26 : Classement des facteurs d'influences relatives à l'implémentation d'un RABS.....	146
Figure 27 : Hypothèse de mise en conformité de la ligne ampoule selon le Draft de l'Annexe 1 (55).....	152
Figure 28 : Synthèse budgétaire par alternative relative à la remise en conformité de la ligne ampoule (fourchettes d'estimations)	153
Figure 29 : Planning prévisionnel relatif au projet ampoule	154
Figure 30: Macro-planning global OPEX – Remise en conformité Annexe 1	159
Figure 31: Suivi des actions OPEX - Remise en conformité Annexe 1.....	159

À l'heure où la crise sanitaire endémique liée à la COVID-19 nous contraint, tous, depuis plus de deux années à revoir notre manière d'aborder la santé, ses exigences et ses prérogatives nous comprenons aisément que celle-ci a mis en lumière les processus de développement et de production des médicaments. Ceux-ci sont ainsi devenus un sujet d'intérêt public où les maîtres mots sont QUALITÉ et TRANSPARENCE. Aussi, avec l'émergence des nouveaux vaccins tels que le vaccin Spikevax de chez Moderna ou le vaccin Comirnaty de Pfizer-BioNtech, se pose la question des exigences réglementaires entourant la fabrication de ce type de médicaments particulièrement sensibles et de façon plus globale, de la production des médicaments stériles dans leur intégralité.

Compte tenu de l'enjeu autour des médicaments et de leur importance, l'industrie pharmaceutique a l'obligation de se placer au plus haut niveau d'assurance de la qualité, du développement du médicament jusqu'au contrôle des produits finis, en passant par la production. Par conséquent, la commercialisation des médicaments nécessite une autorisation de mise sur le marché pour garantir qu'ils répondent aux exigences et aux normes en vigueur en matière de sécurité, d'efficacité et de qualité. Partant de simples recommandations émises par l'Organisation Mondiale de la Santé au début des années 1970, celles-ci sont entrées en vigueur de façon opposable dans les pays de l'Union Européenne depuis 1992, sous la forme de Bonnes Pratiques de Fabrication ou BPF, pour permettre aux fabricants la mise en place d'un système de certification de la qualité des médicaments. Le message clé porté par ces BPF est que la qualité du médicament réside dans un processus de contrôle et d'amélioration continue. Intégrée au produit, la qualité d'un médicament ne se définit donc pas uniquement par la conformité des contrôles réalisés sur les produits finis. Les exigences relatives à la fabrication des médicaments stériles sont portées depuis des années par l'Annexe 1 des bonnes pratiques de fabrication intitulé « Fabrication des médicaments stériles ».

Les BPF sont en constante évolution et des révisions voient régulièrement le jour afin de maintenir un niveau de qualité des médicaments toujours plus important. L'objectif de ces mises à jour est d'aider les autorités compétentes à assurer la sécurité des patients en les protégeant contre les produits ne respectant pas les normes. Aussi, ces dernières années ont vu arriver de nombreux changements dont le plus notable est intervenu en 2020 avec la naissance du « draft » de la nouvelle Annexe 1 des BPF. La révision de l'Annexe 1 a pour but de renforcer les exigences déjà en vigueur, de leur apporter plus de clarté quant à leur application sur le terrain et de les harmoniser sur le plan international ; elle constitue de nouvelles règles applicables aux industriels et de nouveaux leviers d'inspection pour les autorités réglementaires.

Seul bémol, l'Annexe 1 des BPF relative à la fabrication des médicaments stériles n'avait pas été entièrement revue depuis une vingtaine d'années. Avec la mise en place de nouveaux concepts tels que la stratégie de contrôle de la contamination (CCS), les technologies barrières type Restricted Access Barrier Systems (RABS) ou encore l'intégration des exigences des ICH Q8, Q9 et Q10 (exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain), le passage de la théorie à la pratique n'est pas une chose facile pour tous les industriels. Bien que d'une nécessité non discutable, le saut technologique imposé par cette nouvelle demande va demander aux industriels un effort de réflexion et de mise en place certain. L'objectif de cette thèse est donc de mettre en lumière les principales évolutions proposées dans cette nouvelle Annexe 1 relative à la fabrication des médicaments stériles et l'impact qu'elle génère sur la production des médicaments stériles.

PARTIE I :

GÉNÉRALITÉS SUR LES MÉDICAMENTS STÉRILES : CARACTERISTIQUES ET NIVEAU DE QUALITÉ EXIGÉ

I Définition d'un médicament ou produit stérile

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définit les BPF comme étant « un des éléments de l'assurance de la qualité ; elles garantissent que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon uniforme et selon des normes de qualité adaptées à leur utilisation et spécifiées dans l'autorisation de mise sur le marché » (1). Par décision commune du Parlement et du Conseil européen, cette définition est reprise dans la directive 2003/94/CE de la Commission européenne avec l'ajout de la notion de « cohérence » et de contrôle relatif à la fabrication des médicaments (2).

Les bonnes pratiques de fabrication représentent le socle sur lequel repose la production de tout médicament permettant ainsi la transformation de matières premières et principes actifs en produit fini, selon des normes qualités définies. Grâce aux BPF, ces règles strictes de portée nationales, européennes et internationales garantissent ainsi au patient l'entière sécurité du médicament, sa qualité et son efficacité. Chaque industriel se doit de les respecter scrupuleusement afin d'atteindre le haut niveau d'exigences demandées par les différentes instances réglementaires à travers le monde telles que l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de Santé (ANSM) en France, l'Agence Européenne des médicaments (EMA) ou de la Food And Drug Administration (FDA), aux États-Unis.

Les BPF concernent l'ensemble des médicaments à usage humain et sont traitées sous deux formes différentes : les principes généraux ou lignes directrices et les annexes. Les domaines d'application étant nombreux, il a été fait le choix de traiter certains médicaments sous forme d'annexes. Aussi, la fabrication des médicaments stériles est abordée sous les traits de l'Annexe 1.

Comme évoqué lors de l'introduction de cette thèse, la révision de l'Annexe 1 des Bonnes Pratiques de Fabrication revêt une importance majeure pour les industries pharmaceutiques par le sujet qu'elle traite : les produits stériles, et par « l'obsolescence » de la précédente version.

Avant de poursuivre, il est important de définir au sens littéral ce qu'est un produit stérile. Selon l'OMS :

- Un produit pharmaceutique est défini comme « toute matière ou tout produit destiné à l'usage humain ou vétérinaire qui est présenté sous sa forme galénique finale ou sous forme de matière première pour la fabrication de cette forme galénique et qui est soumis aux dispositions de la législation pharmaceutique du pays exportateur et/ou du pays importateur » (3).
- La stérilité est établie comme « un degré de probabilité suffisamment élevé pour qu'un produit fabriqué dans un système aseptique ne contienne pas de micro-organismes viables »(1) .

Donc : un médicament stérile ou plus généralement un produit stérile doit répondre à trois critères bien distincts pour être caractérisé comme tel :

1. Être une **matière première** servant à la fabrication d'un **produit fini** ou être le produit fini en lui-même.
2. Être fabriqué dans un **système aseptique**.

3. Être **exempts de microorganismes** viables.

Remarque : La notion de stérilité évoquée ici est élargie au produit quel qu'il soit et n'est plus réservée uniquement au médicament, l'Annexe 1 ayant subi une légère modification de son titre. La définition considère donc le produit stérile dans sa globalité.

II Les différentes catégories de médicaments stériles

Il a toujours été communément admis que les médicaments stériles étaient intimement liés aux médicaments injectables ou plus largement les médicaments à voie d'administration parentérale. Or, le besoin de stérilité des médicaments n'est pas réservé qu'à cette voie d'administration ou qu'à cette catégorie de médicament. Les formes galéniques destinées à la voie ophtalmique et à la voie cutanée, pour certaines indications, doivent aussi remplir cette condition de stérilité.

Nous pouvons compter quatre catégories de médicaments stériles (4).

- Les préparations pour usage parentéral,
- Les collyres et les autres préparations ophtalmiques,
- Les médicaments à appliquer sur les plaies et les brûlures,
- Les médicaments dont la conservation ne peut se faire qu'en l'absence de microorganismes viables.

II.1 Les préparations pour usages parentérales

Durant ces dernières années et malgré l'arrivée de la COVID 19, le marché mondial du traitement aseptique a connu une croissance importante avec valeur estimée à 62,2 milliards de dollars. Cette croissance explosive s'explique principalement par l'envolée des demandes autour des traitements parentéraux et notamment les médicaments injectables (lié au vieillissement de la population, l'augmentation des maladies chroniques telles que les cancers ou le diabète). Aussi, les médicaments injectables représentent l'une des plus grosses parts de marché rapportée au volume de production des laboratoires pharmaceutiques avec un taux de croissance annuel de 11,5% . De 362,4 milliards de dollars en 2016, le marché des médicaments injectables aurait quasiment doublé en 2021 avec près de 624,5 milliards de dollars (estimations) (5). Rapportées au marché français, les préparations pour usage parentérales représentent une part importante des volumes de production des laboratoires pharmaceutiques possédant des unités de production de médicament stériles.

Il existe cinq types de préparation à usage parentéral différents, définis dans la Pharmacopée européenne 10^{ème} édition (6) :

- **Les préparations pour perfusions intraveineuses (IV) :** ce sont des solutions aqueuses ou des émulsions à phases externes aqueuses, stériles, apyrogènes et normalement isotoniques au sang, administrées à grand volume. Leur singularité réside dans le fait qu'elles ne sont pas additionnées de conservateurs antimicrobiens, ce qui est fait des

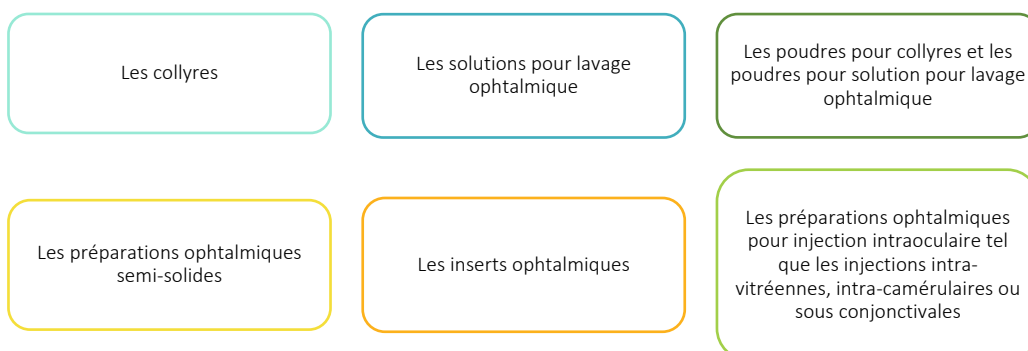
produits particulièrement sensibles. Elles ne doivent pas présenter de signe de séparation de phase.

- **Les préparations à diluer pour injections ou perfusions IV** : ce sont des solutions concentrées qui nécessitent l'addition d'un solvant ou d'un liquide spécifié (type sérum physiologique), permettant leur dilution avant leur administration. Une fois reconstituées, elles se présentent sous la forme de préparation pour perfusion ou de préparation injectable.
- **Les poudres pour injections ou perfusions IV** : substances solides et stériles, réparties dans leurs récipients définitifs, elles donnent rapidement après agitation avec le volume prescrit de liquide stérile spécifié, soit une solution limpide et pratiquement exempte de particules, soit une suspension homogène. Parmi les produits entrant dans cette catégorie, nous pouvons citer les substances lyophilisées pour usage parentéral.
- **Les comprimés d'implantation ou les implants stériles** : ce sont des préparations solides et stériles, de taille et de forme appropriées à l'implantation parentérale qui assurent la libération du principe actif (PA) sur une longue durée.
- **Les préparations injectables** : ce sont des solutions, des émulsions ou des suspensions stériles. Elles sont préparées par mise en solution, par émulsion ou par dispersion, du principe actif dans de l'eau pour préparation injectable (E.P.P.I), ou dans un liquide stérile non aqueux, ou encore dans un mélange de ces deux liquides. Elles peuvent se présenter sous forme de solution limpide ou d'émulsion sans signe de séparation de phase ; ou sous forme de suspension avec présence de sédiments facilement dispersables après agitation. Les préparations injectables aqueuses conditionnées en multidoses, à l'image des vaccins employés contre la Covid-19, contiennent un agent antimicrobien type conservateur pour éviter la prolifération microbienne due à l'utilisation.

II.2 Les collyres et autres préparations ophtalmiques

Selon la Pharmacopée Européenne 10^{ème} édition (Ph. Eur) , les préparations ophtalmiques sont définies comme « des préparations liquides, semi-solides ou solides stériles destinées à être appliquées sur le globe oculaire ou les conjonctives ou à être introduites dans le cul-de-sac conjonctival» (7).

Nous pouvons distinguer sept catégories de préparations ophtalmiques différentes :



Les collyres représentent une grande majorité des préparations ophtalmiques fabriquées par les industries pharmaceutiques en France, car même si le marché semble très spécialisé, le collyre est la forme ophtalmique la plus utilisée. Elles se présentent sous forme de solutions, d'émulsions ou de suspensions stériles, aqueuses ou huileuses, contenant une ou plusieurs substances actives destinées à l'instillation oculaire et conditionnées en flacons multidoses, unidoses ou en seringues.

Les collyres comme les autres préparations ophtalmiques doivent obligatoirement répondre aux exigences de tolérance, de stabilité et de stérilité. La stérilité des formes ophtalmiques est un point fondamental à maintenir tout au long du processus de fabrication et à garantir tout au long de leur utilisation par le patient, afin d'assurer leur sécurité microbiologique.

Les exigences de la monographie des préparations pour usage parentérale doivent quant à elles être appliquées aux préparations ophtalmiques pour injections intraoculaires.

II.3 Les médicaments à appliquer sur les plaies et les brûlures

La peau est une fantastique barrière biologique apportant une protection naturelle contre les microorganismes environnants. Toutes effractions (plaies) ou destructions brutales (brûlures) de cette barrière cutanée par un agent vulnérant entraînent l'altération de sa fonction protectrice et rendent propice la pénétration des microorganismes donc les infections. En fonction de l'état initial du patient, celles-ci peuvent s'avérer dangereuses pour certains patients.

L'utilisation de médicaments stériles à appliquer sur les plaies et les brûlures est conditionnée à la gravité de la lésion et permet de limiter le risque infection. Ils ne doivent donc pas être eux-mêmes contaminants d'où l'importance de leur stérilité.

Parmi les médicaments stériles à appliquer sur les plaies et les brûlures, nous pouvons citer :

- **Les solutions antiseptiques stériles** (type chlorhexidine stérile) : définies comme des solutions aqueuses et limpides, souvent incolores pour application cutanée. L'utilisation en récipients unidoses est recommandée afin d'empêcher leur auto-contamination. Rappelons que les agents à visées antiseptiques ne sont pas stérilisants, ils réduisent uniquement temporairement le nombre de microorganismes.
- **Les formes topiques stériles** : définies comme des crèmes, pommades destinées à être appliquées sur la peau ou les muqueuses. Elles sont souvent à visée antibiotique.

II.4 Les médicaments dont la conservation ne peut se faire qu'en l'absence de microorganismes viables

L'utilisation de conservateur, notamment les conservateurs antimicrobiens dans les produits pharmaceutiques est une chose courante. Les conservateurs sont définis par la Ph. Eur comme « des substances pour empêcher la prolifération ou limiter la contamination microbienne qui, dans des conditions normales de stockage et d'utilisation, en particulier pour les récipients multidoses, peut survenir dans un produit et présenter un risque d'infection pour le patient et d'altération de la préparation » .

La croissance des microorganismes et le risque de dégradation du produit sont d'autant plus importants si la teneur en eau du médicament est élevée. Aussi les conservateurs permettent de prolonger la durée de vie des produits pharmaceutiques et de limiter le risque de prolifération des microorganismes pouvant être introduits dans les récipients multidoses lors d'extractions répétées de doses individuelles. Seulement il faut faire attention à ce que les conservateurs ne se substituent à la mise en œuvre des BPF.

Certains médicaments tels que les préparations injectables (type Xylocaïne) ou pour perfusions intraveineuses étant formulés sans conservateur, il est primordial que les conditions d'asepsies soient mises en œuvre tout au long du processus de production et d'en assurer leur stérilité. En effet, pour ce type de médicaments, la sécurité du patient est conditionnée à l'absence de microorganismes viables durant toute la durée de conservation du produit et pas uniquement lors du processus de fabrication.

III Les caractéristiques attendues d'un médicament stérile

La seule préoccupation des industries spécialisées dans la fabrication des produits stériles est de pouvoir répondre aux exigences de qualité, de sécurité et d'efficacité du médicament fixées par la réglementation et par les Bonnes Pratiques de fabrication des médicaments à usage humain.

En réponse aux exigences de l'Annexe 1 des BPF, version actuelle, toute fabrication de médicaments stériles est assujettie à trois caractéristiques majeures :

- permettre la limitation de la contamination microbiologique
- permettre la limitation de la contamination particulaire
- permettre la limitation de la contamination pyrogène

Les fabricants doivent donc mettre en œuvre tous les moyens techniques, technologiques, humains et financiers afin d'obtenir un médicament exempt de microorganismes, aparticulaire et apyrogène.

III.1 Limitation de la contamination microbiologique

Par extension des principes fondamentaux de stérilité, et même si la notion du « zéro défaut » est, dans l'absolue, inatteignable, un médicament stérile doit être exempt de microorganismes viables ou en capacité de se multiplier. Par microorganismes viables, on entend toutes bactéries, virus, champignons, mycoplasmes. Ennemis invisibles, ils sont au centre des préoccupations industrielles, car ils représentent un haut niveau de risque pour la sécurité du patient.

Afin de limiter la contamination microbiologique, au quotidien, un système d'assurance de la qualité robuste est nécessaire où différents leviers d'action et barrières sont employés tels que :

- l'environnement de production en zone à atmosphère contrôlée,
- des processus de production établis et éprouvés,
- des procédures assurant la traçabilité de chaque opération,

- des contrôles tout au long du processus de production et à chaque étape critique du procédé de fabrication,
- un personnel compétent, formé et qualifié.

III.2 Limitation de la contamination particulaire

En opposition aux contaminations dites « viables », la contamination particulaire est dite inerte. Elle est définie par des particules ou amas de particules non-viables, de composition chimique complexe, de forme et de taille variées.

Tout comme la contamination microbiologique, elle constitue un élément notable de lutte en zone de production aseptique car les sources de cette contamination y sont multiples. Pour autant, notons tout de même que le risque associé pour le patient reste moindre qu'une contamination microbiologique.

La bonne maîtrise de la contamination particulaire réside dans la nécessité de prendre en compte l'ensemble des facteurs direct et indirect intervenant dans le processus de fabrication mais également la connaissance et la compréhension de l'environnement de production et de son organisation. Un des moyens d'y parvenir est la mise en place de barrière à l'entrée de ces contaminations telles que les zones à atmosphère maîtrisée. À cela, des contrôles environnementaux sont ajoutés aux moyens de monitoring où la mesure du taux de particules dans l'air est réalisée à l'aide de compteur particulaire. De façon plus microscopique, lutter contre la contamination particulaire passe également par des contrôles à réception, mais aussi par ces contrôles visuels sur le produit fini. Ils permettent, au temps du contrôle, d'éliminer la contamination en question, mais ils permettent également, au moyen de procédure validée de gestion de risque, de déclencher des investigations qualité si la contamination particulaire est avérée. Finalement, cela permet de remonter à la cause du problème et de mettre en place un système d'action corrective et préventive (CAPA), qui, correctement employé empêchera la récurrence de la contamination.

III.3 Limitation de la contamination pyrogénique

Une substance pyrogène est une substance qui produit une élévation de température lorsque celle-ci est présente dans un médicament et que celui-ci est administré à un patient. Elles peuvent être d'origine chimique, physique ou bactérienne.

Les substances pyrogènes d'origines bactériennes les plus fréquemment rencontrées proviennent des bactéries Gram négatives et sont dénommées endotoxines.

Les endotoxines sont des parties constitutives de la membrane externe de la paroi des bactéries à Gram -, libérées continuellement dans l'environnement de la bactérie après lyse de celle-ci ou à moindre mesure, lors de sa multiplication. Le don d'ubiquité des endotoxines en fait un contaminant très courant des solutions et le pyrogène le plus important de l'industrie pharmaceutique.

Ce sont des substances biologiques toxiques appelées toxines, pouvant provoquer, dans un contexte d'infection, des symptômes variés allant d'une fièvre accompagnée de frissons jusqu'à des manifestations systémiques telles qu'un choc septique.

L'effet le plus connu sur la santé reste l'effet pyrogène mais elles peuvent aussi être à l'origine de toux, dyspnée et asthme. Lors d'exposition sévère et brutale, elles peuvent aussi être impliquées dans la survenue de détresse respiratoire aiguë (SDRA) et de syndrome hépatobiliaire. Mais, elles sont principalement connues en santé humaine en raison des phénomènes toxiques qu'elles provoquent lors d'utilisation de produits médicaux contaminés tels que les solutés de perfusion ou les liquides de dialyse (8).

Les endotoxines sont des structures de nature protéiques possédant diverses propriétés physico-chimiques leur conférant une résistance accrue à un bon nombre de techniques permettant l'élimination de contamination.

Nous pouvons citer les propriétés suivantes (8) :

- solubilité dans l'eau très élevée,
- effet toxique accentué par le chauffage : celui-ci dénature les protéines de la paroi bactérienne, leur accès au récepteur cellulaire est facilité ,
- stabilité et résistance très élevée à la chaleur : la destruction de l'activité endotoxinique intervient seulement selon les conditions de temps et de températures définis ci-dessous :

Type de chaleur	Temps	Température
Humide → <i>Autoclave</i>	7 h	126 °C
	30 min	145 °C
Sèche → <i>Four de dépyrogénéation</i>	7 h	170° C
	30 min	250 °C

Tableau I : Conditions de dénaturation des endotoxines bactériennes

- résistance à de nombreux agents physiques et chimiques : il est tout de même possible de détoxifier un produit contaminé par l'association de formaldéhyde et de la chaleur, dans certaines conditions.

Au vu de leur propriété physico-chimique, il est aisé de comprendre que certaines méthodes de destruction resteront inefficaces et que pour celles qui sont actuellement utilisées, l'élimination des endotoxines sera difficile.

En conclusion, la présence d'endotoxines bactériennes pyrogéniques au sein des médicaments stériles et surtout des préparations injectables est à proscrire impérativement afin de limiter le risque de contamination pour le patient pouvant entraîner une altération grave de son état de santé. Pour ce faire, toute préparation parentérale doit être soumise à l'essai des endotoxines bactériennes référencé dans la Ph. Eur. 2.6.14 (9).

III.4 Caractéristiques des médicaments à usage parentéral

Un médicament à usage parentéral est destiné à être perfusé ou implanté dans l'organisme, les voies parentérales les plus courantes étant la voie intraveineuse (IV), la voie intramusculaire (IM) et la voie sous-cutanée (SC).

Le recours à ce type de traitement facilite, notamment lors de l'utilisation de la voie IV, la prise en charge du patient grâce à sa rapidité d'action, à l'obtention d'une biodisponibilité optimale du principe actif, à la possibilité d'administration de PA non absorbables ou *a contrario* dégradables par d'autres voies d'administration.

Destinée à être injectée dans l'organisme, la préparation injectable (solution, émulsion ou suspension) doit répondre à des exigences de qualité que sont l'obligation de stérilité, neutralité, de tolérance, de limpidité, d'isotonie, de stabilité.

III.4.a Stérilité

Cette notion est déjà définie au chapitre I de cette thèse mais pour rappel aucun microorganisme viable ne doit être retrouvé dans la préparation injectable. Les germes y sont éliminés au moyen de méthode appelée stérilisation. Le choix de la méthode de stérilisation est dépendant de la nature de la préparation, aussi la Ph. Eur a établi différents procédés en fonction des préparations dans la section « méthodes de préparation des produits stériles », Ph. Eur 5.1.1 (10).

III.4.b Neutralité / Tolérance

Le pH du médicament injectable doit être compatible avec la stabilité du PA mais doit également composer avec la nécessité de ne pas provoquer de douleur lors de l'injection.

Cette neutralité est obtenue lorsque le pH de la préparation avoisine celui du sang, c'est-à-dire 7,4. Cela nécessite donc des ajustements de pH lors de formulation, en vue de rendre son administration moins douloureuse. Cependant, il est admis que l'organisme tolère des injections de préparation dont le pH est compris entre 4 et 10. Cette tolérance est due à la présence dans l'organisme d'un système tampon qui compense l'apport de préparations acides ou basiques.

III.4.c Limpidité

Cette caractéristique est uniquement applicable aux solutions injectables et aux solutions pour perfusions. Les solutions injectables ne doivent présenter aucune suspension visible à l'œil nu, signe d'une contamination. Pour ce faire, elles doivent satisfaire à l'essai sur les contaminations particulières relatives aux particules non visibles. L'obtention de la limpidité d'une solution est possible grâce à la filtration clarifiante. Le contrôle de la solution est effectué visuellement où l'aspect, la coloration et la limpidité sont contrôlés. Toute modification de l'aspect initial est le signe d'une altération.

Pour les émulsions, aucune séparation de phase ne doit être observée. Dans le cas des suspensions, l'apparition de marque de sédimentation n'est pas tolérée.

III.4.d Isotonie au plasma

Les préparations injectables doivent répondre au principe d'iso-osmolarité au plasma. L'osmolalité des solutions doit être proche de celle du plasma sanguin et être comprise entre 270 à 300 mosm/kg ou /L.

Le produit ne doit pas modifier l'équilibre des cellules internes de l'organisme. Dans le cas contraire, une plasmolyse (fuite d'eau des hématies en cas d'injection d'une solution hypertonique) ou une hémolyse (entrée d'eau dans les hématies en cas d'injection d'une solution hypotonique) cellules sanguines est à prévoir. Cette notion est très importante pour les préparations intraveineuses car une solution hypertonique peut tout de même être administrée au patient en médecine d'urgence, seulement l'injection devra être la plus lente possible pour éviter le phénomène douloureux. Cependant, une solution hypotonique ne doit jamais être injectée en IV car elle entraîne le gonflement et à terme l'éclatement des hématies sans possibilité de retour en arrière puisque l'hémolyse est irréversible.

III.4.e Stabilité

Les préparations injectables doivent être stables dans le temps. Le produit fini ne doit subir aucune dégradation de son PA de sa sortie des unités de productions et de conditionnement aseptique jusqu'à sa date de péremption. La teneur en principe actif doit être maintenue au cours du temps, aucune altération physico-chimique ni aucune contamination bactérienne ne doit être observée dans les conditions de stockage et de conservation définies lors des études de stabilité effectuées sur le produit fini.

III.5 Caractéristiques particulières des collyres et des autres préparations ophtalmiques

Tout comme les préparations parentérales, les collyres et les préparations ophtalmiques, en plus des exigences de stérilité, de sécurité microbiologique et particulière, elles doivent impérativement répondre aux exigences d'isotonie, de stabilité, de neutralité et de tolérance.

III.5.a Stérilité

La fabrication des collyres et des préparations ophtalmiques est conditionnée aux strictes règles d'asepsie car elle est obligatoire. Mais du fait de leur mode d'administration et de leur conditionnement, il est difficile voire impossible de conserver cet état stérile tout au long de la vie du produit. De ce fait, l'usage de conservateur lors de la formulation est obligatoire pour les flacons multidoses afin de garantir la sécurité microbiologie, la non-dégradation du PA ou altération du produit finis. Cela permet d'obtenir cet état stérile recherché durant la totalité de la durée de conservation du produit et ainsi éviter d'affecter la santé du patient au travers d'infection oculaire grave.

III.5.b Limpidité

L'absence de particules visibles à l'œil nu sur la totalité des unités d'un lot de production est primordiale, surtout pour les collyres en suspensions où la taille des particules doit être la plus fine possible et les préparations injectables intraoculaires afin de limiter les problèmes de tolérance et d'irritation.

La taille des particules est donc un paramètre important à prendre en compte lors de la formulation. Concernant les collyres, aucune particule ne doit avoir une taille supérieure à 90 μm , la taille maximale normalement tolérée est de 25 μm .

III.5.c Isotonie aux larmes

L'inconfort et l'irritation provoqués par l'administration du collyre peuvent être un handicap à la bonne observance du traitement et peuvent entraîner un larmolement provoquant l'élimination du produit. Bien que l'œil puisse supporter une osmolalité comprise entre 240 et 550 mOsm/kg, il est préférable de développer le médicament de telle sorte qu'ils soient isotoniques au liquide lacrymal avec une osmolalité avoisinant les 280 mOsm/kg. En effet, les collyres sont sensibles aux variations de pression et un collyre isotonique sera mieux supporté et moins douloureux. Le recours à des solutions tampons est nécessaire pour ajuster la pression osmotique.

III.5.d Neutralité, tolérance et stabilité

Au même titre que l'isotonie, le respect de la neutralité des collyres et des préparations ophtalmiques est préférable pour limiter les problématiques de picotement ou de sensation douloureuse lors de l'administration, qui pourrait une nouvelle fois compromettre l'observance du traitement. Pour ce faire, il est nécessaire que le pH d'une préparation ophtalmique ou d'un collyre se rapproche de 7,4, correspondant au pH du liquide lacrymal (qui est compris entre 7,3 et 7,8) avoisinant celui du plasma sanguin.

Dans certains cas, afin d'assurer la stabilité du principe actif en solution le pH du collyre ou de la préparation ophtalmique peut s'écarter de la neutralité et de façon générale peut osciller sur une échelle de pH allant de 3 à 10. Ceci provient du pouvoir tampon des larmes.

La notion de tolérance est aussi associée à celle de la viscosité. En effet, le liquide lacrymal est viscoélastique. Un collyre présentant une viscosité élevée va entraîner une irritation locale, une augmentation de la durée de contact du produit à la surface de l'œil et une élimination plus lente. L'objectif est donc d'obtenir un produit avec un temps de résidence à la surface de l'œil suffisant pour assurer la fonction du produit, sans être trop visqueux pour éviter les problèmes de tolérance.

Lors de la formulation de ce type de médicament stérile, l'enjeu est de trouver le bon compromis entre tous les paramètres critiques et garantir la stabilité du produit au cours du temps.

IV La fabrication des médicaments stériles

Le défi majeur des industries pharmaceutiques axé sur la production de médicaments stériles est de parvenir à créer un environnement de traitement aseptique de plus en plus à la pointe en termes d'avancées technologiques sans compromettre l'efficacité du médicament et en maintenant un niveau de productivité toujours plus important.

De nouvelles solutions de traitements aseptiques voient le jour pour empêcher toute contamination du produit. Avec cette nouvelle mise à jour de l'Annexe 1 des BPF, deux modèles de production s'opposent :

- un modèle de production dit « conventionnel » qui repose sur la fabrication en zone conventionnelle telle que les Zones à Atmosphère Contrôlée (ZAC), les méthodes d'asepsie conventionnelle telle que la filtration stérilisante ou la stérilisation terminale,
- un modèle de production plus moderne avec l'avènement des technologies barrières et des isolateurs où l'objectif absolu est l'atteinte du « zéro germe ».

Afin de mieux comprendre les enjeux et les conséquences de l'évolution de l'Annexe 1, il est important de détailler dans un premier temps le processus de production conventionnel des médicaments stériles. Le marché de ces produits étant principalement dominé par les préparations à usages injectables, les processus de fabrication évoqués, ici, porteront principalement sur ce type de production.

IV.1 Environnement de production conventionnelle des préparations injectables

Les préparations injectables étaient soumises à des exigences particulières quant à leurs caractéristiques. Aussi, l'environnement dans lequel elles sont produites répond également à des exigences réglementaires de fabrication et de production aseptique. Celui-ci garantit le maintien du principe d'assurance de la stérilité du mélange des matières première (principe actif, excipient, EPPI, etc...) jusqu'au conditionnement du produit fini, ceci afin de garantir la sécurité et l'intégrité des produits.

Chaque industriel doit avoir la pleine maîtrise des conditions expérimentales de chacune de ses unités de productions aseptiques et pour chacune de ses fabrications. Pour ce faire, l'Annexe 1 des BPF, version actuelle, énonce deux principes fondamentaux de production :

- La fabrication des médicaments stériles doit s'effectuer dans des zones d'atmosphère contrôlée où un niveau de propreté doit être maintenu et approprié au niveau de qualité requis dans la zone. Ce niveau de qualité requis est obtenu grâce à la mise en place d'un système d'alimentation des zones en air filtré et de gestion des entrées du personnel, du matériel et des matières premières (11).
- Les différentes opérations de préparation des accessoires, de préparation du produit et de remplissage doivent être effectuées dans des locaux séparés au sein de la zone d'atmosphère contrôlée (11).

IV.1.a Définition et principe de fonctionnement d'une Z.A.C

Les BPF définissent la ZAC comme « une zone dont le contrôle de la contamination particulière et microbienne dans l'environnement est défini et qui est construite et utilisée de façon à réduire l'introduction, la multiplication ou la persistance de substances contaminantes » (12), ces substances contaminantes pouvant être de natures particulières ou microbiennes.

Que ce soit en termes de conception, de classification ou de type d'activité à effectuer dans la zone, il est nécessaire de respecter certains critères :

- **Conception des locaux :** l'entrée dans la ZAC se fait par l'intermédiaire de sas distinct en fonction du personnel, des matières premières et du matériel afin de privilégier la séparation homme/ produit / matériel et de limiter le risque de contamination croisée. Les locaux doivent offrir des surfaces lisses, étanches, avec le moins de zones de rétention possible (angles droits et points bas) constituant une barrière à la contamination et permettant de faciliter le nettoyage. Les flux de productions doivent être pensés pour limiter les croisements et les retours en arrière dans les opérations de production doivent être exclus.
- **Classification des locaux :** comparables à des poupées russes, les ZAC sont un enchaînement de salles à atmosphère contrôlée, dédiés chacune à une opération particulière, avec chacune un niveau de propreté particulière et microbiologique défini. Les opérations de production autorisées dans chaque salle sont fonctions de la criticité de l'étape de production dans le processus aseptique. La gestion de la propreté et de la contamination diffère selon les classes.

Quatre classes de ZAC sont définies selon leur niveau de propreté : A, B, C et D

Criticité	Classe	Activité
	A	Points avec opérations à haut risque → Point de remplissage → Bols à bouchons → Ampoules / flacons ouverts → Points de raccordement aseptique Activités sous flux d'air laminaire
	B	Préparation et remplissage aseptique → Environnement immédiat de la classe A
	C	Préparation de solution → Destinées à être filtrée → En cas de risque inhabituel Remplissage de produits destinés à être filtrés
	D	Préparation de solution et d'accessoires à des fins de remplissage Manipulation d'accessoires après nettoyage

Tableau II : Activités autorisées par classe de ZAC

Pour chaque classe, ce niveau de propreté est établi « au repos » et en « activité ». Chaque opération de fabrication requiert un niveau approprié de propreté de l'environnement « en activité » de façon à réduire au minimum le risque de contamination particulière ou microbienne des produits ou des substances manipulées. Afin de satisfaire aux conditions requises en activité, ces zones doivent être conçues de manière à atteindre des niveaux définis de propreté de l'air «au repos» (11).

On entend par «au repos», la zone sans activité de production, les équipements sont présents mais ne sont pas en fonctionnement et le personnel est absent de la zone considérée et «en activité», la zone en condition de production de routine avec le nombre de personnel autorisé dans la zone.

Le tableau III issu de l'annexe I des BPF, version actuelle, fait état des exigences relatives aux niveaux d'empoussièrement particulaire attendus pour chaque zone en fonction du nombre de particules présentes dans l'atmosphère, quant au tableau IV, il met en avant les recommandations pour la surveillance microbiologique de ces zones, en fonction des méthodes de prélèvements (13).

Celles-ci sont reprises de la norme ISO 14644-1, texte de référence en termes de classes d'empoussièrement.

		Au repos		En activité	
Nombre maximal autorisé de particules par m3 de taille égale ou supérieure aux tailles précisées.					
Taille de particule		0,5 µm	5 µm	0,5 µm	5 µm
Classes	A	3520	20	3520	20
	B	3520	29	352 000	2900
	C	352 000	2900	3 520 000	29 000
	D	3 520 000	29 000	Non défini	Non défini

Tableau III : Concentrations particulaires maximales autorisées selon les classes de ZAC

Limites recommandées de contamination microbiologique				
Classe	Échantillon d'air UFC/m3	Boîtes de Pétri UFC/4 heures	Géloses de contact UFC/plaque	Empreintes de gant (5 doigts) UFC/gant
A	< 1	< 1	< 1	< 1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	Non défini
D	200	100	50	Non défini

Tableau IV : Recommandations pour la surveillance microbiologique des Zones d'Atmosphère Contrôlée « en activité »

Face à ces valeurs cibles, des seuils d'alertes et d'alarmes sont mis en place. L'atteinte du seuil d'alerte n'interrompt pas les opérations de production mais permet d'augmenter le niveau de vigilance et d'intensifier le niveau de surveillance. Chaque excursion de valeur en dehors des limites notifiées doit déclencher un processus de gestion des non-conformités qui inclut une notification de la déviation qualité, une investigation qualité, des CAPA et une remise en condition normale du fonctionnement de la zone une fois la cause de la non-conformité trouvée et les CAPA engagées.

IV.1.b Traitement de l'air et paramètres environnementaux

Les ZAC sont soumises aux monitorings environnementaux continus et au maintien de paramètres environnementaux supplémentaires permettant de limiter le risque contamination microbienne et particulaire. Aussi, la température, la pression relative, l'humidité et le taux renouvellement de l'air doivent être maintenus à des niveaux déterminés en fonction des différentes zones à atmosphère contrôlée. Chaque ZAC est dotée d'un ou plusieurs systèmes de traitement d'air, selon la taille des ZAC, permettant de la fournir en air filtré répondant aux normes qualité définies par l'ISO 14 644-1.

De plus, pour les classes A, B, C le système de traitement de l'air doit être pourvu de filtres à haute efficacité de filtration, nommés filtres H.E.P.A

Selon la classe ZAC, deux flux d'air différents peuvent être appliqués :

- **Le flux laminaire** : l'air est distribué de façon laminaire sur toute la surface à protéger. Le fluide se déplace linéairement, constituant une émission continue et unidirectionnelle de filets d'air rectilignes et parallèles, de vitesse identique de 0,45 m/s il n'y a donc pas de turbulence. Tout matériel utilisé sous une poste à flux laminaire doit être stérile. Ce flux permet de repousser les contaminations en dehors de la zone à protéger.
- **Le flux turbulent** : l'émission d'air se fait de multidirectionnel et continu.

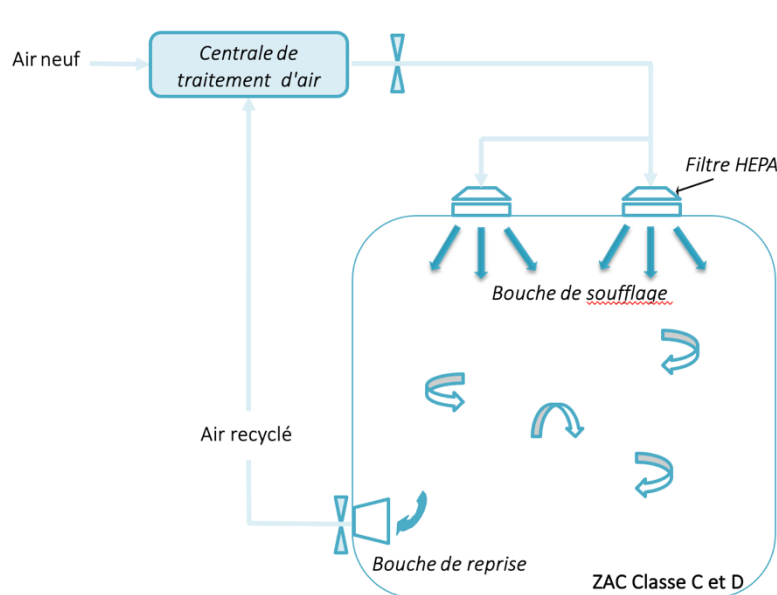


Figure 1 : Visualisation graphique d'un flux turbulent

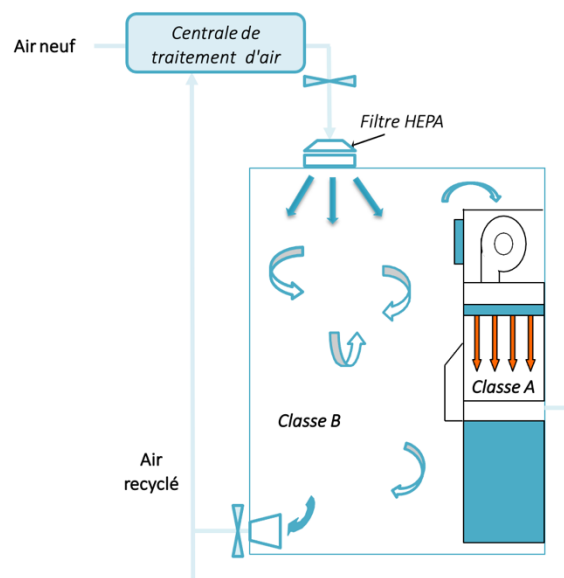


Figure 2 : Visualisation graphique d'un flux d'air laminaire

En fonction du type de flux d'air soufflé dans la ZAC, on distingue deux types de salles :

- les zones propres (régime turbulent),
- les zones aseptiques à écoulement laminaire (régime laminaire),

Afin de réduire les contaminations particulières et microbiennes, il faut donc travailler selon certains concepts :

- Séparation des locaux avec une zone de production différente pour maintenir les classes d'environnement (A, B, C, D).

- Isolement du produit par rapport au personnel ainsi qu'à l'environnement.
- Utilisation de machines intégrées avec lavage, stérilisation, remplissage aseptique ou pas en fonction du type de produit, afin de limiter les manipulations.
- Attitude et aptitude du personnel en adéquation avec les tâches à réaliser.
- Tenue du personnel spécifique selon la zone de production où ils travaillent :
 - atelier préparation ZAC : tenue propre, sur-chausses, une paire de gants, un masque
 - atelier remplissage ZAC : tenue stérile, sur-bottes, deux paires de gants, des lunettes, un masque
 - atelier conditionnement : une blouse et une charlotte

Le bon fonctionnement de la ZAC est régulièrement contrôlé afin de minimiser l'entrée de contaminants dans les différentes classes.

Pour ce faire :

- Chaque jour et/ou à chaque entrée dans une enceinte, une lecture des enregistrements de différentiel de pression entre les différentes zones est effectuée ainsi qu'un relevé de température et d'hygrométrie. La température et l'hygrométrie sont deux paramètres à vérifier car une élévation de ces deux indicateurs peut être propice au développement microbien.
- Le niveau de contamination particulaire et microbienne dans la ZAC doit aussi être surveillé régulièrement. Le contrôle du taux de contamination particulaire et microbienne (aérobio-contamination) est réalisé à intervalle de temps définis pour chaque zone de production. Des seuils d'alerte et d'action appropriés pour chaque type de contamination doivent être définis afin qu'en cas de dépassement de ces limites, des actions correctives, documentées à travers des procédures, puissent être mises en place (13).
- Le temps d'épuration de l'air, le taux de renouvellement ou de brassage d'air et la réalisation de tests d'intégrité des filtres HEPA permettent quant à eux, de contrôler le bon fonctionnement de l'installation.

IV.2 Procédés de production d'une préparation injectable

De façon générale, la fabrication des préparations injectables suit les étapes classiques de fabrication d'un médicament qui vont de la pesée des matières premières, principe actif et excipients, au conditionnement du produit fini. Le conditionnement peut se faire en flacons ou ampoules unidoses, en récipients multidoses ou en seringue. Le conditionnement primaire des préparations peut être en verre incolore, teinté pour les PA sensibles à la lumière ou en plastique type PVC. Quoi qu'il en soit, les solutions, suspensions ou émulsions doivent être produites dans des conditions d'asepsie particulière afin de répondre à leur principale caractéristique qu'est la stérilité.

Les propriétés physico-chimiques du ou des principes actifs entrant dans la composition des préparations injectables vont influencer le choix du procédé de fabrication quand celui-ci peut provoquer l'altération du produit fini.

Aussi, les opérations de fabrication sont divisées en deux catégories (illustrées en figure 3) :

- celles où la préparation est stérilisée dans son récipient final (*procédé B*) : cela concerne les préparations injectables dites thermorésistantes. Le procédé de production permettant d'obtenir l'asepsie de la préparation est la stérilisation terminale. Leur remplissage peut s'effectuer en classe C.
- celles qui sont menées dans des conditions d'asepsie totale à toutes les étapes de la fabrication (*procédé A*) : ce procédé est mis en place pour les préparations ne pouvant pas être stérilisées dans leur récipient terminal et lorsque le produit est thermolabile. Le remplissage de ces produits ne peut se faire qu'en ZAC de classe A dans B et sous un flux d'air laminaire.

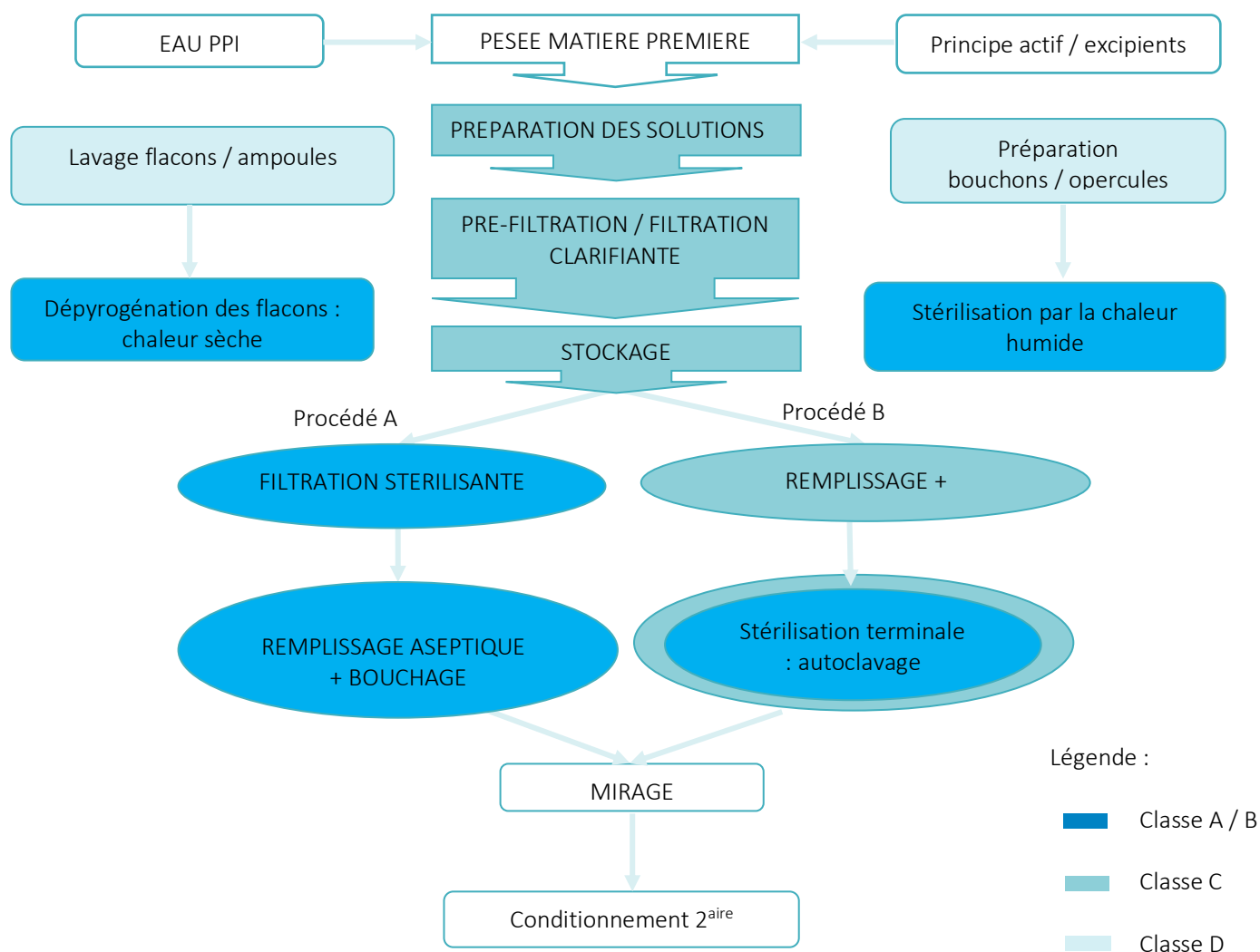


Figure 3 : Procédés de fabrication d'une préparation injectable

Sur chaque lot produit fabriqué, des contrôles en cours de production sur les unités produites via des échantillonnages statistiques mais représentatifs du lot sont effectués afin de garantir le maintien de la stérilité et des paramètres physico-chimique du produit tout au long du processus de fabrication.

À la fin du procédé de remplissage, chaque lot est soumis à une étape d'inspection visuelle appelée mirage, ou chaque unité de médicament d'un lot de production est contrôlée

manuellement par des opérateurs ou automatiquement par des équipements de mirage. L'objectif est de contrôler la présence de particules inertes dans le produit (type particule de verre, de plastique, fibres, poussières) et l'éliminer les unités contaminées en fonction du niveau de criticité de la contamination. Cette étape permet de limiter le risque de contamination particulaire.

Chaque procédé de fabrication doit être au préalable validé avant d'envisager une production dite de routine. La validation doit apporter la preuve documentée que le procédé de fabrication mis en œuvre est capable d'obtenir de façon fiable et reproductible un médicament de qualité approprié à son utilisation et dans les paramètres de conception définis. Bien que nécessaires et obligatoires, les contrôles en cours de production et les analyses du produit fini à libération restent insuffisants pour assurer cette qualité. Il est impératif que tous les paramètres, étapes et facteurs critiques du procédé soient identifiés et leur impact sur le procédé mesuré afin de garantir la robustesse du procédé. Pour ce faire, chaque laboratoire pharmaceutique doit se doter d'un système de management et de gestion qualité basé sur le risque.

IV.2.a Stérilisation terminale

La stérilisation terminale est un procédé de destruction des microorganismes présents au sein de la préparation terminée. Deux modes de destruction peuvent être envisagés : la destruction par les moyens physiques, tels que la chaleur ou les rayonnements ionisants, et la destruction par les moyens chimiques tels que l'action de substances toxiques comme l'oxyde d'éthylène. Pour les préparations injectables, la destruction des germes pathogènes est principalement assurée par une exposition à la chaleur. Encore faut-il que les produits à stériliser composés de principes actifs et d'excipients, n'y soient pas sensibles, éléments incontournables à prendre en compte pour la sécurité du patient.

Le tableau V ci-dessous résume les méthodes de stérilisation terminale et leurs conditions d'application.

Moyen de destruction	Méthodes	Moyens	Principes et conditions	Application
→ Physique	Chaleur humide	Autoclave Dénaturation des protéines	– Action de la vapeur d'eau surchauffée ou ruissellement d'eau surchauffée – Température élevée – Pression contrôlée – Temps t donné	Stérilisation de solution injectable en flacon ou ampoule → 121 °C minimum pendant 15 minutes
	Chaleur sèche	Four Carbonisation des matières organiques	– Action de l'air filtré sur filtre HEPA et chauffé – Conditions de référence : 160°C pendant 2 heures	Stérilisation et dépyrogénisation d'article de conditionnement primaire : flacon, ampoule → T° > 220 °C
	Rayonnements ionisants	Radiostérilisation	– Ionisation par rayonnement bêta ou gamma issus d'un radio-isotope ou d'un faisceau électronique énergisée	Médicament dans son emballage définitif → Seringue préremplie
→ Chimique	Substance chimique	Oxyde d'éthylène	– Gaz alkylant des acides nucléiques	Dispositifs médicaux ou surface

			– Paramètres : Concentration et quantité en gaz stérilisant, pression dans l'enceinte de stérilisation, humidité relative, température, durée du cycle de stérilisation	→ Pas très conseillé pour les P.A. en poudre
--	--	--	---	--

* enceinte étanche

Tableau V : Principales méthodes de stérilisation

Même si les techniques de stérilisation terminale sont nombreuses, en ce qui concerne les préparations injectables, le procédé de stérilisation terminale de choix est la stérilisation par chaleur humide via autoclavage des flacons à 121°C, pendant une durée de 15 min environ.

Les paramètres de stérilisation définis ci-dessus sont les paramètres standards appliqués de façon générale à ce type de préparation. Néanmoins, leur détermination reste dépendante du type de produits et est assujettie au processus de validation de procédé.

La cinétique d'inactivation des bactéries, des champignons et des virus par la chaleur dépend fortement de l'environnement, de l'état physico-chimique des cellules et du nombre de cellules. Aussi, leur destruction par la chaleur doit suivre une cinétique d'inactivation multifactorielle où les facteurs temps et température en sont les deux composantes, ceux-ci permettant *in fine* de fixer les conditions de traitement associées au procédé de stérilisation par la chaleur.

- **Facteur temps :** à température constante efficace, le nombre de microorganismes vivants suit une vitesse de décroissance exponentielle. Cependant, il est nécessaire de définir la durée de réduction décimale (DT) qui correspond au temps nécessaire pour réduire le nombre de microorganismes d'un facteur 10 (exprimé en minute) et le taux de réduction décimal (n) qui représente le nombre germes restants au bout d'un certain temps (exprimé en fraction de bactérie).
- **Facteur température :** le facteur de thermorésistance (Z) ou valeur d'inactivation thermique correspondant à l'élévation de température nécessaire pour réduire de 90% la durée de traitement à la température. Il permet de caractériser la thermorésistance des bactéries indépendamment de la température en elle-même.
- **Conditions de traitement :** Le facteur Z couplé à DT permet de quantifier et de modéliser la thermorésistance des souches bactériennes pour des conditions de températures et de durée de traitement choisies. Elles permettent de définir la valeur stérilisatrice F_T ($F_T = n \cdot DT$), durée permettant d'obtenir, à une température donnée, le seuil de probabilité de survie souhaité d'un microorganisme. Lorsque que F_T est définie à 121°C, il est possible d'établir par la suite un barème de stérilisation et de calculer la durée de stérilisation à une température différente de 121°C.

Il faut noter que la majorité des PA rentrant dans la formulation des solutions injectables sont thermolabiles. L'application de méthodes de stérilisation dans leur récipient final plus agressives telles que les recours aux moyens physiques autres ou chimiques reste difficile à envisager sans s'exposer à la dégradation de l'activité du principe actif.

Dans ces conditions, ces méthodes de stérilisation restent principalement dédiées à la stérilisation des articles de conditionnements (e. i flacons, ampoules, seringues, bouchon) ou au matériel utile au procédé de fabrication entrant en ZAC (e. i connexions aseptiques). Les propriétés physico-chimiques, la nature et la stabilité du PA au sein de la préparation sont donc des paramètres déterminant pour le choix de la méthode de stérilisation.

IV.2.b Filtration stérilisante

Contrairement à la stérilisation de préparation dans leur récipient final, la filtration stérilisante est une technique d'élimination des microorganismes contenus dans une solution, agissant par séparation de ces microorganismes de la préparation médicamenteuse. Cette méthode de traitement aseptique est nécessaire pour l'obtention de la stérilité d'une préparation dont le PA est instable à la chaleur. Elle consiste au passage de la solution au travers d'un filtre, majoritairement des filtres membrane en nylon ou en ester de cellulose, ayant un seuil de rétention absolue de 0,22µm afin de stopper le passage de toute contamination microbienne. Les filtres sont disposés en amont de la cuve à niveau constant, cette dernière étant située dans la salle de remplissage.

Par sa criticité aseptique, la réalisation des opérations de remplissage a lieu en ZAC, sous un flux laminaire conservant la classe A. Cette condition n'est pas la seule à laquelle doit répondre ce procédé :

- En effet, l'installation en aval du filtre doit être entièrement stérilisée.
- Afin d'optimiser la filtration stérilisante, la solution doit subir une étape de filtration clarifiante au travers d'un médiateur filtrant de 0,45 µm, celle-ci permettant une première élimination des microorganismes et des particules visibles de plus de 0,450 µm.
- Bien entendu, il est évident que la charge bactérienne de départ doit être la plus faible possible.
- Pour limiter le risque de contamination, l'étape de filtration stérilisante et le filtre en lui-même doivent être positionnés au plus près de l'étape de remplissage. Les temps de stockage de la solution fabriquée doivent être minimaux avec une filtration après fabrication la plus rapide possible.
- Concernant les filtres stérilisants, l'Annexe 1 des BPF exige une libération de fibres par le filtre minimale avec l'impossibilité d'utiliser le même filtre pendant plus d'une journée de travail sans que cette méthode ait été validée (14). De plus, l'intégrité du filtre doit systématiquement être contrôlée avant et après chaque réalisation.
- Les fluides utilisés dans le cadre de la stérilisation telle que l'azote doivent, eux aussi, être stériles.

Ce procédé d'obtention de la stérilité revêt des avantages : la préparation est dépourvue de cadavres de bactéries et il permet d'éliminer le risque de présence de pyrogènes d'origine microbienne d'où l'intérêt aussi d'effectuer dans certains cas une filtration stérilisante avant l'autoclavage, même pour les préparations injectables stérilisées dans leur récipient terminal.

IV.2.c Qualité de l'eau

L'eau est la matière la plus utilisée dans l'industrie pharmaceutique pour la fabrication et en tant qu'agent externe dans les circuits de refroidissement, pour le nettoyage des locaux et du matériel. Sa composition varie en fonction de son origine.

L'eau joue un rôle capital dans les opérations de production aseptique. Utilisée à la fois comme excipients en tant que solvant dans les préparations injectables ou pour le nettoyage des installations et équipements nécessaires aux opérations de production aseptique, elle doit être d'une qualité irréprochable ne permettant pas elle-même la génération de contamination microbiologique ou particulaire.

Trois types d'eau sont définis par la Pharmacopée européenne classée par niveau de pureté :

- l'eau purifiée ;
- l'eau hautement purifiée ;
- l'eau pour préparation injectable ou EPPI.

EPPI est destinée soit à la préparation de médicaments pour administration parentérale à véhicule aqueux (eau pour préparation injectable en vrac) soit à la dissolution ou à la dilution de substances ou de préparations pour administration parentérale (eau stérilisée pour préparation injectable).

Afin d'obtenir la qualité d'eau souhaitée, l'eau brute de départ doit subir différents types de traitement permettant de la purifier. L'eau purifiée et l'eau hautement purifiée seront obtenues par déionisation (élimination des sels minéraux de l'eau brute), osmose inverse et ultrafiltration (technique efficace pour éliminer les microorganismes et les substances pyrogènes mais pas pour éliminer les sels minéraux). L'EPPI, quant à elle, est obtenue après une étape de distillation à partir d'eau purifiée. Cette technique est obligatoire pour l'obtention de l'EPPI et surtout la technique la plus efficace. Le principe est de chauffer l'eau jusqu'à évaporation puis condensation de celle-ci. Pour garder ses qualités, l'EPPI doit être utilisée rapidement après sa production. Son stockage est possible quelques heures après sa production mais uniquement dans une cuve en inox à 70°C minimum.

Un certain nombre de contrôles doivent être effectués sur cette eau pour s'assurer qu'elle répond aux normes de qualité attendues et permettre son utilisation en production :

- **mesure de la conductivité** : une eau purifiée a une faible conductivité ;
- **mesure de la résistivité** : une eau purifiée a une forte résistivité ;
- **contrôles physico-chimiques** : cela consiste au contrôle de l'aspect organoleptique de l'eau et à la recherche de certains ions (chlorures, nitrates, sulfates, aluminium, ammonium, calcium, magnésium etc....) ;
- **mesure de la turbidité** : elle donne une indication sur sa teneur en particules solides très fine en suspension ;
- **essai d'acidité ou d'alcalinité** : elle est liée au pH ;
- **mesure du T.O.C. ou Taux de carbone organique** : mesure indirecte de tous les composés organiques, elle est le reflet de la quantité de microorganismes présents et par extension, permet d'identifier la présence anormale de ces microorganismes ;

- **contrôles microbiologiques** : ils consistent au dénombrement de germes ainsi qu'à la recherche des endotoxines bactériennes, élément pyrogène pouvant un risque pour la sécurité et la santé du patient.

Le stockage de l'eau distillée produite exige une protection contre la contamination. Le colmatage biologique ou biofilm est l'altération d'une surface due au dépôt et à la croissance de bactéries et autres matières biologiques. Pour cela, il est nécessaire de concevoir une installation dans son ensemble et ayant un fonctionnement dynamique où la circulation de l'eau est permanente grâce à une boucle. Le point de départ de la boucle est la cuve de stockage. L'alimentation des différents points d'utilisation en eau doit se faire à pression et températures adaptées.

Dans les installations d'eau à usage pharmaceutique, les moyens pour limiter au maximum l'apparition d'un biofilm sont :

- une qualification de l'installation,
- un suivi des paramètres critiques,
- un maintien de la température supérieure à 80°C ou inférieure à 20°C dans le cas d'une boucle froide,
- la désinfection de la boucle de distribution de la cuve de transit par injection d'ozone (gaz possédant un grand pouvoir virucide et bactéricide).

V Les contaminations et les contaminants

V.1 Les contaminations

Dans la partie II des BPF, version actuelle, la notion de contamination est définie comme « l'introduction non intentionnelle d'impuretés de nature chimique ou microbiologique, ou de matière étrangère, à l'intérieur ou à la surface d'une matière première, d'un intermédiaire, ou d'une substance active, pendant la production, l'échantillonnage, le conditionnement ou le reconditionnement, le stockage ou le transport » (15).

Or, l'objectif de toute production pharmaceutique est de fournir un médicament répondant aux critères de qualité, de sécurité et d'efficacité fixés par les instances réglementaires pour l'obtention de l'AMM. Toute contamination conduit à l'altération de la qualité du produit et engendre un risque pour le patient. C'est pour cela qu'il est important d'identifier le type de contamination, leur source et leur moyen de lutte afin d'avoir la juste maîtrise du risque.

Nous pouvons compter quatre types de contamination:

- **contamination particulaire** (*défini dans le chapitre III*) : cheveux, poussières, particules de verre ou de plastique, entre autres,
- **contamination microbiologique** (*défini dans le chapitre III*) : bactéries, virus, champignons microscopiques,
- **contamination chimique** : elle se définit comme la présence de produits ne faisant pas partie de la composition de base du médicament tel que de produit de nettoyage, de désinfectants, de lubrifiant par exemple.

- **contamination croisée** : elle correspond à la contamination d'une production par des matières premières, des articles de conditionnement ou les produits finis d'une autre production.

Notons que la contamination particulaire et la contamination microbienne sont corrélées car un microorganisme a besoin d'un support pour pouvoir se mouvoir et se développer. Donc, plus la contamination particulaire est importante plus la contamination microbiologique l'est aussi.

V.2 Les contaminants et leurs sources

Au sein d'une unité de production pharmaceutique, les sources de contamination sont multiples tout comme les vecteurs de ces contaminations. La contamination peut provenir de solution elle-même et de composant, des différents procédés de fabrication, des équipes, des matières et éléments de conditionnement primaire.

Pour évaluer les risques encourus par les produits pharmaceutiques, et finalement par les patients, il est essentiel de pouvoir identifier de façon précise ces sources de contamination issues d'un environnement pourtant maîtrisé. L'intérêt de cette analyse est de prouver que même si elles ne peuvent pas être entièrement éliminées, leur survenue peut au moins être maîtrisée aux moyens de processus de gestion de la qualité.

Il est coutume de déterminer les sources de contamination en utilisant la règle des cinq M, fil rouge des BPF, qui a pour objectif de mettre en avant toutes les causes d'un problème. Dans notre cas, si la problématique est la contamination potentiellement présente dans les zones à atmosphère contrôlée, la recherche des causes de cette contamination peut s'axer autour des cinq leviers suivants :

- la main-d'œuvre
- le milieu
- le matériel
- les méthodes
- les matières

Pour chaque levier, un ou plusieurs vecteurs de contamination sont identifiés dans le cadre d'opération de production aseptique en ZAC.

V.2.a La main-d'œuvre

Évoluant constamment en ZAC et pierre angulaire de la mise en œuvre d'un procédé de production, le personnel est la principale source de contamination particulaire, microbiologique ou encore générateur de contaminations croisées et d'erreur impactant la qualité du produit. En fonction de son comportement, de sa gestuelle et de son activité, même en respectant les codes vestimentaires exigés pour le travail en zone propre, il relargue un nombre considérable de particules par jour, de 100 000 à 30 000 000, à travers la desquamation de la peau, la chute de cheveux ou de poils, ou encore les fibres textiles. Porteur d'une flore commensale résiduelle ou pathogène lorsqu'il est malade, il représente le plus gros risque de dissémination de microorganismes.

Outre ces contaminations, au cours du procédé de production, l'homme peut être à l'origine de confusion, d'erreur ou d'altération du jugement qui en font un point d'entrée à une contamination croisée. C'est pour cela, qu'il se doit de respecter un certain nombre d'exigences réglementaires pour endiguer ces risques de contamination. Cela passe par un respect strict des règles d'hygiène comme le respect du lavage de main aseptique, l'adoption d'un comportement et d'une tenue vestimentaire adaptée à chaque classe de ZAC. En effet, en fonction de la classe de ZAC dans laquelle le personnel va évoluer, la nature de ses gestes doit être maîtrisée, tout comme sa quantité, avec une réduction aux gestes les plus utiles à la mise en œuvre du procédé. La limitation des frottements et des contacts avec l'environnement est une prérogative au travail en ZAC, tout comme la maîtrise des techniques d'habillage soumis à une formation et une habilitation. La maîtrise des risques qualité ne peut trouver son efficacité que dans un personnel préalablement formé et habilité au travail en ZAC.

V.2.b Matières

Les matières et les articles de conditionnement doivent subir un ensemble de contrôle à réception avant leur utilisation et doivent provenir de fournisseurs au préalable agréés. Mais cela ne signifie pas qu'ils ne peuvent pas constituer un risque dans leur mise en œuvre au cours du procédé de fabrication. Dans le processus de maîtrise de la contamination, il ne faut pas oublier que les contrôles à réceptions sont des contrôles probabilistes ou l'acceptation d'un lot de MP ou d'article de conditionnement se fait au travers d'un échantillonnage statistique. De ce fait, ils sont souvent vecteurs de contaminations particulières et physico-chimiques.

La mauvaise qualité d'une matière première ou d'un PA peut entraîner une mauvaise dissolution du PA dans le solvant lors de la fabrication d'une solution injectable et peut être génératrice de particules, tout comme l'apparition d'un phénomène de précipitation de la solution, créant ainsi la formation d'agglomérat. Des éclats de verre contenus dans des flacons et non éliminés lors d'étapes de nettoyage peuvent également être présents. Ils peuvent subir une altération physico-chimique, être confondus. La mise en place de flux différents pour les matières premières et les articles de conditionnements, d'une mise en quarantaine des matières, d'un système d'identification robuste et de processus de vide de ligne pour éviter les contaminations croisées font partie du processus de maîtrise de la contamination qui doit être mise en place.

V.2.c Matériel

Les équipements de production subissent l'usure du temps. Ils peuvent à force d'utilisation se dégrader et s'altérer jusqu'à devenir eux-mêmes un risque pour le produit avec la génération de particules métalliques à la suite du frottement de deux parties d'équipement par exemple. Points critiques des opérations de production aseptique, chaque équipement de chaque ligne de production doit être suivi par un programme de maintenance préventive et de métrologie. Ils doivent être conçus afin de limiter le risque de contamination, être nettoyés et désinfectés suivant les critères définis lors des validations de nettoyage. Avant tout, il faut apporter la preuve documentée que l'équipement est qualifié pour la mise en œuvre du procédé aseptique validé.

V.2.d Milieu

La production des médicaments stériles nécessite un environnement de production aseptique fournie par une ZAC. La conception de cette zone doit être pensée pour limiter tout risque de contamination. Aussi, elle est régie par des règles de circulation de type « marche en avant » rythmé des flux de production définis, par la présence de sas permettant la séparation et le passage de deux classes de niveau d'empoussièrement différent. Des différentiels de pression croissants ou décroissants sont appliqués entre une zone grise (sale) et une zone propre ou entre deux zones propres de classes différentes pour empêcher les contaminations de pénétrer dans la zone ou pour contenir la contamination dans la zone.

La température et l'hygrométrie sont mesurées et enregistrées en temps réel via un système de monitoring pour avoir la capacité d'agir rapidement en cas d'excursion des valeurs, signe d'un dysfonctionnement de la centrale de traitement d'air, poumon de la ZAC. Les variations de taux d'humidité de la température peuvent entraîner des altérations physico-chimiques du produit.

L'air présent dans la ZAC est la première source de contamination particulière d'où la nécessité de cette centrale qui permet de fournir la qualité d'air souhaité, de contrôler les flux d'air (laminaire ou turbulent), grâce à un système de filtration d'air, de climatisation et de ventilation. Tout comme les équipements, la mise en service d'une zone propre est soumise à une qualification conforme et un nettoyage validé et un plan de maintenance détaillé qui permet de s'assurer que le niveau de contamination particulière et microbiologique est maîtrisé.

V.2.e Méthode

Chaque procédé de production doit être validé. La bonne mise en œuvre de chaque procédé est soumise à système documentaire s'appuyant sur des procédures, des protocoles, des dossiers de lot et la revue de ces dossiers de lot, mais repose également sur un système de formation robuste. La combinaison de ces éléments permet de s'assurer de la bonne réalisation des étapes de production et participe à leur traçabilité, éléments indispensables du système d'assurance de la qualité.

Le non-respect de ces exigences conduit *in fine* à des problématiques qualités impactant directement le produit donc la maîtrise des risques de contamination passe par la maîtrise de la documentation de production et servant à la production, du processus de traçabilité avec notamment les contrôles en cours de fabrication et les dossiers de lot.

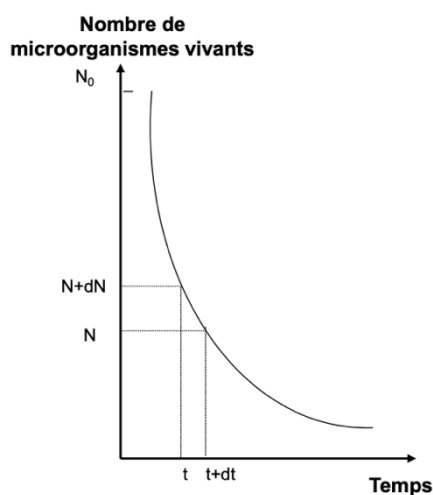
VI Stérilité et moyens mis en œuvre pour l'assurance de la stérilité

Selon les BPF, la stérilité est l'absence de tout organisme vivant (12). À cette notion de stérilité est corrélée la notion de durabilité car le maintien dans le temps de cette stérilité n'est possible que si le matériel ou le produit est protégé.

VI.1 Notion de niveau d'assurance de la stérilité

La stérilisation qui consiste à priver un produit ou un objet des microorganismes vivants qu'il contient, répond à une loi exponentielle. En effet, nous partons de deux postulats de départ :

- Même si le concept de stérilité est absolu car la quasi-stérilité n'existe pas (*in fine* le produit ou l'environnement est stérile ou il ne l'est pas), l'absence totale de germes dans un produit est factuellement inatteignable.
- Il existe donc toujours une probabilité statistique qu'un microorganisme survive à la stérilisation comme décrit dans la figure 4 et illustrée par l'équation associée.



Équation :

$$\text{Log } \frac{N}{N_0} = -kt$$

N_0 : nombre initial de germes dans un volume donné
 N : nombre final de germes revivifiants dans le même volume au temps t
 k : constante de vitesse
 $-t$: temps

Figure 4 : Courbe de décroissance exponentielle des germes vivants exposés à un moyen de stérilisation

Cette courbe représente les chances de survie d'un microorganisme exposé à la stérilisation en fonction du temps. Plus le temps d'exposition du microorganisme à une méthode de stérilisation est important, plus ses chances de survie s'amenuisent, donc plus le nombre de germes revivifiants présents dans la solution tend vers zéro. Aussi, l'équation démontre que la stérilisation sera d'autant plus efficace et satisfaisante si le nombre initial de germes dans le volume de préparation injectable fabriqué est faible.

Pour répondre à ces postulats, la Pharmacopée européenne a défini un Niveau d'Assurance de Stérilité ou N.A.S. Il est exprimé comme la probabilité de présence d'une unité non stérile dans une population de 1 million. En d'autres termes, ce NAS représente la probabilité qu'un germe viable soit retrouvé dans une préparation et par conséquent, que le procédé de stérilisation ne permette pas d'obtenir un produit stérile. L'état de stérilité est obtenu pour un NAS minimum de 10^{-6} . Le procédé de stérilisation employé pour un type de produit stérile devra être validé et obtenir un NAS d'au moins 10^{-6} , c'est-à-dire que le nombre de chances de survie d'un microorganisme quel qu'il soit dans le produit après stérilisation ne sera plus que d'une sur un million, à la suite de la stérilisation. Autrement dit, une unité de médicament est qualifiée stérile quand elle a au plus une chance sur un million de contenir un microorganisme vivant(16).

Remarque : Il est important de faire la distinction entre stérilisation et désinfection. Comparée à la stérilisation, la désinfection permet par des moyens chimiques, appelés désinfectants, de réduire la charge microbienne soit en la détruisant, soit en l'inactivant.

VI.2 Paramètres critiques de stérilisation et exigences de l'Annexe 1 des BPF, version actuelle

Cinq paramètres critiques de stérilisation sont à prendre en compte pour atteindre NAS :

- l'espèce microbienne et sa forme (sporulée ou végétative),
- la durée du traitement par l'agent stérilisant,
- le nombre de germes présents avant traitement ou biocharge (bioburden),
- le taux d'agent stérilisant (température atteinte dans le cas de la stérilisation par la chaleur),
- le type de charge.

L'efficacité de l'opération de stérilisation sera donc conditionnée par la contamination microbienne initiale qualitative et quantitative avec deux principes qui consiste à dire que l'on ne stérilise bien que ce qui est propre, la phase de nettoyage avant stérilisation apparaît donc comme primordial, et que le traitement doit être suffisant pour éliminer les souches résistantes. Associé à cela, l'assurance de la stérilité passe également par le respect des paramètres de temps de traitement, de taux d'agent stérilisant et d'homogénéité du traitement dans l'ensemble de la charge. La répartition de la charge doit être validée de sorte que l'agent stérilisant puisse atteindre toutes les parties des unités du lot à stériliser.

Les méthodes de stérilisation sont donc, elles aussi, assujetties à des exigences réglementaires dictées par l'Annexe 1 des BPF, version actuelle, (17) qui stipule que :

- « Toutes les méthodes de stérilisation doivent être validées...lorsqu'elle est envisageable, la stérilisation par la chaleur est la méthode de choix »
- « Avant d'adopter une méthode de stérilisation, il faut démontrer au moyen de mesures physiques et le cas échéant, d'indicateurs biologiques, qu'elle convient au produit et qu'elle est capable de réaliser les conditions nécessaires à la stérilisation pour tous les types de charge à traiter »
- « Pour qu'une stérilisation soit efficace, la totalité des produits doit être soumise au traitement requis »
- La grande difficulté inhérente aux méthodes de stérilisation est de garantir l'innocuité du produit en éliminant les agents infectieux présents, de garder l'intégrité du produit et d'éviter la contamination secondaire lors des manipulations.

VI.3 Simulation de procédé aseptique ou APS

Aussi appelé Test de Remplissage Aseptique (TRA) ou Media Fill Test (MFT), chaque opération de production aseptique et chaque lot de produit doit être validé par ce test incontournable avant d'être fabriqué en routine. Applicable aux liquides stériles comme aux formes sèches stériles type poudre, l'APS est une simulation du procédé de production où les unités produites sont remplies avec un milieu de culture favorisant le développement des microorganismes. Cet APS est une exigence réglementaire dont l'objectif est de prouver que le procédé est capable de conduire de façon fiable et reproductible à de produits stériles.

Un APS est réalisé selon les conditions de production dites « worst-case » pour chaque procédé de fabrication. Les conditions les plus défavorables à la production du lot doivent être mises en œuvre et toutes les opérations critiques doivent être simulées telles que :

- le procédé le plus difficile à mettre en œuvre,
- le produit le plus difficile à produire,
- la taille de lot la plus importante,
- la durée de production la plus importante,
- le nombre maximum d'opérateurs autorisés dans la ZAC A dans B,
- les changements de format,
- les connexions aseptiques,
- les interventions de maintenance dans la zone de remplissage en cas de panne,
- les changements d'équipe de production.

Cette liste est non exhaustive mais permet de montrer que même dans les conditions de production les plus défavorables, le maintien de l'asepsie doit être garanti.

Le nombre d'APS mis en œuvre chaque année va dépendre des causes pour lesquels il est réalisé. Aussi, pour chaque situation citée ci-dessous, un ou plusieurs tests de remplissage aseptique doivent être réalisés :

- Mise en service d'une ZAC : cela nécessite la réalisation de trois APS consécutifs conformes,
- Implémentation d'un nouvel équipement sur une ligne de remplissage aseptique : cela nécessite la réalisation de trois APS consécutifs conformes,
- Validation périodique des procédés aseptique par ligne de production et par produit : cela nécessite la réalisation de deux APS par an espacés de 6 mois maximum. Ces APS servent également à l'habilitation périodique des opérateurs sur les lignes de production aseptique,
- Changement impactant l'asepsie du procédé ou rupture des conditions environnementales de la ZAC : ici un APS sera réalisé de façon exceptionnelle si l'analyse de risque et l'évaluation d'impact mettent en avant des risques de rupture de la stérilité.

Un test de réalisation aseptique est effectué avec les opérateurs préalablement formés, habilité à travailler en ZAC. Conjointement à cela, un opérateur ne sera autorisé à participer aux opérations de production aseptique qu'après avoir réalisé un APS conforme sur le procédé éprouvé, c'est-à-dire sans qu'aucune unité fabriquée lors de cet APS n'ait été contaminée.

Moins de 24 heures après l'étape de répartition aseptique, les lots de productions sont mis à incuber durant un laps temps de déterminé. La Lecture s'effectue après 14 jours minimum d'incubation à 30-35°C pour les bactéries et 20-25°C pour les moisissures et levures. Chaque unité est par la suite contrôlée et donne lieu à l'interprétation des résultats. L'apparition d'un trouble dans le milieu de culture conduit à la présence d'un germe, donc la survenue d'une contamination lors de la répartition aseptique. Celle-ci conduit à refuser l'APS et donc les opérations de production aseptique de routine ne sont pas validées.

Pour qu'un APS soit considéré comme conforme, aucune unité du lot rempli ne doit être contaminée. Chaque unité non conforme décelée entraîne l'ouverture d'une investigation qualité. L'objectif est de trouver la cause principale de cette contamination.

En attendant les conclusions de cette investigation, l'habilitation des opérateurs ayant participé à l'APS est suspendue et l'ensemble des lots de routine fabriqués entre le dernier APS conforme et celui non conforme sont bloqués. En cas de non-conformité avérée et liée à une défaillance du procédé de remplissage aseptique, les conditions d'asepsie doivent être revalidées à l'aide d'un nouvel APS.

Comme exigé dans les BPF, tous les exercices d'APS doivent être supervisés par l'Assurance Qualité afin de garantir les conditions et le bon déroulement de ces exercices.

VI.4 Contrôle en cours de stérilisation

L'assurance de la stérilité passe par la correcte application des méthodes de stérilisation (décrite dans le paragraphe IV.2 de ce document) mais aussi par un ensemble de contrôles en cours de stérilisation dépendants de chaque procédé de stérilisation. Ces contrôles sont obligatoires.

Le contrôle de l'efficacité de cette opération peut être basé sur différentes méthodologies :

- l'utilisation d'indicateur physico-chimique dit indicateurs à variables multiples : selon la norme ISO 11140-1, il existe six catégories d'indicateurs. Dans notre cas, les indicateurs d'intérêt pour le contrôle de la stérilisation sont ceux de classe 1, 5 et 6 nous intéressent (18).

Classe d'indicateur	Type d'indicateur	Fonction	Application
1	Indicateur de passage	Obligatoire pour différencier les éléments exposés ou non dans un stérilisateur	Ne garantit pas l'obtention des paramètres d'une stérilisation correcte
5	Indicateur d'intégration ou biologique	Régit tous les paramètres critiques dans une plage donnée de cycle de stérilisation : durée, température, qualité de vapeur	Bandelette de papier imprégnée d'une population connue de spores desséchées : vire selon la cinétique des spores spécifiées
6	Indicateur d'émulation ou de vérification de cycle	Régit tous les paramètres critiques d'une plage donnée de cycles de stérilisation spécifiée étant basée sur les réglages des cycles de stérilisations sélectionnés	Vire lorsque les paramètres fixés pour un cycle ont été atteints → Indicateur de type prions : doit virer seulement pour une quantité de chaleur équivalente de 18 minutes à 134°C

Tableau VI : Classes d'indicateurs physico-chimiques spécifiés selon l'ISO 11140-1

- l'enregistrement de paramètres critiques de l'opération de stérilisation : indicateurs physiques qui attestent que les conditions requises de température, de durée et de pression ont été atteintes.

À chaque méthode de stérilisation correspondent des paramètres critiques du processus de stérilisation. Le tableau VII résume ces paramètres et les contrôles en cours associés.

Méthodes	Paramètres critiques	Contrôles en cours
Chaleur humide	– Nombre de germes initiaux – Température – Temps – Vapeur	– Indicateurs d'émulation ou de vérification de cycle – Indicateurs physiques : T°C, temps et vapeur – Indicateurs d'intégration biologiques
Chaleur sèche	– Nombre de germes initiaux – Température – Temps	– Indicateurs d'émulation ou de vérification de cycle – Suivi de température – Indicateurs d'intégration ou biologiques
Rayonnements ionisants	– Nombre de germes initiaux – Dose de radiation reçue	– Indicateurs d'intégration biologiques
Substance chimique : gaz	– Nombre de germes initiaux – Température – Temps – Concentration en gaz	– Indicateurs d'émulation ou de vérification de cycle – Suivi de température – Indicateurs d'intégration ou biologiques
Filtration stérilisante	– Nombre de germes initiaux – Seuil de rétention – Débit	– Intégrité des filtres – Suivi du différentiel de pression

Tableau VII : Contrôles en cours des procédés de stérilisation en fonction des paramètres critiques du procédé spécifié

VI.5 Essai de stérilité

Toute préparation injectable ou produit répondant au critère de stérilité doit être soumis à un essai de stérilité. Référencée dans la pharmacopée européenne dans le chapitre 2.6.1(19), cette méthode d'analyse qualitative permet de juger de la présence ou de l'absence de microorganismes dans une préparation donnée. Elle est exigée par les BPF pour la libération du produit fini.

C'est une méthode d'analyse statistique destructive donc seule une partie du lot va y être soumis. Un échantillonnage représentatif de la totalité du lot doit être effectué. Les échantillons sont prélevés en quatre fois minimum et de façon homogène sur l'ensemble du lot. Le nombre minimal d'unités à examiner est fonction de la taille du lot produit. Il est précisé dans la Ph.Eur 2.6.1. À titre d'exemple, pour une taille de lot supérieure à 500 unités, 2 % des récipients avec un maximum de vingt récipients doivent être contrôlés.

Conduit dans des conditions d'asepsie, il doit être réalisé avec précaution de manière à ne pas générer en lui-même un apport exogène de microorganismes et à ne pas avoir d'impact sur les microorganismes potentiellement présent dans la préparation. Cela pourrait fausser les résultats de l'essai.

Pour les préparations injectables, la méthode de choix est la filtration sur membrane. Elle consiste à filtrer un volume minimal de la préparation que l'on souhaite contrôler sur une membrane avec une taille de pores inférieure ou égale à 0,45 µm. La quantité de volume de préparation à filtrer est fonction de la quantité de liquide par récipient.

La membrane est par la suite déposée d'une part sur un milieu propice à la croissance des microorganismes anaérobies et d'autre part sur un milieu propice au développement de champignons filamenteux, des levures et des bactéries aérobies. Le tout subit un cycle d'incubation de 14 jours à 32,5° dans le premier cas et à 22,5° pour le second, avant examen. La préparation satisfait à l'essai de stérilité s'il y a une absence de turbidité. Dans le cas contraire, cela marque la présence d'une contamination microbienne.

En conclusion, l'assurance de la stérilité ne réside pas que dans l'application de méthode unique telle que la stérilisation mais par la compilation de différents moyens qui, mis conjointement les uns avec les autres, permettent de s'articuler et de conduire à l'état de produit stérile.

VII Normes et exigences réglementaires associées

Les opérations de production aseptique font l'objet d'une surveillance accrue de la part des industriels spécialisés dans la fabrication des médicaments stériles et par les instances réglementaires. Un certain nombre de documents, de normes et de publication sont référencés et traite de tous les aspects techniques de la production pharmaceutique stérile. À cette réglementation, lignes directrices et aux annexes des Bonnes de Pratiques de Fabrication s'ajoutent d'autres documents comme la Pharmacopée Européenne ou d'autres documents produits par des organismes de normalisation comme l'ISO.

VII.1 Les Bonnes Pratiques de Fabrication

Les Bonnes Pratiques de Fabrication sont un ensemble de mesures, de procédés et de moyens d'organisation dont l'objectif est de garantir la qualité et la sécurité du produit. Ce sont des exigences générales ou lignes directrices auxquelles doivent répondre tous les industriels. Elles permettent de garantir la conformité du produit pour le patient. Les exigences qui y sont décrites traitent surtout de la production des médicaments et des substances actives qui les composent ainsi que tout ce qui entoure ces deux activités. La partie développement et commercialisation du médicament ne fait pas partie du périmètre des BPF.

Ses règles sont retranscrites à l'international sous forme de Good Manufacturing Practices (GMP) au niveau européen et sous forme de Current Good Manufacturing Practices (cGMP). Les textes diffèrent par leur forme mais le fond reste identique car les objectifs de base à atteindre restent semblables et comparables.

- Aussi en Europe nous avons l'EUDRALEX qui décrit les règles qui régissent les médicaments au niveau de l'Union Européenne. Composé de plusieurs volumes, les GMP sont reprises dans le volume 4 de l'EUDRALEX intitulé « Good Manufacturing Practices (GMP) guidelines ». Tout comme les BPF françaises, nous y retrouvons des lignes directrices et des annexes dont l'Annexe 1.
- Aux États-Unis, elles sont portées par le Code of Federal Regulation au niveau du titre 21 et des parties 210 et 211 de celui-ci d'où le nom de 21CFR Parts 210 and 211 réglementé par l'agence du médicament américaine, la FDA.

En France, la version actuelle des BPF parue au bulletin officiel est la version du 6 mai 2019.

VII.2 L'Annexe 1 des Bonnes Pratiques de Fabrication

L'Annexe 1 des BPF est une extension des principes généraux des BPF. Elle fournit des directives sur la fabrication et le conditionnement des produits pharmaceutiques stériles. Il s'agit d'une annexe aux lignes directrices générales des BPF. Elle permet aux industries pharmaceutiques de comprendre les bonnes pratiques de fabrication appliquées aux produits stériles en vue d'en assurer sa qualité. Elle permet aussi aux industriels de trouver les solutions d'applications pour rentrer en conformité avec les prérogatives de cette ligne directrice. La version actuelle est en cours de révision et la dernière version du projet de révision est celle de février 2020.

VII.3 Les ICH

Devant la montée en puissance de la mondialisation, un contexte de normalisation de plus en plus important et l'envie d'une démarche qualité standardisée, le conseil international d'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain – ICH, a mis en place des textes harmonisés afin de pallier les différences de pratiques entre les multiples acteurs mondiaux du médicament. De cette volonté d'harmonisation, sont nés plusieurs textes numérotés appelés ICH. Ces textes sont repris dans différentes parties des BPF afin de les rendre opposables.

Les plus importantes d'entre elles, les ICH Q8, Q9, Q10 tendent à replacer les BPF dans un système qualité plus large visant à :

- intégrer la qualité dès la conception pour avec la notion de QbD « Quality by Design » décrite au travers de l'ICH Q8,
- maîtriser les risques avec la notion du management de la qualité sous forme de QRM (Quality Risk Management) développé pour l'ICH Q9,
- promouvoir un système d'amélioration continue pour l'ICH Q10 avec le PQS Pharmaceutical Quality System (ICH Q10).

Aussi, la fabrication des principes actifs fait l'objet d'un texte harmonisé, l'ICH Q7, qui a intégré la partie II des BPF et qui établit les BPF des substances actives utilisées comme matières premières dans les médicaments.

Même si ces textes ne sont pas spécifiques aux produits stériles, leur respect dans la fabrication des médicaments stériles fait partie des exigences réglementaires faisant l'objet d'inspection par les agences réglementaires du médicament.

VII.4 Les normes ISO

Une norme est un document rédigé par un organisme de normalisation agréé et considéré comme officiel. Il n'est pourtant pas opposable. Les normes sont applicables à tous types de domaines et tous types de secteurs tels que l'agroalimentaire ou dans notre cas la santé. Elles sont la plupart du temps de portée internationale ou européenne. Ce document fournit la meilleure démarche à mettre en œuvre pour qu'une activité ou un sujet soit traité de façon le plus efficace, le plus fiable et le plus sécurisé possible.

Dans le domaine du médicament, l'application des normes permet aux industriels de pouvoir garantir aux patients des produits de qualité, sans danger, en optimisant leur méthodologie de production. Mais attention, il est important de stipuler que leur utilisation émane d'une démarche volontaire de la part des industriels.

Les normes relatives à la fabrication des médicaments stériles sont les suivantes :

- ISO 9001 relatives au système de management de la qualité
- ISO 11137-2 à 6 relatives à la stérilisation des produits de santé
- ISO 14644-1 à 7 relatives aux Salles propres et environnement maîtrisés apparentés
- ISO 14 698-1 et 2 relatives à tous les tous les environnements maîtrisés propres, à savoir les salles propres, les zones à atmosphère contrôlée ainsi que les zones et espaces propres
- ISO 11140-1 relative aux indicateurs à variables multiples

VII.5 La pharmacopée Européenne

La Pharmacopée européenne (Ph. Eur.) est un ouvrage de référence regroupant un ensemble de normes et de spécification officielles communes reconnues de portée européenne, à l'échelle des 47 États membres, relatives à la qualité des médicaments et des substances entrant dans la composition des médicaments à usage humain ou vétérinaire.

Les textes de la Pharmacopée Européenne appelés monographies définissent des exigences de qualité, générales ou spécifiques, auxquelles doivent satisfaire les médicaments du développement du médicament jusqu'à sa commercialisation. Ce sont des textes opposables et tous les pays signataires de la Convention doivent s'y référer pour pouvoir commercialiser leur médicament dans les États signataires. Les essais qui y sont référencés permettent de définir les contrôles qualitatifs et quantitatifs à effectuer sur les médicaments, les matières premières engagées dans une production pharmaceutique et sur les intermédiaires de synthèse.

Le rôle de la Pharmacopée Européenne est de participer à la protection de la santé publique et ces spécifications doivent être appropriées puisqu'elles constituent, pour le patient, l'une des garanties fondamentales en matière de sécurité d'emploi des médicaments. En outre, leur existence facilite la libre circulation des médicaments au sein de l'Europe et au-delà. Les monographies et autres textes de la Pharmacopée Européenne sont élaborés de façon à répondre aux besoins des autorités réglementaires, des services chargés du contrôle qualité des médicaments et de leurs constituants, des fabricants de médicaments et de leurs différents composants(20).

La version actuelle de la Pharmacopée Européenne est la version 10.7.

Pour être mis sur le marché, les produits stériles doivent donc répondre à un certain nombre de monographies tel que celles sur les essais de stérilité des préparations parentérales, les essais des particules non viables, sur l'eau pour préparation injectable. La pharmacopée permet également de définir certaines notions comme la notion même de préparation injectable.

PARTIE II :

ANNEXE 1 DES BPF RELATIVE À LA FABRICATION DES MÉDICAMENTS STÉRILES : ENTRE ÉVOLUTION ET RÉVOLUTION

I Historique

I.1 Histoire des BPF en bref

À chaque problématique, il est coutume de mettre en place des règles dans le but de mettre fin à cette problématique ou du moins qu'elle ne se réitère pas.

Il serait logique de dire que les notions d'exigences réglementaires et de qualité ont toujours été intimement liées au domaine pharmaceutique et au médicament. Et pourtant, cette relation entre réglementation, qualité et médicament s'est construit avec le temps, au travers de l'industrialisation de la production pharmaceutique, de l'impact de plus en plus grandissant de la mondialisation sur la réglementation régissant les produits de santé, de la montée en puissance de la modernisation et des innovations technologiques.

En France, ce n'est qu'à partir du XIX^{ème} siècle que l'histoire de l'industrie pharmaceutique connaît une évolution majeure. L'arrivée de l'industrialisation met alors en lumière les nombreuses contraintes entourant les activités de recherche et développement d'un médicament, mais également les failles dans les contrôles et les vérifications réglementaires nécessaires à leur commercialisation. Aussi l'histoire de l'industrie pharmaceutique a été ponctuée de lourds scandales sanitaires. Malheureusement, leur survenue a contribué à mettre en lumière la dangerosité potentielle des médicaments pour le patient ainsi que l'insuffisance dans leur évaluation. Avec l'apparition de ces scandales sanitaires à travers le monde comme celui de la thalidomide en 1961 (ou plus récemment avec le scandale du Médiator®), le paysage sanitaire entourant le médicament a dû subir une « mutation réglementaire » et nécessairement conduire à la mise en place d'une réglementation de plus en plus sévère sur le développement, la fabrication et la commercialisation médicaments, au fil du temps.

L'un des changements majeurs de ce cadre réglementaire qui a trouvé naissance dans ces crises sanitaires est la création de Bonnes Pratiques de Fabrications (BPF) ou Good Manufacturing Practices (GMP). Ces textes, référence réglementaire opposable, donc d'application obligatoire et servant de fil conducteur lors de toute inspection d'établissement par les autorités sanitaires compétentes, imposent un contrôle plus étroit de la fabrication des médicaments. L'objectif commun est d'atteindre le plus haut niveau de « sécurité sanitaire » pour le patient.

Les premières BPF ont été développées par les États-Unis (E.U) en 1963 sous le nom de « cGMP » pour current Good Manufacturing Practices. Le « c » du mot current marque la volonté de la FDA (agence américaine qui régit la réglementation du médicament) de signifier que les attentes décrites sont dynamiques, non fixées dans le temps et qu'elles évoluent au gré des problématiques. Ainsi, les cGMP se veulent ancrées dans une démarche de progrès et d'amélioration. Les lignes directrices énoncées dans le cGMP et définies comme de véritables lois sont le minimum réglementaire requis par la FDA, ce qui marque son extrême exigence en matière de sécurité sanitaire des produits de santé.

Force de cette avancée réglementaire, l'OMS a élaboré le premier projet de texte des BPF en 1967, par un groupe de consultants, à la demande de la Vingtième Assemblée mondiale de la

Santé. Après révision et acceptation, elles sont introduites dans le supplément de la deuxième édition de la pharmacopée internationale en 1971. D'abord présentée comme de simples recommandations, la volonté de l'OMS est de créer un système de certification de la qualité des produits pharmaceutiques afin de réguler, d'harmoniser et d'internationaliser les règles relatives à la qualité des médicaments commercialisés sur la scène internationale. Cela se concrétisera en 1975 (3). Les BPF de l'OMS ont été acceptées et rendus opposables dans l'ensemble des pays de l'Union Européenne dans un premier temps en 1992, puis acceptées aux Japon et aux États-Unis comme un des textes de références des Bonnes Pratiques de Fabrication. Elles ont par la suite été adoptées, reprises ou traduites dans le droit national de plusieurs pays à l'instar du Canada, de l'Australie, de la Russie ou des pays du Maghreb.

L'Angleterre et la France rédigeront en parallèle leur propre texte réglementaire inspiré des lignes directrices déjà établies au niveau international, respectivement en 1977 et 1978.

En 1989, les 12 pays Membres de la Communauté européenne établissent un guide commun comme référentiel pour la qualité des médicaments fabriqués dans l'Union, les GMP. La première édition publiée comprend une annexe sur la fabrication des médicaments stériles. La création de ce guide répond à plusieurs enjeux qui n'interviendront qu'en 1992 : la reconnaissance mutuelle des inspections entre les États Membres de l'UE et l'introduction sur le marché européen de médicaments fabriqués en dehors de l'Espace Économique Européen (EEE).

La figure 5 résume les dates clés de la mise en place des GMP aux États-Unis (E.U), en Europe et en France.

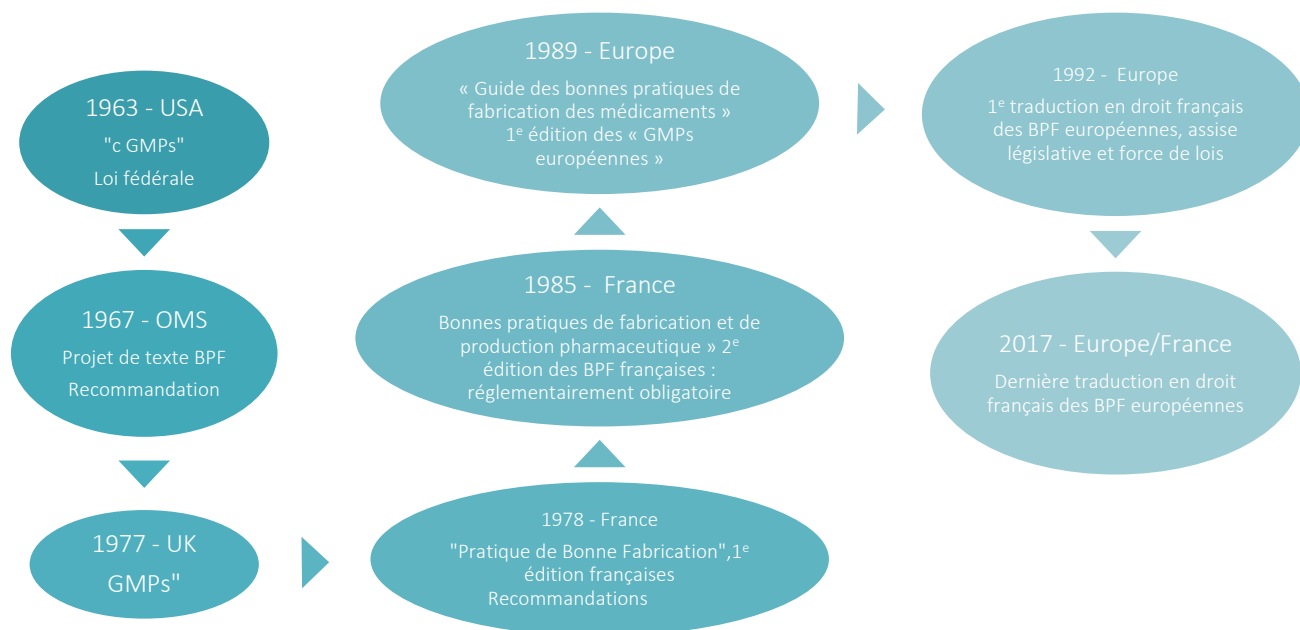


Figure 5 : Mise en place des BPF – les dates clés aux E.U, en Europe et en France

Les bonnes pratiques de fabrication (BPF, GMP ou cGMP) sont en perpétuelle évolution afin de répondre à des exigences de qualité de plus en plus présentes imposées par les différentes instances réglementaires. Nous concernant, la mise à jour de GMP se fait au niveau européen où des discussions sur l'évolution des textes et l'introduction de nouvelles notions s'engagent

au niveau de la Commission Européenne. Concernant la France, les BPF françaises sont une traduction des nouvelles GMP européennes et les discussions, au niveau national, ne concernent que l'interprétation et la traduction de celles-ci.

I.2 Histoire de l'Annexe 1

Les exigences relatives à la fabrication des médicaments stériles étant trop spécifiques, il était difficile de les évoquer dans les différentes parties des BPF (pour rappel les GMP EU sont actuellement composées de trois parties générales et de 19 lignes directrices particulières ou annexes), ayant trait aux médicaments à usage humain dans leur globalité. Dans un souci de clarté, il a donc été nécessaire d'établir des directives particulières pour spécifier les exigences relatives à la production de médicaments ou produits spécifiques tels que les médicaments stériles ou radio pharmaceutiques.

L'Annexe 1 a été publiée pour la première fois en 1971 à la suite du premier projet de texte des BPF par l'OMS, comme recommandation. Sa première publication en tant que texte opposable date de 1992, appelée LD1 pour « Lignes Directrices n°1 ». Cette Annexe 1 est présente dans l'ensemble des référentiels nationaux, européens ou internationaux de bonnes pratiques de fabrication, sous différentes formes. Il est important de préciser ici que « présente » ne signifie pas, jusqu'alors, qu'elle était harmonisée avec tous les guides BPF. En effet, l'Annexe 1 des BPF et le guide relatif à la fabrication des médicaments stériles et produits biologiques par traitement aseptique de la FDA publié en 2004 ne sont pas harmonisées.

Au fil des années et des restrictions réglementaires de plus en plus marquées sur le contrôle des médicaments, à cette première publication ont succédé 5 mises à jour : 1996, 2003, 2005, 2008. La version en vigueur aujourd'hui est la version du 1^{er} mars 2009 publiée le 25 novembre 2008. Jusqu'alors la plus « importante » des révisions était celle de 2008, les mises à jour de 1996, de 2003 et de 2005 étant mineures, et a concerné quatre domaines principaux :

- **Classification et surveillance des ZAC** : les tableaux de classement pour la propreté environnementale des salles blanches sont mis à jour en accord avec la norme ISO 14644 ; un assouplissement des limites de surveillance des particules ≥ 5 microns est observé, mais un contrôle continu de la contamination particulaire en classe A est mis en place ; il reste recommandé pour la classe B. Le tableau VIII présente un résumé relatif à l'évolution des exigences sur la surveillance des tailles de particules $\geq 5 \mu\text{m}$ entre 2003 et 2008 (21). Cette version introduit également la séparation entre classification des zones à atmosphères contrôlée et surveillance des zones.

		2003		2008	
État de la salle blanche		Au repos	En activité	Au repos	En activité
Classes	A	1	1	20	20
	B	1	2000	29	2900

Tableau VIII : Comparaison des exigences relatives aux limites de surveillance des particules de taille ≥ 5 microns entre 2003 et 2008

- **Simulation des remplissages aseptiques** (Media Fill Test) avec la mise en place de limite d'investigation et de revalidation en fonction du nombre d'unités contaminées rapportées au nombre d'unités remplis lors du Media Fill Test.
- **Surveillance de la charge biologique** : lors du remplissage aseptique, celle-ci doit être évaluée sur chaque lot de production.
- **Scellage des flacons liquides et lyophilisés** : ceux-ci doivent être protégés, une fois remplis et bouchés, de toute contamination microbiologique par l'application d'un flux de classe A, jusqu'au scellage complet des unités produites, donc jusqu'à l'obtention de l'intégrité complète du système de fermeture.

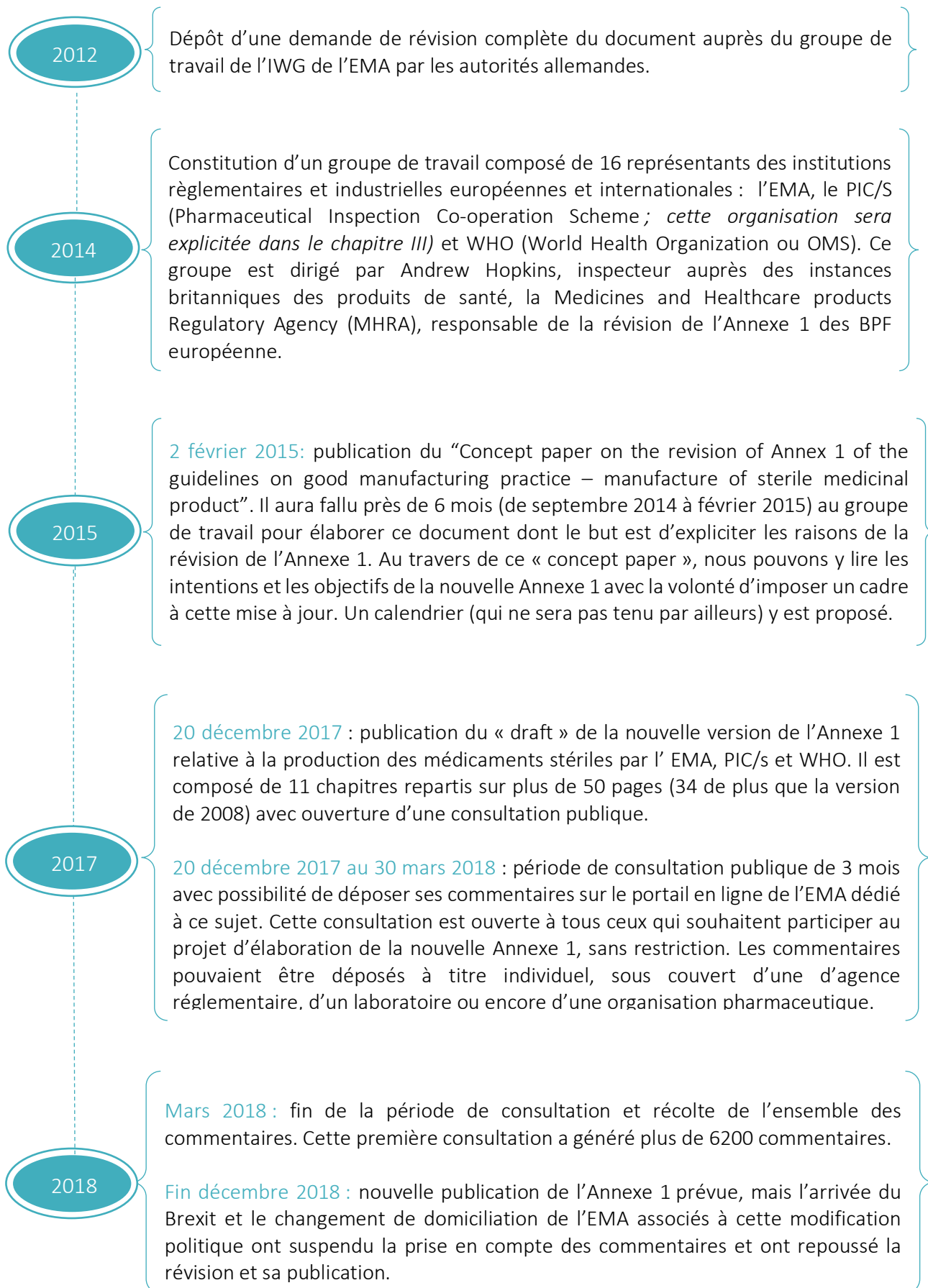
Mais, la globalisation, l'apparition de nouvelles technologies biologiques de recherche et de contrôle des médicaments, l'apparition de nouvelles pathologies ont rendu de plus en plus pressante les demandes des instances réglementaires, qui ont exigé une plus grande efficacité des moyens mis en œuvre pour la sécurité sanitaire des produits et pour l'information scientifique. Aussi, dans les années 2000, les BPF pharmaceutiques subissent un tournant majeur avec le lancement de la notion de « Risk-Based Approach » ou « Approche basée sur le risque » où la gestion du risque devient une préoccupation centrale dans la recherche du plus haut niveau de qualité des médicaments et d'amélioration continue tout au long du cycle de vie du médicament. Les notions de détermination de la qualité du médicament dès sa conception et du management de la qualité sont implémentées dans les BPF européennes à partir des ICH Q8, Q9 et Q10 après 2007.

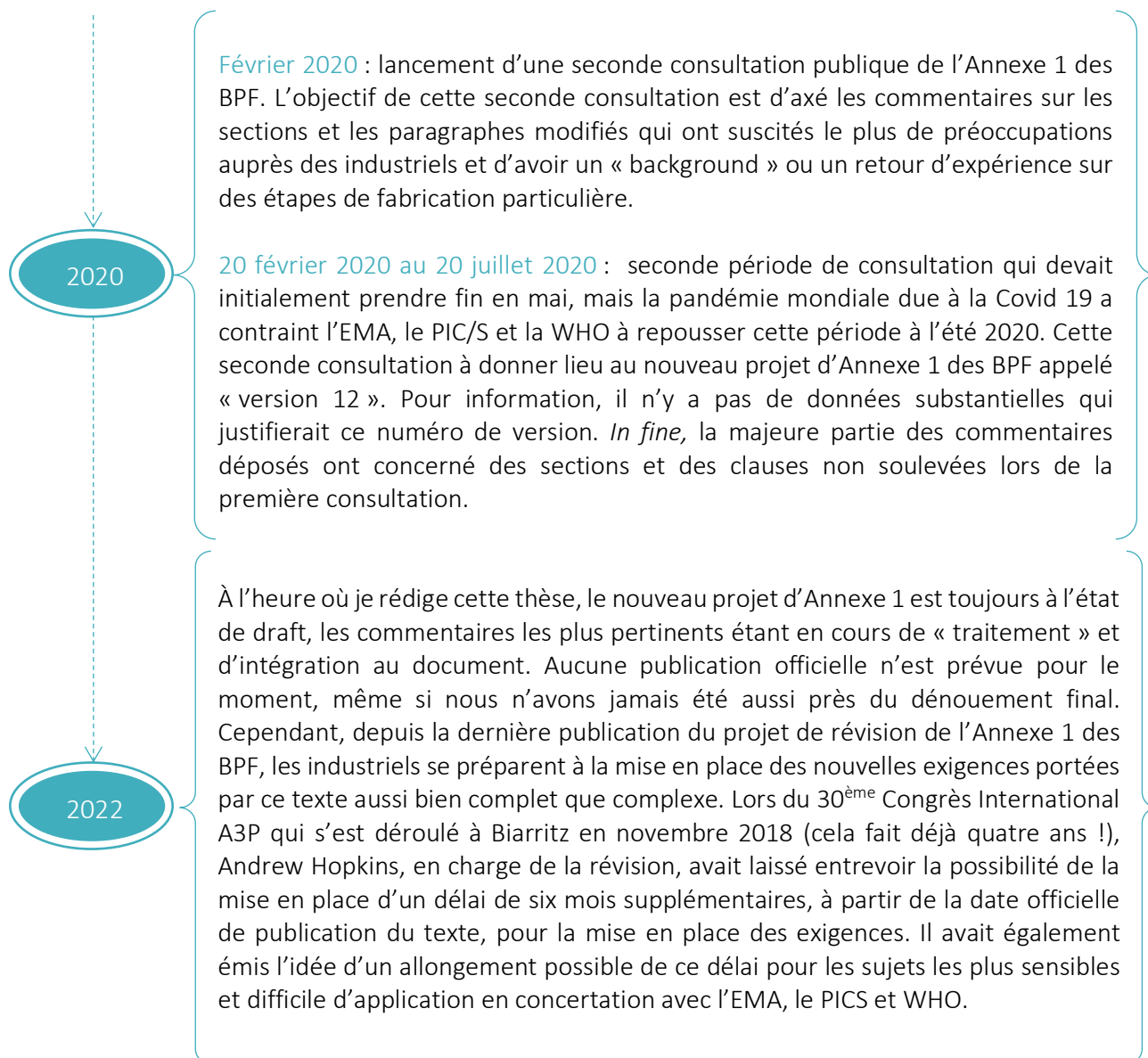
Dans ce contexte, la singularité de cette annexe réside dans le fait que le document n'a jamais été revu dans sa globalité depuis sa première parution en 1971 et les différentes mises à jour donc depuis 50 ans. Face à cette lacune, les autorités allemandes (ZLG) ont demandé en 2012 une révision complète au groupe de travail Inspections (IWG) de l'EMA. Cette demande a donné le top départ aux travaux de révision et de refonte de ce texte au combien primordiale pour production des médicaments stériles qui ont débuté en 2017.

II Retour sur le processus de révision de l'Annexe 1

L'élaboration de l'Annexe 1 des GMP EU a été entreprise avant le développement et l'intégration des lignes directrices des ICH Q8, Q10 et Q9 dans le BPF initiale. De ce fait, bon nombre de changements réglementaires, d'évolutions conceptuelles sur les médicaments et d'avancées technologiques n'étaient pas pris en compte dans cette annexe.

La refonte de l'Annexe 1, car il s'agit bien là d'une restructuration du document dans la forme et dans le fond plus que d'une simple révision, a été initiée il y a 20 ans auprès de l'EMA, l'Annexe 1 étant commune à l'ensemble des pays de l'Union Européenne. Une réflexion longue et complexe s'est alors engagée entre les membres de l'IWG afin de fournir un texte harmonisé répondant au plus près des exigences réglementaires, des évolutions constatées dans le domaine de la santé, des besoins et des demandes des industriels européens et internationaux. Ce processus complexe de la révision de cette Annexe 1 est détaillé ci-dessous:





Afin de faciliter le processus de révision de l’Annexe 1, de consultation du projet révisé et de dépôt des commentaires pour toutes les parties prenantes, une procédure de consultation harmonisée commune à l’EMA et aux PIC/S a été mis en place pour chaque période de consultation avec un document modèle de soumission de commentaires hébergés sur le site internet de la Commission Européenne (CE) et du PIC/S. Les commentaires ont été recueillis par la CE.

III Démarche internationale : un document issu d’une réflexion commune

Sur la scène internationale, la fabrication des médicaments stériles est couverte par deux documents de référence, mais distinct.

- **Au niveau des États-Unis :** le guide de la FDA intitulé « Guidance for Industry - Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing- Current Good Manufacturing Practice dont la dernière révision date du septembre 2004 et

d'application américaine. Les médicaments d'importation souhaitant être mis sur le marché américain doivent également répondre à ces lignes directrices.

- **En Europe** : l'Annexe 1 des GMP européenne de l'EMA, contenus dans le volume 4 de l'Eudralex et intitulé « Annex 1: Manufacture of Sterile Medicinal Products - revision November 2008 ».

À ces deux documents d'orientation mondiale, des lignes directrices très largement inspirées de ces documents et surtout de l'Annexe 1 ont été reprises par l'OMS et par le PIC/S.

Avant le lancement du projet de révision en 2015 (au travers du concept paper), le sujet des spécifications autour de la fabrication des médicaments stériles n'avait pas été abordé de façon substantielle depuis 11 ans pour la FDA et 7 ans pour l'EMA.

Même si le projet de révision concerne les médicaments stériles produits, importés commercialisés au niveau de l'espace économique européen, il est évident que cette révision de l'Annexe 1, apparaissant comme une révolution (plus qu'une évolution) dans le monde très strict et réglementé des produits stériles allait avoir une portée beaucoup plus importante. Il était donc certain que le lancement d'un tel « chantier » allait impacter non seulement l'Europe, mais tous laboratoires pharmaceutiques fabricants, étrangers à l'UE souhaitant exporter leur médicament dans l'UE et de manière collatérale, les instances réglementaires associées dont la FDA.

L'objectif de cette révision, outre le fait qu'il devenait important d'aligner les exigences des médicaments stériles aux progrès technologies des méthodologies de traitement aseptique, des salles blanches, des avancées réglementaires déjà portées par les ICH, est d'apporter de la cohérence et de l'harmonisation dans toutes les exigences minimales que les fabricants de médicaments stériles à travers le monde doivent suivre pour limiter les risques de contamination microbiologique, particulaire et pyrogène. Dans ce contexte, il était nécessaire d'entreprendre une démarche et une réflexion commune aux agences réglementaires, organisations et laboratoires pharmaceutiques à travers le monde afin d'avoir une confrontation des idées, plutôt qu'une démarche individualiste qui aurait sûrement limité la portée et la pertinence de cette révision.

L'implication d'un comité de réglementation international incluant l'EMA, l'OMS et le PIC/S (*agences et organisations seront explicitées dans le chapitre IV*), s'est naturellement imposée, ayant la charge de définir les axes de réflexion menant un à document harmonisé et de préparer le draft de l'Annexe 1. Le comité de révision a reçu l'appui de la FDA lors de la préparation. Il est fort probable que les directives équivalentes de la FDA sur la fabrication et le contrôle des médicaments stériles subissent à leur tour une révision substantielle incluant les nouveaux principes de l'Annexe 1 des GMP européenne, dans quelques années, si ce n'est dans quelques mois.

Aussi, la réflexion commune sur la refonte de l'Annexe 1 des médicaments a porté sur 5 axes(22) :

- redéfinir les exigences minimales requises de conformité aux BPF afin d'atteindre le plus haut niveau de qualité des médicaments stériles,

- intégrer les évolutions techniques et technologique sur les méthodes d'obtention et de maintien de la stérilité des produits pharmaceutiques stériles, sur les évolutions concernant les salles blanches, les méthodologies de contrôles biologiques de la qualité,
- intégrer les exigences définies dans les ICH Q10 et Q9 sur le management de la qualité, la gestion du risque qualité et l'amélioration continue du médicament sur l'ensemble du cycle de vie,
- harmoniser, au niveau mondial, les normes de qualité et les exigences spécifiques aux médicaments stériles et assurer le maintien de la cohérence avec d'autres documents de directives pharmaceutiques de l'UE ou des PIC/S,
- éclaircir les directives afin de laisser le moins de place possible à l'interprétation.

IV Les acteurs de cette révision tant attendue

Deux types d'acteurs sont intervenus lors de cette révision : le comité de révision IWG, composé de 16 représentants des instances réglementaires et organisations européennes et internationales et les parties prenantes.

IV.1 Le comité de révision de l'Annexe 1

IV.1.a L'Agence Européenne du Médicament

L'EMA a été créée en 1995 afin de légiférer les médicaments produits, importés et commercialisés au sein de l'Union européenne (UE) et de l'Espace Économique Européen (EEE). Depuis le Brexit en 2019, elle siège à Amsterdam aux Pays-Bas. Elle a pour but de contrôler et d'évaluer les médicaments dans l'UE pour lesquelles elle a reçu une demande d'autorisation de mise sur le marché. Sa mission principale est de protéger la santé humaine et animale en contrôlant la sécurité du médicament tout au long de son cycle de vie et en faisant la promotion de la santé (23). Les travaux conduits par les experts de l'EMA (comité scientifique, groupe de travail, groupes consultatifs) ne profitent pas qu'aux patients, mais également aux sociétés pharmaceutiques, aux fabricants de médicaments, aux responsables chargés de politique de santé.

L'Agence européenne du médicament fait partie d'un système européen de réglementation des médicaments composés d'environ 50 autorités réglementaires issues des 31 pays de EEE et de CE. Ce réseau est constitué d'experts de tout bord scientifique et réglementaire qui coopèrent et partagent leurs connaissances, leurs idées, leurs bonnes pratiques et leurs expertises en matière d'évaluation du médicament, d'information scientifique et sécurité sanitaire. Leur objectif commun, basé sur l'échange d'information, est d'établir des lignes directrices les plus optimales en matière de réglementation du médicament. Un système

d'information est mis en place à l'instar du portail de l'EMA, accessible à l'ensemble des parties prenantes pour leur permettre de communiquer sur le respect des bonnes pratiques de fabrication, entre autres.

L'EMA a bien évidemment toute sa place dans le groupe de travail relatif à la révision de l'Annexe 1, car l'un de ces nombreux rôles est la rédaction de lignes directrices et d'avis scientifique, basés sur les dernières évolutions en matière de réglementation, de recherche biomédicale et scientifique, dont font partie les GMP européennes.

Pour rappel, les GMP EU ont été créées en 1989, pour harmoniser les bonnes pratiques de fabrication en matière de médicament jusqu'alors propre à chaque pays de l'Europe et faciliter les inspections réglementaires avec un seul texte commun.

IV.1.b L'organisation Mondiale de la Santé (OMS ou WHO)

L'OMS ou WHO est une organisation d'intérêt mondiale faisant partie de l'Organisation des Nations Unies (ONU) créée en 1948. Agence spécialisée dans le domaine de la santé publique, sa préoccupation principale est « la santé de tous les peuples », la définissant comme « un état de complet bien-être physique, mental et social, ne consistant pas seulement en une absence de maladie ou d'infirmité »(24). Elle relie ainsi la notion de santé dans sa globalité et la notion de bien-être.

Concernant les médicaments, l'OMS oriente ses actions selon trois objectifs (25) :

- promouvoir la disponibilité et l'accès universels aux médicaments essentiels
- promouvoir l'assurance de la qualité et de l'innocuité des médicaments
- promouvoir l'usage rationnel des médicaments

Dans le respect de cette ligne de conduite, elle assume des fonctions normatives au niveau mondial et apporte un appui technique au pays. Elle a donc la responsabilité d'élaborer, d'adopter et de promouvoir des normes internationales concernant les produits pharmaceutiques (25). De ce fait, elle développe ses propres normes en matière d'assurance de la qualité en 1946 dont ses propres Bonnes Pratiques de Fabrication destinées au pays dépourvus de réglementation propre en matière de médicament, mais pas uniquement. Cette élaboration se fait toujours dans le cadre de consultation au sein de l'organisation par un comité d'évaluation qui en assure le suivi. Ce travail est bien sûr collaboratif et inclut tous les acteurs de la santé : industries, autorités compétences, organisations, experts; et c'est dans ce contexte que l'OMS et le comité d'évaluation ont intégré le projet de révision de l'Annexe 1 des GMP EU et contribuent à la préparation de la version 12.

IV.1.c Le PICS/S

Le Pharmaceutical Inspection Coopération Scheme (PIC/S) ou le schéma de coopération dans le domaine de l'inspection pharmaceutique est une structure qui a été créée en 1995.

Elle prend racine de la Convention relative à l'Inspection Pharmaceutique (PIC, Pharmaceutical Inspection Convention), fondée elle-même par l'Association Européenne de Libre Échange (AELE) en 1970. Elle est composée de 54 autorités compétentes en matière d'inspection à travers le monde. En termes de gouvernance, le PIC/S est une association de droit suisse, elle n'a donc rien de formelle et l'adhésion revêt de la volonté personnelle.

Cette association joue un rôle majeur sur la scène internationale de la production des médicaments à usage humain et vétérinaire puisque son rôle est d'établir des lignes directrices communes, internationales et harmonisées des BPF. Conjointement à cela, elle met en place des formations pour les inspecteurs et s'engage ainsi en faveur de la bonne application et du maintien BPF au sein de laboratoire pharmaceutique sur le plan international. Elle participe également à favoriser les échanges d'information et d'expérience en matière de BPF entre les organisations pharmaceutiques. Elle met à la disposition des inspecteurs qu'elle forme un système de gestion de la qualité ainsi qu'un réseau d'inspecteur.

Le PIC/S possède son propre système documentaire, sans valeur légale, car les documents établis ne sont que des recommandations. Ce système comprend entre autres, un guide des BPF (créée en 1972) emprunté au GMP EU tant les similitudes sont proches et des guides d'inspection apportant une aide non négligeable ou une trame à suivre lors d'inspection pharmaceutique (par exemple dans le domaine de la production, le contrôle qualité ou encore les utilités).

L'autre enjeu du PIC/S est d'harmoniser la compréhension des BPF sur le plan international, c'est pour cela qu'il milite depuis des années pour un travail collaboratif entre les autres acteurs de son domaine de compétence comme OMS, CE ou encore l'EMA, et qu'il est devenu un maillon légitime de la chaîne de révision de l'Annexe 1 des GMP.

IV.2 Les parties prenantes

IV.2.a Première consultation publique

Lors de la première publication du projet de révision de l'Annexe 1 des GMP, la consultation publique a été ouverte sans restriction à l'ensemble des personnes à titre individuel, des organisations et organismes compétences dans le domaine pharmaceutique des produits stériles, des instances réglementaires souhaitant partager leur expérience et leur expertise en matière de réglementation. Au terme de cette consultation, plus de 140 participants ont déposé via le site de la CE leurs commentaires, des plus pertinents au plus anecdotique. On peut retrouver, en Annexe 1 de cette thèse, les données disponibles sur le site de l'EMA et de la CE relatives aux participants à cette consultation. L'ensemble des participants ayant contribué n'y figure pas à cause de la politique de protection des données.

Parmi les parties prenantes, nous pouvons citer :

- **au niveau individuel** : six contributions anonymes différentes ;

- **au niveau des autorités** : huit autorités compétentes ont accepté de partager leur commentaire dont la FDA pour les USA, la NHS (National Health Service) pour le Royaume Uni et la PMDA (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency) pour le JAPON ;
- **au niveau des organisations ou sociétés pharmaceutiques** : quarante-deux institutions ont déposé de façon visible leurs commentaires. Parmi les plus connus nous avons le Leem (organisation professionnelle des entreprises du médicament opérant en France) ; l'Association A3P (Association pour les Produits Propres et Parentéraux qui est un acteur incontournable de l'industrie pharmaceutique et biotechnologique depuis 1986 contribuant au développement de la production de médicaments et de matériels propres et stériles en Europe et dans le monde) ; la PDA ou Parenteral Drug Association

IV.2.b Seconde consultation publique

Face à l'engouement qu'a suscité la révision l'Annexe 1 des GMP UE, de la part des industriels, et en raison des modifications substantielles introduites dans plusieurs sections, l'IWG a décidé d'engager avec les parties prenantes une deuxième consultation.

Pour cette seconde consultation, intervenant près de deux années après la première série de commentaires, le parti pris par le comité de révision a été de réduire le nombre de parties prenantes afin de se focaliser uniquement sur les chapitres de la révision ayant essuyé le plus de commentaires et soulevés le plus d'interrogations lors de cette première révision. De ce fait, il a été demandé uniquement à 11 organismes composés de groupe de travail de normalisation et d'associations de référence, opérant dans le domaine pharmaceutique, de participer à ce travail de « déblayage ».

- A3P (Association for Products Propres and Parentals)
- AESGP (Association of the European Self-Medication Industry)
- AnimalhealthEurope
- APIC (Active Pharmaceutical Ingredient Committee)
- EAEPC (European Association of Euro-Pharmaceutical Companies)
- ECA (European Compliance Academy)
- EFPIA (European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations)
- EGGVP (European Group for Generic Veterinary Products)
- EIPG (European Industrial Pharmacists Group)
- GIRP (European Healthcare Distribution Association)
- ISPE (International Society for Pharmaceutical Engineering)
- Medicines for Europe
- PDA (Parenteral Drug Association)
- PHSS (Pharmaceutical & Healthcare Sciences Society)
- EQPA (European Qualified Person Association)
- Vaccines Europe

En parallèle de ces organisations, il a été convenu que l'OMS et le PIC/S soient relecteurs de la version 12 de la révision. Une fois finalisé, une reconnaissance mutuelle du texte par toutes les instances réglementaires majeures telles que la FDA, MHRA, PIC/s, l'UE, et l'OMS pourra être mise en place avec une traduction éventuelle dans le droit national des différents pays qui le

souhaite, l'objectif étant de tendre vers une harmonisation de la réglementation en matière de production et de contrôle des produits stériles.

V Pourquoi le processus de révision est-il si long et si complexe ?

Il aura nécessité près de quatre années de longues discussions et d'échange entre les membres de l'IWG pour élaborer le projet d'Annexe 1 des GMP EU révisée, depuis la demande de révision déposée par les autorités allemandes en 2012 auprès de l'EMA à sa publication en 2017. Aujourd'hui dix années se sont écoulées et la version définitive n'a toujours pas vu le jour. La question ici est de savoir pourquoi cette révision a été aussi fastidieuse et empreinte de complexité.

V.1 Modification structurelle du document

Plus qu'une simple révision, à l'instar de celle de 2008 où seulement quatre points avaient été discutés, l'Annexe 1 a subi une réelle métamorphose tant sur le fond que sur la forme. Les experts du IWG ont procédé à une réelle réécriture de la directive, avec l'ajout de cinq nouveaux chapitres. Ils ont également étoffé et apporté beaucoup plus de consistance à certaines clauses de cette annexe. Cette première mouture du document a nécessité une réflexion commune des experts, basée sur des expériences, des expertises, des avis et des attentes réglementaires et scientifiques différentes entre les fabricants de produits stériles, les organisations pharmaceutiques, les instances réglementaires internationales. Leur engagement dans un travail de fond justifie le temps pris pour réussir à obtenir un document d'ensemble.

Le tableau IX fait état des modifications structurelles du document entre la version de 2008 et la dernière version révisée de 2020 (26) (27) :

		Version 2008	Annexe 1 version 12
Nombre de pages		16	52
Nombre de chapitres		9	11
Nombre de clauses		127	291
Chapitres	1	Généralité	Champs d'application
	2	Personnel	Principe
	3	Locaux	Système qualité pharmaceutique (PQS)
	4	Matériel	Locaux
	5	Désinfection	Équipements
	6	Production	Utilités
	7	Stérilisation	Personnel
	8	Dernières étapes de la fabrication	Production et technologies spécifiques
	9	Contrôle de la qualité	Surveillance des procédés et de l'environnement
	10		Contrôle qualité
	11		Glossaire

Tableau IX : Comparaison structurelle de l'Annexe 1 des GMP EU

De nouveaux concepts et de nouvelles technologies font leur apparition avec la restructuration de l'Annexe 1 des GMP EU qui ont complexifié d'autant plus la révision et la relecture par les parties prenantes par manque de connaissance, d'expérience, de compétence sur les domaines implémentés par des parties prenantes.

Les nouveautés (*elles seront explicitées en troisième partie de cette thèse*) sont :

- le système qualité pharmaceutique (PQS) avec le management des risques qualité (Quality Risk Management ou QRM) ;
- la stratégie de contrôle de la contamination ou CCS (Contamination Control Stratégie) ;
- les nouvelles technologies telles que les RABS, les systèmes clos et les systèmes à usage unique.

Toute la difficulté pour le IWG, lors de cette réécriture, était de maintenir un lien et une cohérence entre les normes associées à la production de médicaments stériles déjà existantes, les recommandations ainsi que les nouvelles exigences, en gardant en mémoire que l'application et la mise en œuvre des lignes directrices sur le terrain ne devaient pas être elles aussi trop emprunte de complexité.

V.2 Commentaires et questionnement multiples

Face à l'ampleur des remaniements évoqués dans le « concept paper » relatif à l'Annexe 1 des GMP EU, le lancement du projet a suscité énormément de question et de « réticence » de la part des laboratoires pharmaceutiques et des associations ou organismes dans ce domaine, ne sachant pas réellement quelle tournure allait prendre les travaux aussi bien en temps qu'en contenu. Car au-delà de l'aspect réglementaire, de la question de l'applicabilité des nouvelles lignes directrices et de la rentrée en conformité avec celles-ci, d'un point de vue industriel, les préoccupations des entreprises des différents pays impactés ne sont pas nécessairement identiques.

Cela s'est fortement ressenti à la publication et lors de la première période de consultation de l'Annexe 1 révisée. Aussi, 6213 lignes de commentaires ont été soumises à l'EMA provenant des 140 organisations, associations ou agences ayant participé à cette consultation. Ceci est considérable. Bien que tous les commentaires n'aient pas été du même niveau de pertinence et de complexité, il n'en reste pas moins que chaque ligne de commentaires a été revue par Andrews Hopkins, inspecteur MHRA et responsable du groupe de travail IWG en charge de la révision de l'Annexe 1. Sur la base des commentaires et des propositions d'actions émis par A. Hopkins, le document a été repris par l'IWG pour aboutir à un « draft de l'Annexe 1 révisé. Ce qui explique la longueur de la révision.

Aucun chapitre n'a été épargné durant la première consultation et de nombreux questionnements ont été soulevés à la suite de celle-ci concernant (28) :

- l'encadrement de l'évolution des pratiques et des moyens à mettre en œuvre pour atteindre les exigences de la nouvelle Annexe 1,
- les principes d'harmonisation entre agences, notamment entre rapporteurs et inspecteurs,
- les attentes des inspecteurs face aux nouveaux concepts de l'Annexe 1 et particulièrement face à la nouvelle exigence clé de stratégie de contrôle de la contamination,

- la documentation à produire pour rentrer en conformité réglementaire avec les nouvelles exigences,
- la possible interprétation de la notion de QRM par les industriels et les inspecteurs appliquée aux produits stériles,
- l'application ainsi que l'étendue du concept de QRM,
- les approches alternatives aux nouveaux concepts ainsi que leur flexibilité,
- l'utilisation de technologie barrière par rapport aux zones propres conventionnelles et l'impact du maintien des zones propres malgré l'avènement des technologies barrières dans l'assurance de la stérilité des processus aseptiques,
- la mise en place du PUPSIT (Pré Use Post Stérilisation Integrity Test), exigence qui existe déjà dans la version 2008, mais qui a suscité de nombreux commentaires à l'issue de la première consultation. C'est un sujet très controversé déjà à l'époque, mettant en cause le colmatage des filtres durant le test,
- la robustesse de certains procédés de décontamination de surface.

La masse de commentaires et de reformulation de textes soumis à l'EMA signifie aussi que le projet de texte proposé par le IWG en première consultation n'était pas totalement abouti et n'a pas donné entière satisfaction aux industriels.

De multiples tables rondes ont été organisées ainsi que de nombreuses discussions se sont engagées entre les membres du IWG dont Andrews Hopkins et les diverses organisations pharmaceutiques pour essayer d'apporter un maximum de réponses et dissiper les craintes inhérentes au processus de révision.

La seconde consultation n'a pas été en reste puisqu'elle a conduit à près de 2000 lignes de commentaires supplémentaires par rapport à la première relecture et finalement engagés 52 participants, organisations et personnes individuels (au lieu des 11 préalables). Parmi les commentaires, 55 % concernaient des clauses qui n'avaient pas été commentées durant la première consultation :

- la majorité concerne le chapitre 4 relatif aux locaux : il a fait l'objet de 25 % de commentaires supplémentaires principalement sur la surveillance de l'environnement (notamment au niveau particulière)
- le chapitre 8 relatif à la production et aux technologies spécifiques représente également 25 % des commentaires du fait de sa portée et parce qu'il représente à lui seul 30 % de la nouvelle révision.

Lors de cette consultation, la classification, qualification et surveillance des salles blanches ont fait l'objet de nombreux commentaires dus à des incohérences soulevées entre l'Annexe 1 et la norme ISO 14 644. Aucun consensus ne semble avoir été trouvé pour le moment entre les membres de l'IWG.

En parallèle des commentaires soumis individuellement par les différentes associations pharmaceutiques, des groupes inter-associations se sont créés au moment de la première consultation du projet d'Annexe 1 à l'image du groupe constitué par l'A3P, AnimalhealthEurope, AESGP, ECA, EFPIA, EIPG, EQPA, ISPE, Medicines for Europe, PDA, PHSS et Vaccines Europe afin de faire converger des idées sur des points importants du texte et de produire des commentaires mutualisés en vue d'une soumission à l'EMA.

L'ensemble de ces éléments indique que le processus de révision de l'Annexe des GMP EU, version 12 (toujours en cours) n'a pas été facile du fait :

- du nombre de participants
- du nombre de commentaires, toutes consultations confondues
- de la diversité culturelle industrielle et réglementaire des pays inclus dans la révision
- du caractère mondial de la révision
- de la divergence d'opinion et de point de vue entre l'IWG et les différentes organisations
- de l'arrivée de nouveaux concepts ou de concept controversés à l'image des PUPSIT
- de la volonté du IWG d'avoir un texte le plus complet laissant le moins de place possible à l'interprétation.

Nous pourrions nous attendre à une version définitive puis une publication officielle de l'Annexe 1, version 12 au premier semestre 2022, mais sans grande conviction.

V.3 Contretemps politique et sanitaire

Durant le processus de révision, deux événements imprévisibles sont venus perturber l'avancée des travaux menés par l'IWG:

- **BREXIT**: 1er novembre 2019, le Royaume-Uni sortait de l'UE. Cette sortie a impacté dans le domaine de la santé, car l'EMA était localisée à Londres. Pour pallier cette situation, elle a mis en place un plan de continuité de ses activités afin de rester opérationnelle pendant le processus de Brexit et son déménagement à Amsterdam, mais uniquement sur les activités les plus prioritaires, toutes les autres activités ont dû être réduites et suspendues. Cela a eu un impact organisationnel qui a reculé la révision de l'Annexe 1 des GMP EU.
- **COVID-19** : au même titre que le Brexit, la pandémie mondiale a impacté la révision de la révision de l'Annexe 1, en freinant le système réglementaire et le système de santé dans sa globalité.

VI Un enjeu majeur pour les industriels : des « Big pharma » aux façonniers

Dans le paysage réglementaire pharmaceutique des quinze dernières années, la notion de la gestion des risques qualité s'est largement imposée au travers des ICH, les évolutions technologiques n'ont cessé d'avancer. Cependant, cette notion est confrontée à la notion de productivité et donc l'aspect financier. Au niveau de l'UE et notamment de la France, l'intégration des principes de management des risques qualité dans l'Annexe 1 des GMP EU est apparue comme une volonté claire de la part des parties prenantes. Mais qui dit renforcer les exigences réglementaires, dit forcément plus de contraintes. De ce fait, et particulièrement outre atlantique, la question de la solidité financière des industries concernées par cette nouvelle révision de l'Annexe 1 s'est également posée, que ce soit pour les « Big Pharma » ou les producteurs pour tiers de médicaments (façonniers).

VI.1 Enjeux réglementaires

À la sortie officielle de l'Annexe 1 des GMP EU, les laboratoires pharmaceutiques européens et internationaux n'auront pas le choix d'avoir répondu aux exigences décrites dans ce texte, sous peine de sanctions de la part des instances réglementaires internationales et de leur inspecteur, sauf délais accordés, dont on ne connaît pas encore réellement la teneur.

Bien entendu, les fabricants de produits stériles, sont loin de partir de zéro concernant les exigences attendues sur la production de médicaments stériles mais cette fois les demandes réglementaires se sont renforcées sur :

- la compréhension de tous les processus qui conduisent à l'obtention d'un médicament stérile,
- l'évaluation des risques,
- la maîtrise et le contrôle de la contamination.

L'objectif des industriels va être de passer « l'examen » des inspections réglementaires sans encombre, c'est-à-dire sans non-conformités critiques ou majeures qui impliqueraient un risque pour le produit, donc pour le patient et d'éviter ainsi les suspensions de mise sur le marché. L'enjeu reste de pouvoir produire, commercialiser, importer de l'EU ou exporter à l'international les produits déjà mis sur le marché européen et mondial.

Dans le cas de la non-atteinte des objectifs réglementaires imposés par l'Annexe 1 des GMP, l'autre enjeu des industriels est de trouver des solutions alternatives acceptables pour les instances.

Quoi qu'il arrive, lors des inspections réglementaires, les laboratoires pharmaceutiques devront savoir prouver que tous les risques qualité pouvant survenir sur les produits, les procédés, les processus concernés sont connus, identifiés et maîtrisés par des actions appropriées. Tout l'enjeu réglementaire sera de savoir répondre aux interrogations des inspecteurs sur le «Comment» les exigences ont été appliquées et «Pourquoi ?» elles l'ont été de cette manière.

VI.2 Enjeux économique et organisationnel

Les « Big Pharma » (qui désignent la concentration d'un secteur d'activité florissant) représentent les mastodontes de l'industrie pharmaceutique qui tiennent dans leurs mains environ un quart du marché de l'industrie pharmaceutique(29).

Le tableau X résume les cinq plus grands laboratoires pharmaceutiques « big pharma » mondiaux(30).

Nom	Pays	Chiffres d'affaires (milliards USD)
<i>Johnson & Johnson</i>	États-Unis	93,7
<i>Pfizer</i>	États-Unis	81,3
<i>Roche</i>	Suisse	62,8
<i>AbbVie</i>	États-Unis	56,2
<i>Novartis</i>	Suisse	51,6

Tableau X : Classement des cinq plus gros groupes pharmaceutiques mondiaux en 2021

À côté de cela, les entreprises de production pour un tiers interviennent comme sous-traitant pour la fabrication de spécialités pharmaceutiques au profit d'exploitant en charge de sa commercialisation. En France, la filière de la production pharmaceutique pour un tiers compte 92 entreprises (fabricants de PA et de médicaments) pour un chiffre d'affaires de 3,6 milliards d'euros (31).

Le durcissement de la réglementation sur la production des médicaments stériles va obligatoirement contraindre les groupes et entreprises pharmaceutiques à orienter leur investissement vers la mise en conformité des usines au détriment de l'investissement productif avec un risque de perte de compétitivité au niveau international, encore faudrait-il qu'il le puisse. Face aux chiffres évoqués ci-dessus, les producteurs pour un tiers apparaissent comme particulièrement à risque, car il pourrait peiner à dégager les ressources nécessaires pour mettre en place les nouvelles technologies barrières permettant d'atteindre un niveau toujours plus de haut de qualité ou simplement s'aligner sur les exigences demandées.

Tout l'enjeu des industriels va être de :

- préserver les productions existantes,
- éviter les pertes de marché et les pertes de produits,
- éviter les ruptures de stocks,
- éviter les restructurations des unités de production (notamment les ZAC) pour limiter les investissements en favorisant les approches alternatives (si tenté qu'elles soient acceptées par les instances réglementaires),
- rester compétitif
- capter de nouvelles productions,
- étoffer et adapter leurs outils de production.

VII Draft de l'Annexe 1, version 12 : thématiques abordées et points sensibles

VII.1 Thèmes abordés dans l'Annexe 1

Comme évoqué dans le chapitre V.I, de nouvelles thématiques sont venues compléter la précédente Annexe 1 des GMP EU pour suivre l'évolution de l'environnement de production des produits stériles, répondant à une approche de globalisation des exigences. Aussi le contenu de cette révision et les thématiques sont résumés dans le tableau XI suivant (27).

Chapitre	Thèmes	Résumé
1	Champ d'application <i>Nouveau</i>	Inclus des domaines supplémentaires (autre que les produits stériles) où les principes généraux de l'annexe peuvent être appliqués → Élargissement du champ d'application
2	Principes	Principes généraux appliqués à la fabrication des produits stériles → Introduction du principe fondamental de CCS
3	Système qualité pharmaceutique (PQS) <i>Nouveau</i>	Met en évidence les exigences spécifiques du PQS lorsqu'il est appliqué aux produits médicaments.

4	Locaux	Directives générales concernant les besoins spécifiques pour la conception des locaux ainsi que des conseils sur la qualification des locaux y compris l'utilisation de Technologie Barrière.
5	Équipements	Directives générales sur la conception et le fonctionnement des équipements.
6	Utilités <i>Nouveau</i>	Directives concernant les exigences particulières relatives aux utilités comme l'eau, les gaz et le vide.
7	Personnel	Orientations sur les exigences en matière de formation, de connaissances et de compétences. Prodigue également des conseils sur la qualification du personnel.
8	Production et technologies spécifiques <i>Restructuration majeure</i>	Discute des approches à adopter en matière aseptie et des procédés de stérilisation terminale. Discute des approches de la stérilisation des produits, des équipements et des composants d'emballage. Discute également des différentes technologies telles que la lyophilisation et le Form-Fill-Seal pour lesquelles des exigences spécifiques s'appliquent.
9	Surveillance des procédés et de l'environnement viable et non-viable <i>Nouveau</i>	Cette section diffère des orientations données dans le chapitre 4 en ce sens qu'elles s'appliquent ici à la surveillance continue de routine en ce qui concerne la conception des systèmes et la fixation des limites d'action, des niveaux d'alerte et l'examen des données de tendance. Cette section prodigue également des conseils sur les exigences relatives à la Simulation des Processus Aseptique (APS).
10	Contrôle qualité	Fournit des conseils sur certains aspects spécifiques du contrôle de la qualité relatifs aux produits stériles.
11	Glossaire <i>Nouveau</i>	Explication de terminologies spécifiques.

Tableau XI : Plan et résumé de l'Annexe 1, version 12

Au travers des différents thèmes implémentés et remaniés de cette annexe, nous pouvons voir que l'obligation de répondre aux principes de gestion des risques qualité pour la fabrication des médicaments stériles et la maîtrise de la contamination à travers la mise en place d'une stratégie correctement définie est primordiale et un véritable fil conducteur, car elle apparaît en préambule du texte dans les principes généraux même du texte. La séparation entre le produit et les opérateurs de production comme moyen de lutte contre la contamination est le point central de cette nouvelle mouture de l'Annexe 1.

VII.2 Points sensibles

Par rapport à l'Annexe 1, version 2008, il ressort clairement de l'orientation générale du document qu'il y a sept points sensibles sur lesquels les entreprises vont devoir concentrer tout leur effort pour atteindre le niveau de conformité réglementaire.

- L'ICH Q9 (qui s'intègre au système qualité pharmaceutique) et de l'ICH Q10 bien que présente dans les GMP, était mal mis en œuvre; le nouveau projet contient de nombreuses références à la gestion du risque qualité en mettant particulièrement l'accent sur le fait que le principe doit être appliqué de manière continue sur tous les procédés et tous les processus inhérents.
- L'analyse inadéquate des causes profondes, en cas de non-conformités sur les produits et les procédés, a été mise en avant par les inspecteurs avec le recours à des CAPA inefficaces, ce qui a conduit au besoin d'une stratégie de contrôle de la contamination globalisée et formelle.
- La mise en place des technologies barrières, pour éviter tous risques de contaminations croisées, va être incontournable car les avancées en matière de connaissances sur les technologies de fabrications stériles ne permettront plus aux industriels de rester figés dans le «passé».
- L'APS est un sujet sensible de cette annexe tant les précisions et les exigences apportées sont importantes qui va nécessiter une remise à niveau de la part des industriels.
- La surveillance de l'environnement et notamment le monitoring des particules de 5 µm en classe A soulève encore des questions, car le sujet n'est pas encore suffisamment clair en termes d'applicabilité.
- Le nettoyage et la décontamination des surfaces notamment au sein des technologies barrières sont un véritable challenge à relever pour les producteurs
- Le niveau connaissance sur le risque encouru par le produit du fait du comportement de tout personnel amené à pénétrer dans la ZAC était mal défini, l'Annexe 1 insiste donc sur le renforcement de la formation et de la qualification de toute personne intervenant sur des opérations de production aseptique et plus globalement en ZAC.

PARTIE III :

*RETOUR EN DÉTAIL SUR LES
PRINCIPALES NOUVEAUTÉS DU DRAFT
DE L'ANNEXE 1*

I Structure du document : une démarche de clarification

I.1 Périmètre d'application et lisibilité

Le premier changement notable concerne le périmètre d'application de cette nouvelle version de l'Annexe 1. En effet, le titre de celle-ci a subi un petit « lifting » puisque la version 2008 était intitulée « Manufacture of Sterile Medicinal Products », alors que la version 12 s'intitule « Manufacture of Sterile Products ». Cette évolution du titre indique une volonté d'étendre les exigences à tous les produits stériles et de ne couvrir uniquement les médicaments stériles.

Au-delà du titre, l'élargissement de la portée de l'Annexe apparaît dès la première phrase comme suit, ne laissant aucune ambiguïté : « La fabrication de produits stériles couvre une large gamme de types de produits stériles (substances actives, excipients stériles, matériaux de conditionnement primaire et formes galéniques finies), de tailles de conditionnement (unitaire à multiple), de procédés (des systèmes hautement automatisés aux processus manuels) et de technologies (par exemple la biotechnologie, la fabrication classique de petites molécules et les systèmes fermés) » (27).

Parmi les produits stériles à présent concernés, nous pouvons aussi citer les dispositifs médicaux stériles. Les fabricants vont devoir nécessairement adapter leur modèle de production aux nouvelles exigences.

Cette évolution pourrait avoir de lourdes conséquences à l'avenir, car elle laisse présager une expansion plus importante, notamment en matière de CCS et de QRM, vers d'autres formes galéniques non stériles telles que « certains liquides, crèmes, onguents.... où le contrôle de la contamination et la réduction de la contamination microbienne, particulaire et pyrogène sont considérés comme importants » (27). La mise en œuvre des principes de l'Annexe pour les produits non stériles reste, pour le moment, d'application volontaire.

Le document gagne aussi en lisibilité :

- un plan intervient en préambule des exigences, avec un résumé des différentes parties, qui apporte une meilleure lisibilité au document (illustré dans le chapitre VII.1) ;
- le document a subi une réelle restructuration avec une modification de l'articulation du plan. Il retrouve un flux logique dans l'organisation des informations ;
- l'ordre des sections a énormément changé :
 - les nouvelles références relatives aux principes de QRM et CCS arrivent en premier lieu en tant que fils conducteur de l'Annexe 1 ;
 - le chapitre personnel est placé au 7^{ème} rang. En effet, il apparaît évident qu'avant de définir les exigences relatives aux personnels qui vont évoluer dans la ZAC et intervenir sur les processus de production aseptique, les exigences même de ces moyens de production devaient être définies. Il est positionné avant la section production, car pour produire il est primordial d'avoir du personnel formé et habilité ;
 - les exigences sur la classification et la qualification des ZAC, en accord avec la norme ISO 14 644, arrivent après celles des locaux.

I.2 Moins d'interprétable et plus de détails

L'une des prérogatives de cette révision était de couper court à l'interprétation des lignes directrices, trop souvent présente dans la version 2008, laissant ainsi libre cours à des applications en marge de la norme, fondées sur l'expérience de chaque industrie en matière de produit stérile, plutôt que sur l'application des réelles prérogatives « pensées » lors de la création du texte. La part de l'interprétable est le plus gros problème des directives réglementaires, car il dépend de plusieurs facteurs :

- de la culture de l'entreprise,
- de la culture réglementaire du pays dans lequel il est produit,
- de l'angle et du point de vue par lequel est abordé le texte réglementaire,
- de la capacité de l'entreprise fabricante à appliquer ou non les exigences définies ou les changements.

En outre, le document est complété de détails et d'exemples qui apportent plus de cohérence et de clarté :

- De nouveaux chapitres ont fait leur apparition : Champs d'applications, PQS, Utilité, Surveillance des procédés et de l'environnement pour les contaminations viables et non-viables ;
- Un glossaire a été implémenté. Celui-ci clarifie et harmonise la terminologie utilisée. Il répond ainsi à un des points noirs de la version 2008, qui en était dépourvu et qui a été soulevé dans le « concept paper » établie par le PIC/S et l'EMA (relatif aux objectifs des travaux de révision l'Annexe 1, version 2008) ;
- Certains chapitres ont gagné en épaisseur à l'image du chapitre 9 relatif à la production, auquel les « technologies spécifiques » ont été adjointes. Cette association logique fait passer le chapitre de six à seize pages représentant 30 % des modifications apportées à l'Annexe 1. Le chapitre clarifie des notions fondamentales telles que l'APS (évoqué en quelques lignes dans la version 2008 mais passant à quatre pages de points réglementaires dans la version 12) ainsi que le contrôle environnemental en classe A.

Remarque : les exemples sont une base d'inspiration et de travail pour les industriels. Ils ne doivent pas obligatoirement être appliqués comme tel au sein de chaque entreprise ; chaque fabricant doit pouvoir voir dans quelles mesures ils sont applicables à leur propre unité de production.

L'IWG a travaillé de manière à corriger « les inexactitudes historiques » de la précédente version, à « lever les ambiguïtés », en offrant « plus de détails et donnant une interprétation plus claire des attentes en matière de BPF » (22).

L'objectif pour l'IWG a été de rendre le texte le plus lisible et compréhensible possible dans le but de faciliter les inspections réglementaires résultant de sa prochaine publication officielle. Cette réflexion n'a pas pour but d'atteindre la perfection, mais plutôt d'accéder à un consensus sur le texte final avant sa parution. Le contenu devait être suffisamment large pour faciliter l'adaptation à l'introduction de nouvelles technologies et ainsi donner lieu aux laboratoires pharmaceutiques la possibilité d'adopter des méthodes de travail alternatives, en se conformant évidemment aux principes initiaux des BPF, sans le rendre trop normatif.

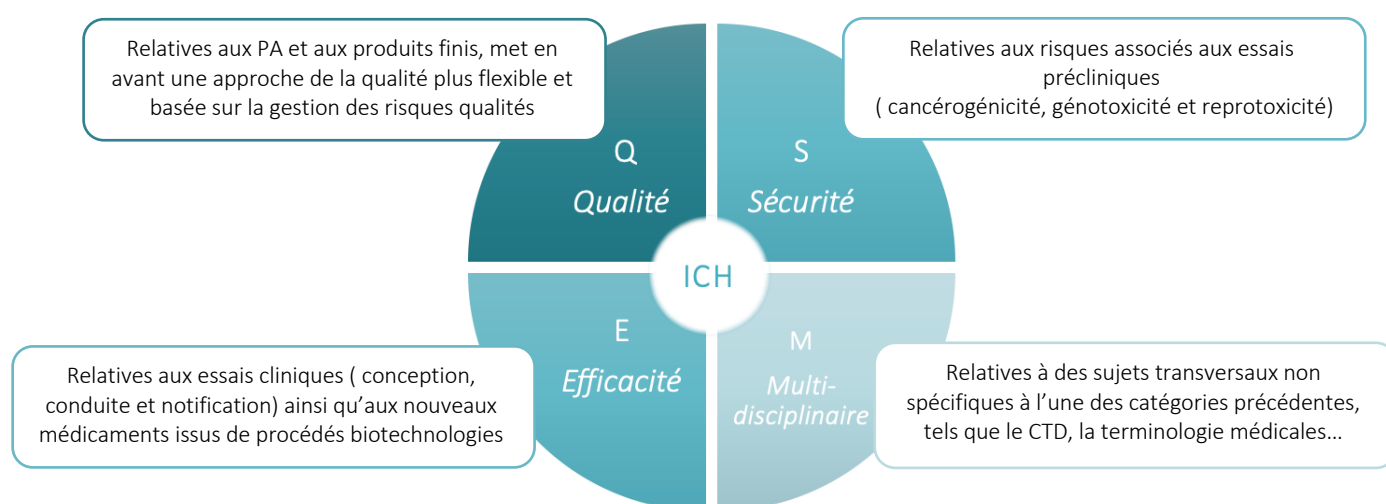
II Intégration des principes des ICH Q9 et Q10

II.1 Définition des ICH

Le Conseil International pour l'Harmonisation des exigences techniques relatives aux produits pharmaceutiques à usage humain (ICH), depuis sa création en 1990, est un modèle de coopération internationale, en réunissant les autorités réglementaires et les industries pharmaceutiques des EU, de l'UE et du Japon, pour discuter des aspects scientifiques et techniques des produits pharmaceutiques et élaborer des lignes directrices ICH (32).

Ce sont des textes harmonisés couvrant l'ensemble du cycle de vie du médicament, de la recherche et développement à fabrication du médicament, avec pour seul objectif d'en assurer la qualité, la sécurité ainsi que l'efficacité. Elles sont obtenues grâce à un processus de consensus scientifiques entre experts de la réglementation et de l'industrie. Faisant office de recommandations, les laboratoires pharmaceutiques sont tenus de les suivre.

Aujourd'hui, près de 70 lignes directrices ont déjà été émises dans quatre domaines différents (32) :



II.2 Rappels des exigences portées par les ICH Q9 et Q10

Au début des années 2000, le Comité de pilotage d'ICH a trouvé nécessaire de définir une nouvelle approche de la qualité en production pharmaceutique. Celle-ci devait davantage s'appuyer sur de solides bases et données scientifiques solides, une gestion du risque, de même que sur un système de gestion de la qualité approprié. C'est ainsi que les trois plus importantes ICH en matière de qualité pharmaceutique ont vu le jour : l'ICH Q8 « Développement pharmaceutique », Q9 « Gestion des Risques Qualités » et Q10 « Système Qualité Pharmaceutique » (33).

II.2.a L'ICH Q9

Bien qu'elle fût adoptée en novembre 2005 par le comité directeur de l'ICH, l'ICHQ9 a intégré la partie III des BPF en mars 2008. Elle couvre la notion du risque qualité pouvant survenir sur le produit pharmaceutique dans sa globalité et décrit les différentes façons dont celui-ci peut être géré et manager au travers du principe de QRM. La gestion du risque qualité est un processus systématique d'évaluation, de maîtrise, de communication et d'examen des risques qualité du médicament tout au long du cycle de vie du produit (34).

Un risque qualité est défini par trois composantes :

- **sa gravité ou sévérité** : représente la conséquence du dommage ou du défaut (niveau de préjudice) sur le patient ;
- **son occurrence** : se caractérise par la probabilité d'apparition du défaut/dommage ou la fréquence d'apparition de la cause de celui-ci ;
- **sa maîtrise ou son niveau de détection** : correspond à la probabilité de détecter le défaut ou sa cause avant qu'il n'impacte le patient. En définitive, il définit le moyen nécessaire à la réduction du niveau de risque.

Au sein des laboratoires pharmaceutiques, il existe deux principaux risques :

- le risque patient : il fait référence à la sécurité du patient et l'efficacité du produit
- le risque réglementaire : pour le mesurer, il est important de se poser deux questions « le produit est-il fabriqué selon l'AMM ? » et « Sommes-nous conformes aux GMP ? »

L'objectif du QRM est donc d'identifier, d'évaluer et de réduire les risques qualités jusqu'à un niveau prédéterminé pour le produit considéré. Pour cela, deux prérequis primordiaux sont nécessaires (34) :

- l'évaluation du risque doit reposer sur la connaissance scientifique exclusivement liée à la protection du patient ;
- le degré d'effort, la formalisation et la documentation associés au processus de gestion du risque doivent être adaptés à l'usage de l'analyse (audit interne, inspections réglementaires...), mais surtout au niveau criticité du risque.

Aussi l'ICH Q9 propose un modèle de gestion du risque décrit dans la figure 6 (34) :

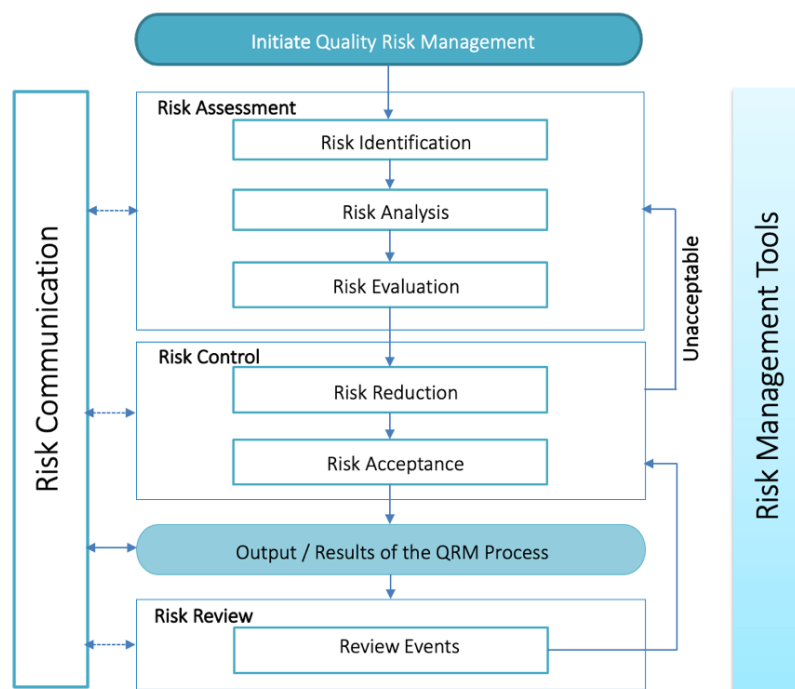


Figure 6 : Procédé de gestion du risque qualité classique selon l'ICH Q9

Au cours des étapes du processus, une importance particulière doit être donnée à l'évaluation du risque. Celle-ci permet, au moyen d'une cotation de sa probabilité d'apparition, de sa gravité et de sa détectabilité, de définir un niveau de risque dont découlera son acceptation ou non. En effet, s'il ne peut pas être éliminé, le risque peut être toléré au moyen d'actions qui permettent de le rendre acceptable, au regard de son impact sur le produit, le processus ou le procédé.

Ce modèle est à la fois proactif pour identifier et maîtriser la qualité du développement et de la production avant le démarrage, et réactif car il améliore et facilite les décisions prises lors d'une anomalie qualité (au travers de la mise en place d'investigations, d'analyses des causes et de CAPA). Il améliore aussi la confiance des autorités réglementaires.

L'ICH Q9 propose différents outils de gestion que les industriels peuvent utiliser à chaque étape du processus. Ils permettent d'analyser les risques et conduire leur maîtrise, parmi lesquels : l'AMDEC ou Analyse des Modes de Défaillances, de leurs Effets et de leur Criticité, le Classement et filtration des risques ou « Risk ranking and filtering », ou encore la PHA ou « Analyse Préliminaire du Risque ».

Dans une démarche QRM, il est important de garder en mémoire que les risques résiduels sont possibles et ne sont surtout pas figés. Tout changement dans le procédé, dans le processus ou au niveau du produit doit déclencher la révision de l'analyse afin de garantir une maîtrise permanente des risques. C'est un processus continu en perpétuel mouvement, où la communication entre toutes les parties prenantes au processus de gestion du risque est primordiale. Elle doit s'établir à toutes les étapes du processus de gestion du risque.

Dans la version 12 de l'Annexe 1, le QRM a un poids considérable car les fabricants de produits stériles seront dans l'obligation d'appliquer les principes de gestion de la qualité sur toute la chaîne de production : de la conception de l'installation à ses équipements et procédés, aux activités de fabrication, à la mise en place de procédures adaptées, et enfin aux systèmes de surveillance. Le QRM est également considéré comme la base pour justifier tout écart nécessaire par rapport aux exigences spécifiées. L'utilisation d'approches alternatives au QRM devra être justifiée au moyen d'une évaluation des risques qui servira à répondre aux intentions de l'Annexe 1 (27). Cette nouvelle version de l'Annexe 1 impose donc le QRM pour identifier les risques de contamination particulaire, microbiologique et pyrogène et pour définir des mises sous contrôle.

L'ICH Q9 seul n'a pas d'intérêt, car même s'il est convenablement géré, une dérive du système peut s'installer conduisant à la réapparition du risque. De ce fait, le principe de QRM est imbriqué dans un autre principe plus global porté par l'ICH10 « Système Qualité Pharmaceutique ».

II.2.b L'ICH Q10

Une fois le risque caractérisé et maîtrisé, il faut à présent considérer le système qualité dans son ensemble, dans le but de maintenir la qualité nécessaire à la production de produits conformes et de réagir en cas de non-conformités.

L'ICH Q10 a été publiée pour la première fois en juin 2008 et ces lignes directrices étaient reprises, jusqu'alors, à deux endroits dans les BPF : au travers du chapitre 1 des BPF intitulé « Système Qualité Pharmaceutique » et au niveau de la partie III du guide, où elle a été intégrée en tant que telle. Cela signe l'importance de cette note explicative.

L'ICH Q10 n'a pas apporté de nouvelles exigences réglementaires mais a plutôt structuré la qualité au sein d'un système. Elle a permis d'augmenter le niveau d'exigences défini dans les BPF qui étaient alors limités à la production des médicaments. S'appuyant conjointement sur le modèle de système de management de la qualité de la norme ISO 9001, l'ICH Q10 a permis de considérer la qualité comme une exigence dès le développement du médicament jusqu'à l'arrêt de sa commercialisation. Elle a ainsi fait le lien entre l'ICH Q8 relative au développement pharmaceutique et l'ICH9 relative à la gestion des risques qualités et élargir le cadre réglementaire. La mise en place d'un Système Qualité Pharmaceutique comme décrit dans l'ICH Q10 augmente, pour les fabricants de substances actives (API), de médicaments, de produits biotechnologiques et biologiques, l'assurance d'obtenir un produit de qualité (35).

Aussi, les objectifs de l'ICH Q10 sont:

- d'assurer la réalisation du produit : cela intègre la définition et l'obtention des spécifications de qualité appropriées pour le produit et le patient ;
- d'établir et de maintenir une phase de maîtrise : cela inclut la définition de ce que cet état de contrôle implique ;
- de faciliter l'amélioration continue en améliorant le niveau de contrôle et la connaissance des comportements à l'interface du produit et du processus.

Pour atteindre ces objectifs, l'ICH Q10 met l'accent sur :

- le rôle de la direction
- les attentes concernant l'engagement de la direction :
 - envers l'éloignement d'une approche de pure conformité du produit ;
 - au regard de la mise en place d'un système qualité robuste tout au long du cycle de vie du médicament ;
 - permettant de garantir la sécurité du patient.

La direction est ainsi tenue d'établir une politique qualité robuste, des objectifs qualités efficaces et de formaliser tout cela au sein d'un manuel qualité. La direction est également tenue d'avoir une ligne managériale en faveur d'une correcte gestion des ressources et formation du personnel.

Pour rentrer en conformité avec cette ligne directrice, la direction doit assurer la mise en place d'un système qualité pharmaceutique (PQS) composés des quatre éléments, illustrés dans la figure 7 (36):

- un système de surveillance de la performance des processus et de la qualité des produits ;
- un système CAPA ;
- un système de maîtrise des changements ;
- une revue de direction sur la performance du procédé et la qualité du produit.

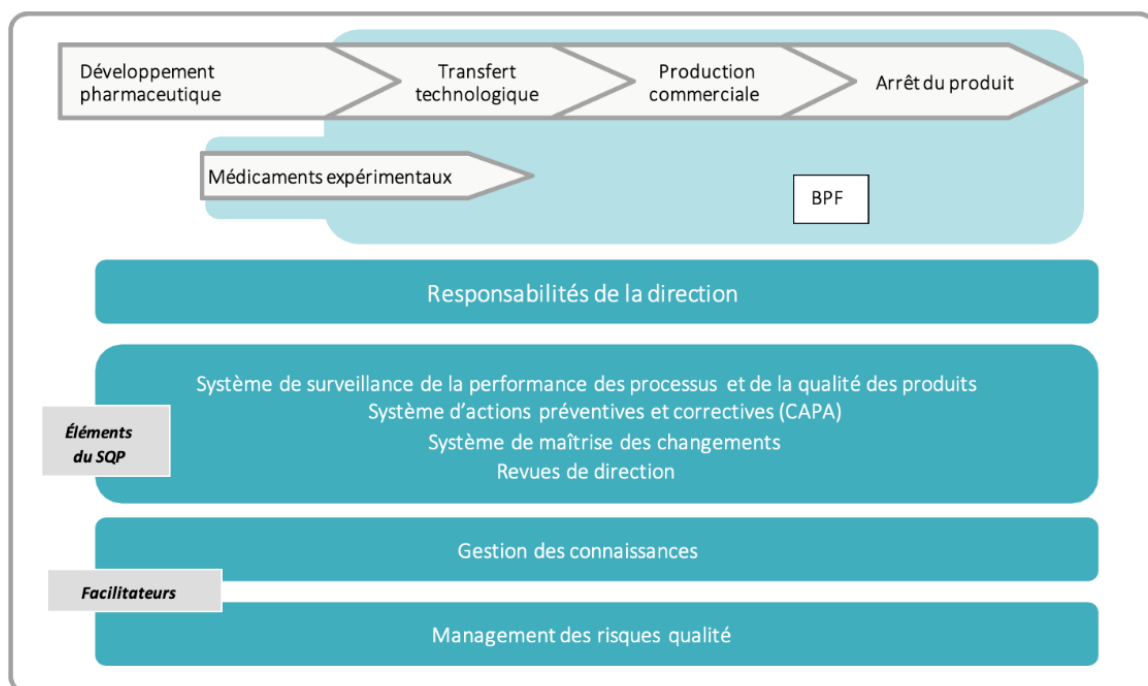


Figure 7 : Principales caractéristiques d'un système qualité pharmaceutique selon l'ICHQ10

La bonne mise en œuvre du PSQ est elle-même supportée par deux éléments facilitateurs que sont :

- la gestion des connaissances : approche systématique visant à acquérir, analyser, stocker et diffuser les informations relatives aux produits, aux procédés de fabrication et aux composants.

- la gestion des risques qualités définie au travers de l'ICH Q9 et détaillée dans le point II.2a

Le changement de paradigme fondamental qui s'est produit dans les industries pharmaceutiques et biopharmaceutiques au cours des dernières années a modifié la conception de la qualité du médicament.

Au travers de l'ICH Q10, nous constatons que l'amélioration continue est le point central pour le maintien de la qualité tout au long du cycle de vie du produit, la maîtrise des procédés, des processus, des produits et de tous éléments qui peuvent impacter la sécurité du produit, si bien que le Système Qualité Pharmaceutique doit lui-même s'intégrer dans un processus d'amélioration continue et ne doit pas être considéré comme figé.

II.3 Les exigences spécifiques du PQS appliquées aux médicaments stériles

Les exigences générales du PQS font déjà partie intégrante des GMP et sont couvertes par le chapitre 1 depuis plusieurs années.

Pour les laboratoires pharmaceutiques, elles ne constituent pas réellement une nouveauté car les concepts attachés au système qualité pharmaceutique devraient déjà être appliqués au sein des unités de production, mais une étude de la MHRA, publiée en 2021, faisant état des écarts observés pour les autorités britanniques, relatifs à l'application des exigences des BPF par chapitre, montre le contraire. Comme illustré dans la figure 8, nous pouvons constater que le nombre le plus élevé d'écarts d'inspection observés est attribué aux insuffisances du PQS. L'examen des données montre aussi clairement que l'Annexe 1 fait l'objet d'un nombre de non-conformités important relatif au non-respect des exigences (37).

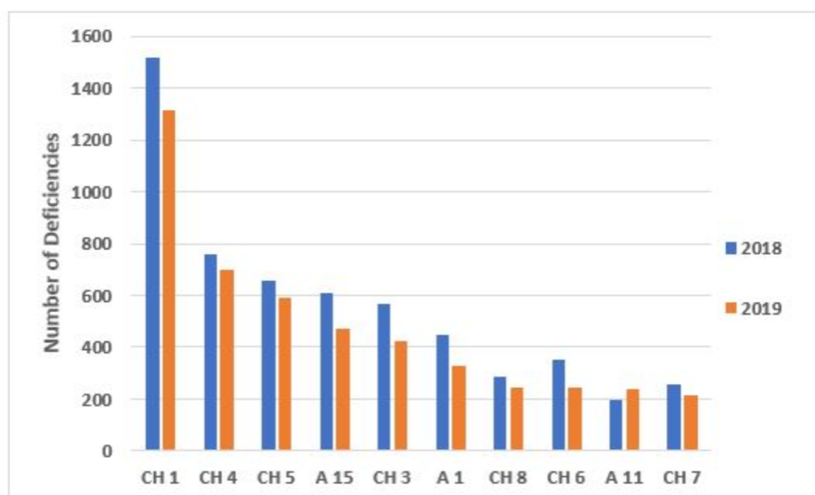


Figure 8 : Top 10 des écarts aux BPF observés lors d'inspections MHRA en 2018 et 2019 (chapitres et annexes confondus)

La fabrication des médicaments stériles engage des procédés de fabrication complexes ; elle est donc soumise à des exigences particulièrement strictes qui visent à minimiser au maximum les risques de contamination particulière, microbienne et pyrogène.

Face à ce constat, les exigences relatives au système de qualité ont été considérablement revues dans la dernière révision, avec une section dédiée spécifiquement au PQS.

La révision de l'Annexe 1 propose donc une adaptation du concept de PQS aux produits stériles en ajoutant des exigences spécifiques à leur fabrication. L'objectif de cette adaptation est d'augmenter le niveau d'efficacité des contrôles inhérents à toutes les activités liées à production stérile.

La nouvelle section sur le PQS clarifie les attentes d'un système de qualité efficace, ce qui implique :

- de s'assurer que l'organisation dispose de suffisamment de connaissance et d'expertise en ce qui concerne les produits qu'elle fabrique et que les décisions soient documentées ;
- de comprendre le produit et le processus de manière suffisamment détaillée pour être en mesure d'évaluer efficacement les risques de contamination du produit et de s'assurer que des mesures de contrôle sont en place pour atténuer, de manière proactive, ce risque de contamination.

Aussi, la nouvelle Annexe 1 détaille un certain nombre d'exigences supplémentaires du PQS où il doit garantir :

- l'intégration d'un système de gestion des risques efficace et proactif sur tout le cycle de vie du produit ;
- l'expertise et les connaissances suffisantes du personnel par rapport aux produits, aux procédés, aux méthodes ayant un impact sur la qualité du produit ;
- la mise en place d'un système d'investigation des écarts aux processus susceptibles d'avoir un impact sur la qualité du produit au moyen d'une analyse des causes profondes et de CAPA ;
- la mise en place d'une CCS et son maintien, qui fera partie de l'examen périodique de la qualité du produit afin de confirmer que tout changement apporté à une partie du processus a été mis en œuvre conformément au CCS et aux BPF ;
- la mise en place d'un système documenté d'évaluation et de gestion des risques incluant les résultats et les justifications sur les décisions prises par rapport à la réduction ou à l'acceptation du risque ;
- la protection de l'intégrité de la fermeture du contenant en fin de production et pendant le transport des produits stériles ;
- la parfaite connaissance des risques et des problèmes de qualité pouvant survenir sur les produits par les personnes chargées de la libération des produits stériles ainsi que leur accès aux informations.

Associé à cela, il est spécifié la nécessité d'enquêter sur toutes non-conformités (échecs des tests de stérilité et des excursions de surveillance environnementale) et de déterminer dans quelle mesure elles peuvent avoir un impact sur la stérilité. Ce point particulier va probablement avoir des conséquences sur les pratiques des laboratoires pharmaceutiques qui ne réalisaient pas systématiquement des enquêtes pour chaque excursion environnementale.

II.4 Stratégie de contrôle de la contamination : point fort ou point faible pour les industriels ?

Définie dès la section « Principes », la stratégie de contrôle de la contamination est une nouveauté de la révision de l'Annexe 1 des GMP, dans la façon dont elle y est intégrée. Elle ne fait pas l'objet d'un chapitre à part entière, mais apparaît comme un véritable fil rouge de cette nouvelle version où elle y est mentionnée à 42 reprises et dans tous les chapitres.

Selon l'Annexe 1 version 12, la CCS est définie comme « un ensemble planifié de contrôles pour les microorganismes, les pyrogènes et les particules, dérive de la compréhension actuelle du produit et du processus, qui assure la performance du processus et la qualité des produits. Les contrôles peuvent inclure des paramètres et des attributs liés aux substances actives, aux excipients, aux matériaux et composants des excipients et des produits pharmaceutiques, aux conditions de fonctionnement des installations et des équipements, aux contrôles en cours de fabrication, aux spécifications du produit fini ainsi qu'aux méthodes et à la fréquence de surveillance et de contrôles associés» (27).

L'objectif est d'avoir le contrôle de la contamination pour prévenir la contamination. Il s'agit d'empêcher la contamination sur ou dans les matières premières, les produits intermédiaires, les substances actives ou les produits finis, pendant la production, l'échantillonnage, le conditionnement, le reconditionnement, le stockage ou le transport. La finalité est de contrôler tout impact potentiellement négatif sur la qualité du produit et donc sur le patient. Elle est l'aboutissement d'un travail collectif et collaboratif visant à identifier les activités conçues pour empêcher toute contamination.

La CCS rentre dans le cadre d'un processus cyclique, conçu pour inciter et même obliger les fabricants de produits stériles à repérer, à évaluer et à contrôler les risques de contaminations de la qualité de leur produit pour protéger l'utilisateur final, le patient (38). Aussi il s'agit pour les industriels de documenter de façon formelle, au moyen de la CCS :

- tous les points critiques d'un produit, d'un procédé, d'un processus, d'une installation, d'une conception inhérents à la fabrication des médicaments stériles ;
- tous les contrôles critiques sur le produit, le procédé ou le processus ;
- l'efficacité de tous les contrôles (de conception, de procédure, techniques et organisationnels) par l'intermédiaire d'une évaluation ;
- les mesures de surveillance et de correction employées pour gérer les risques liés à la contamination.

Pour définir l'ensemble des contrôles nécessaires à la CCS il est primordial d'avoir une compréhension holistique du processus, d'avoir un processus technique robuste et un niveau d'expertise et de connaissances approfondies sur le contrôle de la contamination (27). C'est pour cela qu'elle nécessite la mise en place d'une équipe expérimentée dans le contrôle de la contamination afin :

- de cartographier les processus ;
- d'identifier les sources de contamination ;
- d'évaluer les risques de contaminations ;
- de définir l'ensemble des contrôles.

Pour assurer son efficacité, elle doit être mise en œuvre dans toute l'entreprise. C'est une stratégie d'ensemble où les moyens mis en œuvre pour minimiser les risques de contaminations résultent de mesures successives et liées entre elles. Nous devons garder une vision d'ensemble sur les contrôles plutôt que de les considérer séparément.

La CCS doit continuellement être mise à jour car elle s'inscrit dans un processus d'amélioration continue. En effet, elle doit être périodiquement revue et évaluée pour s'assurer qu'elle est correctement mise en œuvre, que les contrôles de la contamination sont toujours aussi performants dans le temps et que la stratégie fonctionne, d'où la notion d'approche cyclique. Il est nécessaire d'optimiser le système qualité via un plan d'amélioration basé sur l'analyse des tendances et des données.

En d'autres termes, avec la nouvelle Annexe 1, les laboratoires pharmaceutiques possèdent à présent une structure pour l'élaboration de la CCS et des exemples d'applications des principes de gestion du risque associés pour pallier tout risque de contamination. Cela tient compte de toutes les mesures techniques et organisationnelles en place pour garantir que les produits stériles répondent à leurs attributs de qualité critiques. Si nous regardons de plus près, le concept en lui-même n'est pas nouveau mais il devra à présent être documenté.

Les principaux éléments qui doivent composer une stratégie de contrôle de la contamination sont illustrés dans la figure 9 (39).

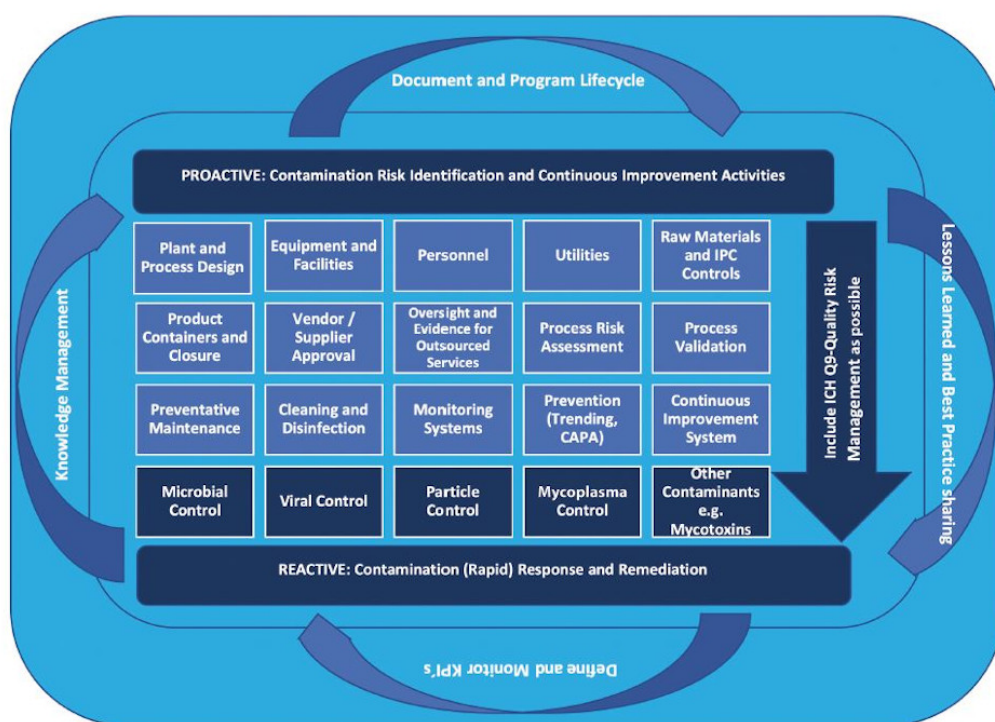


Figure 9 : Éléments d'une CCS globale et les activités connexes

La contamination de produits stériles est un réel problème des industries pharmaceutiques. La formalisation d'une telle stratégie était nécessaire pour aider les industriels à structurer leur système qualité autour d'action proactive plutôt que réactive concernant les risques de contaminations. Les membres de l'IWG peuvent se féliciter de son implémentation dans la nouvelle Annexe 1 surtout au regard des écarts constatés lors d'inspections sur le respect des exigences de l'Annexe 1 (illustrés figure 8).

Cette stratégie s'avérera être un réel point fort pour les laboratoires pharmaceutiques dans la mesure où conçue et mise en œuvre de façon adéquate, elle devrait aider les responsables de site de production et les directeurs qualités à réduire les risques de contaminations et surtout à les prévenir. Les industriels pourront implémenter leur CSS avec les documents qualités, procédures ou analyses de risque, CAPA déjà existant avant la mise en place de cette exigence. Pour certaines entreprises, cela constitue un réel gain de temps. En effet, la CCS ne se résume pas obligatoirement en un seul document.

Fondamentalement, une stratégie de contrôle de contamination bien conçue permettra de démontrer à un inspecteur que les responsables du site sont conscients des risques pour les produits et de la façon de les atténuer. La capacité des responsables d'un site à faire la démonstration d'une telle prise de conscience des problèmes potentiels est très utile pour prouver que l'entreprise est conforme aux exigences des BPF (38).

Cependant, mal conçue elle peut s'avérer être un réel handicap pour les laboratoires pharmaceutiques, surtout pour ceux qui n'ont pas encore adopté une approche globale et scientifique approfondie à ce sujet. Si la cartographie des processus est initialement mal établie, les sources de contamination seront mal définies, l'évaluation des risques de contaminations ne sera pas efficace et l'ensemble des contrôles pour prévenir les risques de contaminations ne seront pas correctement identifiés. La CCS pourra très vite se révéler compliquée à mettre en œuvre, à revoir et à faire évoluer. Au-delà de ça, la CCS constitue en quelque sorte un véritable registre de tous les risques qualités potentiels d'un laboratoire pharmaceutique, de ces points forts et de ces points faibles. Beaucoup d'entre eux craignent ne pas pouvoir apporter de réelles solutions à ces risques, ce qui poserait de véritable problème lors d'inspections réglementaires.

Aujourd'hui, les outils de gestion du risque, à l'image de ceux décrits dans l'ICH Q9, sont souvent utilisés par les industriels pour justifier la survenue d'un risque sans d'autres mesures, au lieu d'être utilisés à des fins de compréhension des risques pour prévenir les causes et d'éviction de la récurrence. La CCS va obligatoirement les forcer à reconsidérer leurs mauvaises pratiques à ce sujet, à modifier leur méthode et par conséquent à reconsidérer les conséquences de ce risque sur les activités de fabrication, la conformité aux GMP, la qualité des produits, les sécurités des patients. La CCS sera un document auditable tout comme les Revue Annuelle de Produit (APR) aujourd'hui, elle constituera donc un point d'entrée majeur pour les inspecteurs des agences réglementaires sur la vérification de la maîtrise des risques de contaminations quels qu'ils soient.

II.5 Analyse de tendance et des données

Chaque nouvelle version de l'Annexe 1 a franchi une étape supplémentaire vers l'amélioration de la fabrication des médicaments stériles, la connaissance des processus. Avec la nouvelle Annexe 1, un élément supplémentaire est introduit avec la notion d'analyse des données et des tendances en lien avec la mise en place de la CCS.

Tout comme la CCS ou le QRM, le recours à l'analyse des données et des tendances ne fait pas l'objet d'un chapitre, mais y est cité tout au long du document, ce qui marque son importance.

Incluse dans une démarche proactive, l'analyse des tendances permet d'identifier tout changement de données impactant le produit, le procédé, le processus, les équipements, la documentation et permet ainsi de procéder à des modifications et des ajustements avant l'arrivée de la déviation ou du problème. Elle consiste à la récolte quotidienne d'une grande quantité de données, à leur analyse au moyen de logiciel de gestion de données. L'évaluation des données doit se faire sur des périodes à la fois courte et longue pour obtenir une image complète de ce qui se passe et conduire à des actions correctives et préventives.

Aussi, le recours à l'analyse des tendances est nécessaire dans plusieurs activités couvertes par la nouvelle Annexe 1:

- comme élément clé de la CCS ;
- pour analyser les défauts, les niveaux de rejet du produit et évaluer l'impact sur sa commercialisation ;
- pour établir des niveaux d'alerte et des niveaux action (pour les systèmes de traitement d'eau, pour le maintien des conditions environnementales des ZAC...) ;
- pour détecter et traiter la contamination dans les salles blanches ;
- pour évaluer les processus et les causes d'alarme sur les équipements ;
- pour la certification d'une partie des lots de produits ;
- pour réévaluer l'habilitation du personnel pour l'entrée des salles blanches ;
- pour analyser les causes d'un risque ou d'une contamination ;
- pour construire et réévaluer périodiquement des programmes de surveillance ;
- pour prédire et analyser des excursions, cela permet de savoir si l'évènement est isolé ou si les résultats indiquent une perte de contrôle et une détérioration du système.

III Saut technologie : avènement des technologies barrières pour l'assurance de la stérilité et des nouvelles technologies

Historiquement, les opérations de production aseptiques étaient réalisées au sein de zones de production dites « conventionnelles », où l'asepsie était obtenue par l'utilisation d'une barrière dynamique, assurée par des flux d'air laminaires en classe A et permettait de garantir la stérilité des médicaments fabriqués.

L'inconvénient de ce type de zone est l'interaction directe et possible entre le personnel évoluant dans la zone de classe B et le produit. Sachant que le personnel est la principale source de contamination microbienne et particulaire, l'utilisation de ce type zone constitue un risque accru de voir le produit contaminé.

Depuis plusieurs années, les évolutions technologiques en matière d'asepsie ne cessent de croître tout comme les exigences de plus en plus strictes en matière de contrôle de la contamination, de la gestion des risques. Plusieurs facteurs expliquent ainsi l'avènement des technologies barrières et le recours à des technologies spécifiques telles que le Blow-Fill-Seal pour la fabrication des produits stériles:

- le développement croissant des innovations scientifiques
- les évolutions réglementaires émanant des autorités internationales et les évolutions des recommandations en matière de traitement aseptique en provenance des principales organisations et associations compétentes dans le domaine ;

- le développement des biotechnologies qui sont des produits à très forte valeur ajoutée et l'arrivée des biosimilaires qui a impacté le marché ;
- la destruction des lots, les ruptures de stocks, les sanctions réglementaires et les pertes financières engendrées par la contamination d'un lot de production ;
- la montée en puissance des façonniers et d'augmentation de la concurrence, poussant les industries à vouloir toujours innover pour se démarquer et gagner des parts de marché.

L'Annexe 1 suit ces évaluations avec deux changements majeurs : un chapitre dédié aux technologies barrières et la restructuration du chapitre production où plusieurs parties sont dédiées au développement des technologies spécifiques de production.

III.1 Séparation opérateur/ produit : RABS et isolateur

L'Annexe 1 met particulièrement l'accent sur l'utilisation des technologies barrières, Restricted Access Barrier System (RABS) et isolateurs, en tant que moyen de protection de l'environnement de classe A.

Par un système de barrières physiques et dynamiques, elles permettent de séparer l'opérateur du produit et de la zone à risque, en protégeant l'environnement en contact direct avec le produit des contaminations. Comme illustré dans la figure 10 (40), comparées aux zones conventionnelles, elles permettent de renforcer significativement le niveau d'assurance de stérilité du procédé et s'avèrent être une protection pour l'homme, pour l'environnement de production (séparation des flux d'air et de matière, confinement des produits toxiques) et le produit en réduisant les risques de contaminations croisées. En effet, les zones conventionnelles permettent l'accès incontrôlé et continu des opérateurs aux zones et points critiques du procédé, car la barrière générée par le flux d'air unidirectionnel n'est pas une barrière physique en elle-même. De plus, cela nécessite une formation longue (généralement 6 mois) et une surveillance accrue des personnes travaillant dans la zone pour garantir le maintien de l'asepsie. Tout ceci a contribué à leur remplacement progressif au profit des technologies barrières.

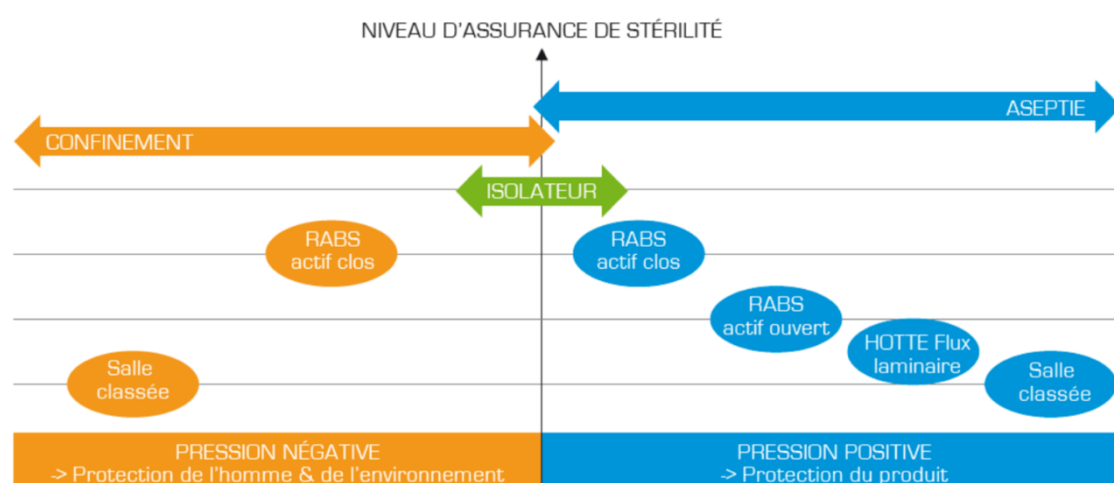


Figure 10 : Niveau d'assurance de la stérilité en fonction des technologies barrières

III.1.a Les RABS

L'Annexe 1 définit les RABS comme « un système fournissant un environnement fermé, mais non étanche répondant à des conditions définies pour les salles blanches et utilisant une enceinte à paroi rigide munie d'un flux d'air unidirectionnel pour séparer l'intérieur du milieu environnant » (27).

À travers sa définition, l'Annexe 1 offre la possibilité d'utiliser différentes technologies de RABS. Cependant, elle ne donne pas plus de précision, elle laisse donc aux fabricants de produits stériles le choix de la technologie la plus adaptée à leur produit, leur procédé, leur capacité de production, leur flexibilité, leur taille de lot, leur campagne de production, leur moyen d'investissement.

Aussi quatre catégories de RABS sont décrites (illustrés figure 11) (27) (40):

- **RABS actif** : alimentation en air filtré HEPA intégrée au RABS en lui-même ;
- **RABS passif** : alimentation en air par des filtres HEPA montés sur le plafond de la salle blanche. L'aseptise à l'intérieur est maintenue grâce à la CTA de la ZAC ;
- **RABS fermés** : l'air est évacué dans des conduits de retour à l'intérieur de l'enceinte
- **RABS ouvert** : des événements sont présents dans la barrière, qui permettent à l'air de passer de la zone de classe A à la zone de classe B.

Les systèmes ouverts sont composés d'une vitre, de gants, d'orifices de transfert. Le flux d'air filtré permet d'éloigner les particules de la zone de remplissage /bouchage. Les RABS clos sont une unité étanche de classe A qui permettent un isolement continu de l'environnement intérieur du RABS par rapport à l'extérieur pour éviter que le produit ou le matériel soit exposé à l'environnement de la salle.

Les opérateurs utilisent des gants, des combinaisons pour des salles de classe B, des systèmes de transfert rapide (RTP) et d'autres ports de transfert intégrés pour effectuer des manipulations ou transporter des matériaux à l'intérieur du RABS. La désinfection et la décontamination des surfaces doivent s'effectuer à l'aide d'agents sporicides conjointement à la décontamination de la salle. Selon la conception du RABS, la séparation n'est pas stricte puisqu'il peut y avoir, même si elle est extrêmement rare, une ouverture des portes, ce qui les différencie des isolateurs.

III.1.b Les Isolateurs

Comparé au RABS, l'isolateur (illustré en figure 11) est un système clos et totalement étanche ayant « la capacité d'éviter toute rupture du confinement des produits fabriqués et ainsi de les protéger des contaminations microbiologiques provenant des milieux de production ou de l'Homme » (40). Il est considéré comme « le procédé plus économique aujourd'hui à moyen et long terme permettant d'obtenir et d'assurer une stérilité bien supérieure aux environnements classiques et assure sa pérennité face aux réglementations pharmaceutiques de plus en plus sécuritaires » (40).

L'Annexe 1 définit deux types d'isolateurs (27):

- **les systèmes fermés** : le transfert de matériel se fait par le biais d'une connexion aseptique à un équipement auxiliaire, il reste étanche pendant toute la durée des opérations ;
- **les systèmes ouverts** : l'entrée et/ou la sortie des matériaux sont continus ou semi-continus pendant les opérations par une ou plusieurs ouvertures. Les ouvertures sont conçues pour exclure l'entrée de contaminants externes dans l'isolateur.

Aussi, pour assurer les fonctionnalités de l'isolateur, il est nécessaire de garantir et de maintenir l'asepsie grâce à la combinaison de différents systèmes physiques et dynamiques faisant barrage à la contamination :

- une barrière physique constituée par l'enceinte elle-même
- des gants étanches qui isolent l'opérateur du produit (leur intégrité doit absolument être évaluée et maintenue durant les opérations de production)
- un système de traitement d'air intégré avec des filtres HEPA
- un système de décontamination des surfaces, des systèmes de transfert composé de sas et d'un système de double porte pour un transfert étanche.

Beaucoup plus coûteux que les RABS, les isolateurs assurent un confinement aseptique maîtrisé dans lequel les étapes critiques du procédé se déroulent avec une sécurité maximale.

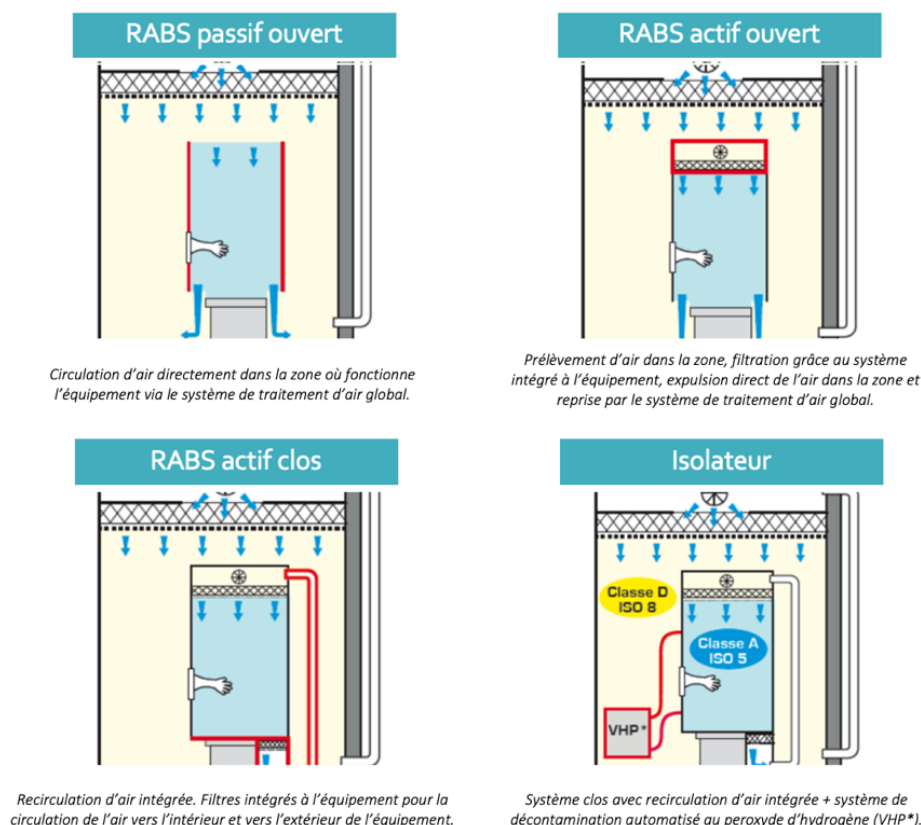


Figure 11 : Technologies barrières RABS et isolateurs (40)

III.1.c Les exigences spécifiques de l'Annexe 1

Depuis des années les autorités réglementaires encouragent très fortement la mise en place des technologies barrières pour remédier au risque de contamination particulaire et microbienne du produit, qui ne sont plus suffisamment assurées par les zones conventionnelles. Au travers de l'Annexe 1, le WIG pousse les industriels à remettre à niveau leurs installations, qui pour certaines entreprises apparaissent comme vieillissantes.

Ainsi, les principales exigences de l'Annexe 1 pour la mise en place des technologies barrières concernent(27) :

- l'obligation pour les industriels de considérer les RABS ou les isolateurs comme une solution technique pour protéger les produits fabriqués des contaminations et leur intégration dans la CCS. Attention, Il ne s'agit pas de rendre obligatoire l'utilisation des technologies barrières. De ce fait, l'Annexe 1 laisse la possibilité aux industriels d'avoir recours à des technologies alternatives à condition que celles-ci fassent l'objet d'une évaluation des risques robuste ;
- l'obtention, la protection et le maintien d'un environnement de classe A au niveau de la zone critique grâce à la conception avec une restriction minimale pour l'entrée des matières ou composant dans la zone critique en cours de production ;
- la définition des classes d'environnement dans lesquels les RABS et les isolateurs doivent être contenus:
 - RABS : environnement de classe B ;
 - Isolateur : environnement de classe C ou D pour les systèmes ouverts ; environnement de classe D pour les systèmes clos ;
- la maîtrise des procédés sous RABS ou sous isolateurs par la décontamination des surfaces qui est un point essentiel mais très sensible de cette mise à jour : les fabricants doivent établir les procédés de nettoyage et de désinfection à appliquer avant de lancer les opérations de productions aseptiques. Les programmes de décontamination doivent être validés ;
- l'automatisation du processus de décontamination pour les isolateurs et application d'un agent sporicide de routine pour les RABS ;
- la fréquence des tests d'intégrité du système de barrière et des tests d'étanchéité des gants : au minimum au début et à la fin du lot et après chaque intervention susceptible d'affecter l'intégrité du système. La fréquence de remplacement des gants doit être définie dans le CCS ;
- la mise en place d'une évaluation des risques du processus de transfert des matériaux et des programmes de désinfection et de décontamination à formaliser dans la CCS ;
- la démonstration par la preuve que l'agent désinfectant utilisé pour la décontamination des RABS ou isolateur est sans impact sur le produit.

Le sujet des technologies barrières a soulevé de nombreuses interrogations et critiques, surtout en ce qui concerne la décontamination des surfaces, lors des consultations publiques mais elles représentent, pour les inspecteurs, la solution la plus appropriée pour protéger le produit. Nous discuterons dans la quatrième partie de l'impact de cette évolution réglementaire sur les industriels.

III.2 L'automatisation des étapes critiques

Nous venons de voir que le saut technologique vers des moyens de protection du produit toujours plus sophistiquée était un moyen évident pour les autorités sanitaires ainsi que pour les industriels de repousser les risques de contaminations du produit, garantir sa stérilité tout au long du processus de fabrication et ainsi assurer sa qualité et la sécurité des patients. Un autre moyen d'y parvenir est d'avoir recours à l'automatisation ou la robotisation des étapes critiques du procédé.

Comme étape critique, nous pouvons citer :

- les transferts de matériaux d'une zone de classe B à une zone de classe A ;
- les opérations de préparations et de traitement aseptique ;
- les opérations de remplissage aseptique ;
- le bouchage et le scellage des récipients (flacons ou ampoules) ;
- le chargement des équipements tel que l'étape de chargement d'un lyophilisateur ;
- les étapes de nettoyage, désinfection et de décontamination des équipements et technologies barrières (RABS et isolateurs) ;

L'objectif est de limiter au maximum les interventions manuelles et humaines sur les opérations critiques de production aseptique. Même si l'automatisation des procédés injectable est déjà bien ancrée au sein des laboratoires pharmaceutiques, la nouvelle Annexe 1 y fait référence (dès la section principe) comme étant une solution appropriée pour réduire encore plus le risque de contamination venant de l'extérieur et augmenter la sécurité du produit avec notamment le nettoyage et la stérilisation en place, l'automatisation de la décontamination des RABS, le recours à des systèmes à usage unique, les systèmes alternatifs de production et de conditionnement aseptique comme Form-Fill-Seal (FFS), Blow-Fill-Seal (BFS) ou Vertical-Form-Fill-Seal (VFFS).

En 2017, les limites de l'automatisation ont été repoussées par Vanrx Pharmsystème (entreprise canadienne) avec la mise sur le marché de « la seule technologie de remplissage aseptique entièrement robotisé » : un isolateur s'affranchissant de gant et utilisant du matériel à usage unique pour une meilleure garantie de l'aseptise (41).

Dans la course au six sigma, au Lean Manufacturing, ces technologies permettent également de gagner en productivité en standardisant ces étapes critiques, en générant un gain de temps, en limitant la complexité des interventions manuelles.

Mais pour les industriels, l'automatisation implique une rigueur de chaque instant dans le développement des machines, l'établissement des procédures, la maintenance des installations et la formation des opérateurs (41).

III.3 Les technologies Form-Fill-Seal et Blow-Fill-Seal

La précédente version de l'Annexe 1 réservait une quinzaine de lignes aux technologies FFS pour « Moulage- Remplissage-Scellage » quand la nouvelle version y consacre deux sections entières et renforce les exigences quant à leur utilisation.

La technologie FFS, incluant les systèmes BFS et VFFS, sont des technologies automatisées de production aseptique qui permettent, en une « seule étape » de production et sur un seul équipement, de former le conditionnement primaire (à partir de polymère), de le remplir et de le sceller par fusion dans une enceinte stérile et complètement fermée de l'équipement.

Destinées à la production de produit à usage parentéral, de perfusion ou encore de préparations ophtalmiques, elles s'inscrivent parfaitement dans les prérogatives des autorités réglementaires visant à maîtriser des risques de contaminations. En effet, les systèmes FFS sont des systèmes clos qui permettent de :

- réduire les sources de contamination microbiologique et particulaire ;
- réduire le risque de contamination des produits stériles fabriqués ;
- éviter la manipulation des récipients avant le remplissage : lavage, désinfection, convoyage jusqu'à la zone de remplissage ;
- éliminer toute intervention du personnel (aucun contact direct avec le produit) ;
- augmenter le niveau de stérilité des produits puisque le taux de contamination rapporté est inférieur à 0,1% (42) (43);
- d'augmenter le volume de production avec un coût opérationnel très faible.

Comparé au BFS, le VFFS est destiné aux produits stérilisés dans leur récipient terminal et peut être installé dans un environnement de classe D.

Néanmoins, la technologie la plus utilisée, illustrée figure 11, reste le BFS. Bien évidemment les deux systèmes doivent être qualifiés. Conformément aux principes de QRM, l'ensemble des contrôles identifiés doivent être intégrés dans la CCS comme la définition des limites de la zone critique au sein du système, la surveillance de l'environnement à l'intérieur et à l'extérieur de l'équipement, les systèmes de nettoyage et de stérilisation en place, les tests d'intégrités, les moules de formage (point critique de l'équipement).

Un des points essentiels concernant ce type de technologie est qu'elle doit fournir des récipients parfaitement intègres, seul moyen de maintenir le niveau d'assurance de la stérilité des unités fabriquées. La totalité des unités scellées doit répondre de façon conforme au test d'intégrité. Au même titre que les autres points de contrôle, cet élément doit être pris en considération dans la CCS.

Le recours à ce type de système est soumis aux exigences des APS définis dans l'Annexe 1, en ligne avec les principes QRM et avec la stratégie de contrôle.

La technologie BFS étant la plus utilisée, une description des deux types d'équipements différents est donnée par l'Annexe 1, chacun étant soumis à des restrictions environnementales et des contrôles différents :

- BFS type « navette » (Shuttle-Type machine) : condition de la classe A dans la zone critique dans un environnement général de classe C
- BFS type « rotatif » (Rotary-Type machine) : environnement de classe A

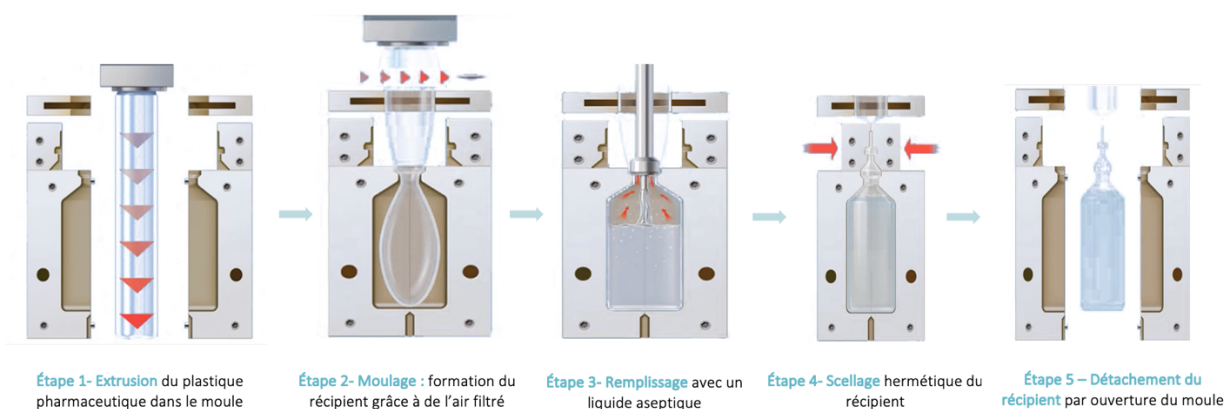


Figure 12 : Principe de fonctionnement de la technologie BFS

III.4 Les Systèmes à Usage Unique ou Single Use Système (SUS)

Les SUS sont définis dans l'Annexe 1 comme «des systèmes dans lesquels les composants en contact avec le produit ne sont utilisés qu'une seule fois pour remplacer les équipements réutilisables tels que les lignes de transfert en acier inoxydable ou les containers de produit vrac ». Ils sont principalement composés d'éléments jetables comme les filtres, les sacs, des tubes, des connecteurs, des capteurs, des cuves de stockage »(27).

Depuis plusieurs années, nous observons un développement des systèmes SUS avec une utilisation de plus en plus fréquente, par les laboratoires pharmaceutiques, dans des applications toujours plus critiques et complexes comme la production de vaccins, où ils ont démontré leur efficacité.

Ils constituent un véritable atout pour les industriels car ils permettent, entre autres, de :

- s'affranchir de certaines étapes critiques telles que le nettoyage, désinfection et la décontamination nécessaire à la réutilisation d'équipements traditionnels en inox ;
- s'affranchir des validations de nettoyage qui peuvent s'avérer particulièrement complexes et longues pour certains produits stériles comme les produits biotechnologiques
- s'affranchir des risques de contamination croisée ;
- s'affranchir des risques pour l'opérateur (produit toxique) ou pour les produits (contamination microbiologique) lors de manipulations ;
- gagner en flexibilité et en productivité (en temps et en coût) ;
- facilite la mise en place de procédé en continu.

Les avantages rendent leur utilisation dans les procédés de production des produits stériles de plus en plus répandue et inévitable. Seulement, leur utilisation de manière robuste dans les procédés aseptiques nécessite obligatoirement des documents de référence pour apporter un cadre réglementaire sur leurs spécifications. C'est ce que nous observons avec la révision de l'Annexe 1.

Le passage au SUS est soumis à quelques défis auxquels vont devoir répondre les fabricants de produits stériles, dans le cas où ils souhaiteraient avoir recours à ces systèmes (27):

- la validation de la compatibilité entre le SUS (surface interne) et le produit ;

- la validation du processus de stérilisation ;
- la fragilité du système comparé au système en Inox (possibilité d'endommager le SUS lors de sa manipulation ;
- le nombre et la complexité des opérations manuelles notamment pour les connexions aseptiques ;
- la complexité de leur assemblage ;
- la démonstration de l'intégrité des systèmes (performance du test d'intégrité avant utilisation pour les filtres de qualité stérilisante);
- le risque de contamination particulière ;
- la certification des fournisseurs de SUS, car une partie de la chaîne de qualité est transférée au fournisseur, qui doit apporter la preuve de l'intégrité et de la stérilité des SUS ;

En ligne avec la démarche QRM insufflée par l'Annexe 1, l'ensemble de ces éléments et des risques associés devront être considérés dans la CCS.

III.5 La lyophilisation

La lyophilisation vient compléter les nouvelles technologies de production considérées dans la nouvelle Annexe 1 des GMP. Ce n'est pas une nouvelle technologie en soi car elle est utilisée depuis le 20^{ème} siècle mais jusqu'à présent aucune exigence n'avait été mise en avant.

L'Annexe 1 définit la lyophilisation comme « un processus de séchage physico-chimique conçu pour éliminer les solvants, par voie de sublimation, à partir de systèmes aqueux et non aqueux, principalement pour obtenir un produit ou un matériau stable. En éliminant l'eau, elle permet d'optimiser la conservation des produits pharmaceutiques instables sous forme liquide et de réduire le risque de contamination microbiologique et d'améliorer le stockage.

Dans les procédés de production aseptique, elle est considérée comme « une extension du traitement aseptique du produit stérilisé » mais également comme « une étape critique du processus » (27). Sa mise en œuvre doit garantir le maintien de la stérilité du produit et éviter toute survenue de contamination microbiologie ou particulière. Pour ce faire, un certain nombre de contrôles en place doivent être documentés dans la CCS. La stérilisation des lyophilisateurs, la fréquence de stérilisation, les filtres, l'intégrité des systèmes de lyophilisation, la conception du chargement sont autant de points discutés dans la révision.

IV Renforcement des exigences sur le zoning et l'environnement

Les exigences relatives au zoning et à l'environnement des salles blanches retrouvent une place logique dans la révision de l'Annexe 1, comparé à la version 2008. Trois chapitres y font références :

- **Locaux :** le chapitre a considérablement été étoffé avec des exigences plus spécifiques en matière de conception et d'exploitation des salles blanches, *l'ajout des technologies barrières (ce point a été développé dans le point III.1)*, la qualification des salles blanches et la désinfection ;

- **Production et technologies spécifiques** : ce chapitre est intéressant car il donne des exemples, plus détaillé que pour la version 2008, d'opération à réaliser dans les différentes classes de salles blanches, en fonction du procédé aseptique (stérilisation terminale ou traitement aseptique) ;
- **Surveillance des procédés et de l'environnement viable et non-viable** : nouveau chapitre, il introduit le programme de surveillance de l'environnement relatif aux contaminations particulières, microbiologiques et développe les exigences associées.

IV.1 Zoning, sas, transfert

Les salles blanches telles qu'elles sont décrites dans la révision de l'Annexe 1 tendent à montrer que la qualité, le contrôle de la contamination et son maintien passent en premier lieu par leur conception (agencement, exploitation, matériaux...) et leur qualification.

IV.1.a Zoning

Les quatre classes de salles blanches sont redéfinies comme suit (27) :

Classes	Caractéristiques / Exigences
A	→ Zone critique pour les opérations à haut risque : ligne de traitement aseptique, zone de remplissage, bol à bouchons, ampoules et flacons ouverts → Zone pour la réalisation de connexions aseptiques → Obtention par un poste à flux d'air unidirectionnel, des RABS ou des isolateurs → Démonstration et qualification du maintien du flux d'air unidirectionnel sur l'ensemble de la zone de classe A obligatoire → Réduction au minimum de l'intervention directe des opérateurs dans la zone de classe A par la conception des locaux, des équipements, des processus et des procédures
B	→ Environnement de fond de la zone de classe A pour la préparation et le remplissage aseptique, sauf pour les isolateurs (classe D pour les systèmes fermés) → Dans le cas de la présence de trous de transfert vers des salles blanches adjacentes de niveau inférieur : obligation de démontrer que l'air ne pénètre pas des salles de niveau inférieur vers la salle de classe B (étude de visualisation du flux d'air) → Surveillance continue des différences de pression
C et D	→ Réalisation des étapes moins critiques de la fabrication des produits stériles remplis de manière aseptique → Peuvent être utilisés pour la préparation/remplissage de produits stérilisés dans leur contenant terminal - exemple : préparation des solutions et des composants pour le remplissage ultérieur en classe C

Tableau XII : Définition des quatre classes de salle blanche

Pour éviter le passage de contamination d'une zone à une autre et protéger les zones critiques, les salles sont alimentées en air filtré (provenant de la CTA) qui doit permet de maintenir un différentiel de pression positif de dix pascals au minimum entre une classe de propreté inférieure vers une classe de propreté supérieure. La révision de l'Annexe 1 stipule que l'ensemble des différentiels de pression identifié comme point critique doivent être surveillés, enregistrés en continu et doivent venir documenter la CCS, tout comme les délais d'alarmes en cas d'excursion.

Autre point important de cette révision : la présence d'un accès visuel (fenêtre, caméra) aux zones de classe A et B ainsi qu'à toutes les activités qui s'y déroulent est obligatoire, pour permettre leur observation et leur surveillance. Les industriels devront prendre en compte cette nouvelle exigence pour la conception de nouvelle ZAC mais surtout pour le revamping des zones. Ce qui impliquera nécessairement des investissements financiers importants.

Aussi, le concept de contrôle de la qualité par la conception est illustré, dans l'Annexe 1, par la nécessité de réaliser tous les processus non essentiels en dehors des zones propres.

En outre, d'autres zones sont mentionnées : les zones contrôlées (en température et humidité) mais non classées. Ces zones présentent un risque dans la mesure où le passage de matériaux et équipements est possible directement depuis ces zones vers une zone de classe C. Dans ce cas, l'Annexe 1 stipule que le passage de matériel doit être fondé sur les principes de la gestion des risques. Pour ce faire, les niveaux de nettoyage, de désinfection et de contrôle des matériaux doivent être proportionnels au niveau de risque évalué.

IV.1.b Sas

Un sas est une barrière physique qui permet de séparer deux zones de niveau de propreté différent afin de réduire au minimum le risque de contamination.

Les exigences décrites dans ce nouveau projet, bien qu'elles soient drastiquement renforcées par rapport à la version de 2008, ne sont pas dans l'ensemble, de réelles nouvelles exigences mais la formalisation des pratiques déjà communément appliquées dans les laboratoires pharmaceutiques (sas personnel et sas matériel séparés, entrée différente de la sortie, interlockage des portes, temporisation pour la filtration de l'air, définition de l'état « au repos » du sas...). De plus, nous pouvons remarquer que rien n'est rendu obligatoire par l'utilisation du conditionnel dans la description des exigences, qui s'apparentent plus à des souhaits ou des conseils. Cela laisse l'opportunité aux industrielles qui ne les auraient pas déjà mis en place, sur la base d'analyse de risque en ligne avec la CCS, de s'adapter en fonction de leur infrastructure.

Aussi, ce que nous pouvons noter, c'est que l'Annexe 1 donne des directives précises quant à la conception et la gestion des deux types de sas: le sas personnel et le sas matériel.

Les points les plus critiques, par l'impact majeur que cela aura en routine, concernent le sas matériel, avec :

- l'établissement d'une liste d'équipements et de matériels approuvés lors de la validation du processus de transfert. Seuls les éléments validés dans cette liste peuvent entrer en classe A et aussi en classe B ;

- l'établissement d'un programme spécifique de désinfection et de surveillance du sas approuvé par l'assurance de la qualité ;
- la mise en place d'un nettoyage et d'une désinfection pour l'introduction du matériel et d'équipement de zones non classées vers les zones classées selon le niveau de risque spécifié dans la CCS.

IV.1.c Transfert

Le transfert de matériel et d'équipement au sein ou en dehors d'une salle blanche ou d'une zone critique est considéré dans la nouvelle Annexe 1 comme « l'une des plus grandes sources de contamination potentielle ». En effet, les matériaux et équipement peuvent être une source de contamination particulaire et microbienne importante : relargage de particule, zone de rétention, développement de biofilm , etc.

Le transfert doit obligatoirement se faire de façon unidirectionnelle avec une évaluation de toutes les zones critiques. Dans la mesure du possible, le matériel doit être stérilisé.

Dans le cas de transfert de matériaux et d'équipement dans des systèmes types isolateurs ou RABS, des systèmes de transfert rapide ou des isolateurs de transfert devraient être envisagés.

IV.2 Classification, qualification et monitoring: analyse de risque, surveillance continue et investigations relatives aux risques de contaminations par des particules viables et non-viables

Un des changements majeurs qui intervient dans la version 12 de l'Annexe 1 concerne l'environnement des salles blanches. Dans cette nouvelle mouture, il y a une distinction claire qui est faite entre classification, qualification des salles blanches/dispositifs à atmosphère contrôlée et la surveillance, qui occupe désormais un nouveau chapitre. Le maintien de l'environnement à des niveaux de contamination réglementairement autorisés revêt une importance capitale pour atteindre le niveau de qualité exigé pour les produits stériles. Toutes défaillances environnementales maximisent le risque de contamination particulaire et microbiologique du produit et réduisent le niveau de sécurité pour le patient. Ici, les exigences s'appliquent, à tous les environnements aseptiques : salles blanches, RABS et isolateurs.

IV.2.a Classification et qualification des salles blanches et des dispositifs à atmosphère contrôlée

Dans la version 2008, il n'était pas question de qualification mais uniquement de classification des salles et des dispositifs à atmosphère contrôlée. La nouvelle version stipule clairement que la qualification doit répondre aux exigences de l'Annexe 15 dédiée à la qualification des équipements et la validation des procédés (une liste des contrôles est par ailleurs établie prenant en considération la conception et l'exploitation des salles blanches et des équipements d'obtention d'air pur). Processus global d'évaluation, elle considère la classification des salles blanches et des équipements permettant l'obtention d'un air pur comme une partie de la qualification.

Pour la classification, la référence reste la norme ISO 14 644, mais un changement majeur intervient par rapport à la version précédente. Il concerne le monitoring des particules de taille supérieure ou égale à 5 microns en classe A « au repos » et « en activité » ainsi qu'en classe B au repos, qui est rendue à présent «non applicable » comme définis dans le tableau XIII (27); les exigences des particules de tailles supérieure ou égale à 5 microns restent inchangées.

Grade	Maximum limits for particulates $\geq 0.5 \mu\text{m}/\text{m}^3$		Maximum limits for particulates $\geq 5 \mu\text{m}/\text{m}^3$	
	at rest	in operation	at rest	in operation
A	3 520	3 520	Not applicable	Not applicable
B	3 520	352 000	Not applicable	2 900
C	352 000	3 520 000	2 900	29 000
D	3 520 000	Not defined ^(a)	29 000	Not defined ^(a)

Tableau XIII : Concentration maximale autorisée de particules en suspension dans l'air pendant la classification

Les limites non définies par l'Annexe, pour la classe D, devront faire l'objet d'une analyse de risque basée sur des données historiques d'exploitation des salles blanches, permettant leur caractérisation.

Autre élément qui interpelle : l'introduction d'une nouvelle taille de particule de 1 micronmètre pour la classification, à suivre « au repos » et « en activité ». Pour le moment cela reste une suggestion, mais qui risque de compliquer la gestion des salles blanches en routine.

Deux nouveaux tableaux font également leur apparition (illustrés dans le tableau XIV) (27) :

- un tableau (*tableau a*) qui présente les contrôles microbiologiques de l'environnement comme partie intégrante de la qualification, avec les limites maximales de contamination microbienne à ne pas dépasser en qualification, « au repos » et « en activité », en fonction des classes de salles blanches. Aucune croissance n'est tolérée en classe A ; comme stipulé dans l'Annexe, le nombre d'échantillons, les points critiques et leurs emplacements pourront être établis selon la norme ISO 14644 et selon une évaluation des risques à partir de la connaissance des processus et des procédés de production. Pour les traitements aseptiques, l'inclusion de toutes les zones de traitements critiques (point de remplissage, bol à bouchon est obligatoire) ;
- un tableau (*tableau b*) qui définit les essais minimums à effectuer lors de la requalification périodique qui doit avoir lieu tous les 6 mois pour les classes A et B et tous les 12 mois pour les classes C et D ; les tests de vélocité pour les zones B à D doivent être déterminés selon les principes QRM et documentés dans le CCS ; l'Annexe 1 précise les conditions dans lesquelles doivent intervenir les requalifications, intégrées dans un processus de maîtrise des changements:

- après tout travail de rectification d'un équipement ou une installation non conforme ;
- après des modifications apportées à l'équipement, à l'installation (ajout d'un équipement par exemple) ou au processus ;
- après des travaux de maintenance qui affectent le fonctionnement de la salle.

Tableau a : Limite de contamination microbienne lors de la qualification

Grade	Air sample cfu/m ³	Settle plates (diameter 90 mm) cfu/4 hours ^(a)	Contact plates (diameter 55 mm) cfu/plate
A ^(b)	No growth ^(b)		
B	10	5	5
C	100	50	25
D	200	100	50

Tableau b : Limite de contamination microbienne lors de la qualification

Grade	Determination of the concentration of airborne viable and non-viable particles	Integrity Test of Terminal Filters	Airflow volume measurement	Verification of air pressure difference between rooms	Air Velocity test
A	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
B	Yes	Yes	Yes	Yes	*
C	Yes	Yes	Yes	Yes	*
D	Yes	Yes	Yes	Yes	*

Tableau XIV : Résumé des exigences microbiologiques pour la qualification et des essais pour la requalification

Le flux d'air est un élément fondamental d'une salle blanche ou d'un dispositif de zone à atmosphère contrôlée (RABS/isolateur), car sa vitesse conditionne son orientation et par conséquent caractérise le type de flux (unidirectionnel ou multidirectionnel). Un système à flux d'air unidirectionnel doit apporter une protection efficace de la zone qu'il couvre contre toute contamination extérieure. De ce fait, pour une parfaite maîtrise du flux et garantir sa fonction protectrice, l'Annexe 1 précise une plage de vitesse de référence comprise entre 0,36 et 0,54 m/s. Si cela est correctement justifié dans la CCS, les laboratoires pourront sortir de ces plages de vitesses. Les mesures de vitesse doivent s'accompagner d'études de visualisation des flux d'air ou « test de fumée » pour s'assurer de leur unidirectionnalité, mais ils doivent avoir lieu quand la zone est « au repos » et « en activité ».

IV.2.b Monitoring environnemental des particules viables et non-viables

La qualification et la classification des salles blanches et des équipements d'obtention d'un air pur sont une chose, mais il faut pouvoir maintenir le niveau de propreté inhérent aux différentes classes lors de leur utilisation en routine. Aussi, l'Annexe 1 a considérablement développé les exigences relatives à la surveillance des différentes installations : salles blanches avec système de flux unidirectionnel/multidirectionnel, RABS ou isolateurs avec la formalisation d'un programme de surveillance de l'environnement et des procédés, compris dans le CCS du site.

Celui-ci comprend (27):

- la surveillance de l'environnement relative aux particules non-viables (particules inertes) ;
- la surveillance de l'environnement et du personnel relative aux particules viables (microorganismes) ;

- la simulation de processus aseptique (que pour les produits fabriqués de manière aseptique). *Ce point sera traité dans le chapitre V.*

Les éléments du programme de surveillance ne peuvent pas être considérés individuellement pour justifier de l'asepsie d'un environnement ou d'un procédé mais ils doivent absolument être corrélés les uns aux autres pour apporter la preuve de la robustesse du système dans sa globalité. La nouvelle exigence de l'Annexe 1 utilise donc une combinaison de méthodes de surveillance microbienne ponctuelle (plaques de sédimentation échantillonnage de surface..) et de comptage particulaire pour veiller à ce que les activités dans les zones (notamment manuelles) n'entraînent pas des risques de contaminations plus importants.

La surveillance de l'environnement est basée sur l'analyse des tendances des données, sur les connaissances (des processus, des procédés, des produits) et tout élément considéré comme critique au maintien du niveau de propreté des différentes zones, conformément à la CSS. L'analyse des tendances permet de définir des niveaux d'alerte et des niveaux d'action pour toutes excursions ou évènements aberrants détectés. Cette démarche doit être explicitée dans des procédures écrites. Pour les zones de classe A où le maintien du traitement aseptique durant les opérations critiques de remplissage doit être démontré, la surveillance doit se faire de façon accrue et en continu. Tandis que pour les classes C et D, elle peut être basée sur les données de qualification ainsi que les données historiques.

L'Annexe 1 a son lot de particularité, puisque pour la surveillance de l'environnement pour les particules non-viables, les tailles de particules supérieures ou égales à 5 µm ont été maintenues dans les limites recommandées, comme dans la version 2008 alors qu'elles ont été supprimées pour la qualification des salles conformément à la norme ISO 14644. Les limites de contamination tolérées sont explicitées dans le tableau XV (27).

Grade	Maximum limits for particulates ≥ 0.5 µm/m ³		Maximum limits for particulates ≥ 5 µm/m ³	
	at rest	in operation	at rest	in operation
A	3 520	3 520	29	29
B	3 520	352 000	29	2 900
C	352 000	3 520 000	2 900	29 000
D	3 520 000	Not defined ^(a)	29 000	Not defined ^(a)

Tableau XV : Limites de concentration de particules pour la surveillance des contaminations non-viables

Concernant la fréquence des échantillonnages individuels pour la surveillance de l'environnement en classe A et B avant et après l'exposition à un risque, celle-ci est déterminée par une évaluation des risques et de manière que l'on puisse corréler les résultats avec la surveillance continue. La fréquence d'échantillonnage pour la classe B peut être moindre.

Associée à la surveillance de l'environnement des particules inertes, l'Annexe 1, en accord avec l'ISO 14644, a ajouté un point sur la surveillance microbiologique de l'environnement pour l'évaluation des salles blanches, RABS et isolateurs. Celle-ci doit être effectuée au moyen de méthodes d'échantillonnages justifiées dans la CCS du site (décrites dans le chapitre XV). Ces méthodes sont à mettre en œuvre pour toute opération aseptique effectuée dans une zone A et B, sans dépasser les limites d'action définies.

Le personnel évoluant dans l'environnement aseptique doit également faire l'objet d'un prélèvement périodique de manière à remonter à la source de contamination s'il y en a une et d'évaluer leur comportement aseptique.

Toutes ces méthodes ne doivent pas, en elle-même, être source de contamination et ne doivent pas avoir d'impact sur le processus, c'est pour cela qu'une attention particulière est donnée à ce sujet dans l'Annexe 1. Ceci suggère donc que les contrôles microbiologiques doivent prendre en compte, dans la stratégie de monitoring, la conception des salles blanches, des RABS et des isolateurs. En outre, tout contrôle microbiologique, même pertinent, qui engendrerait un risque pour le produit est à proscrire. Cette surveillance doit se produire « au repos » et « en activité » et si possible à l'aide de système de surveillance rapide et automatisé validé dans la mesure où la démonstration de leur équivalence ou supériorité avec des méthodes traditionnelles a été établie.

De plus, la version 12 de l'Annexe 1 précise que tout microorganisme détecté dans des zones de classe A ou B par l'intermédiaire des échantillons doit être identifié, cela reste une recommandation pour classe C et D.

Grade	Air sample cfu/m³	Settle plates (diam. 90 mm) cfu/4 hours^(a)	Contact plates (diam. 55mm), cfu/ plate^(c)	Glove print, Including 5 fingers on both hands cfu/ glove
A	No growth^(b)			
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

Tableau XVI : Limites d'action maximales pour les contaminations par des particules viables (27)

Au travers de l'Annexe 1, nous pouvons noter qu'une attention particulière est donnée à la surveillance de l'environnement et notamment de l'environnement en classe A où la maîtrise des risques de contamination passe par le monitoring environnemental de l'air mais aussi par le contrôle des surfaces et du personnel. Cette maîtrise doit répondre à une stratégie parfaitement élaborée et justifiée au travers de la CCS.

L'objectif est de mettre en place un système qui permette d'analyser quotidiennement, de façon hebdomadaire, semestriel, annuel les processus, afin d'avoir la meilleure compréhension possible des activités, des dérives et de leur récurrence. Cela permet de mieux anticiper afin de s'améliorer et maintenir l'équilibre fragile de la maîtrise de la contamination.

Mais la surveillance et les tests ne doivent pas venir en substitution d'un système d'assurance de la stérilité robuste.

V Assurance de la stérilité

L'assurance de la stérilité consiste à prévoir et anticiper sur les risques de dérives d'un processus dans sa globalité et toujours repousser les contaminations « vivante » ; être prédictible pour assurer la qualité en production. L'objectif est de maintenir la vigilance pour conserver l'équilibre aseptique et cela passe par la maîtrise de la contamination. Chaque activité de production en relation avec un médicament stérile nécessite d'avoir anticipé les actions à réaliser. Cela répond au principe selon lequel seul : « la bonne personne au bon endroit avec les bonnes matières et article de conditionnement, les bons équipements, dans le bon environnement selon le bon procédé et avec la bonne documentation » permet d'atteindre le niveau de qualité exigé pour le produit.

V.1 Équipement

Il n'y a pas d'assurance de la stérilité sans équipements ou installations correctement qualifiés, processus qui permettent d'assurer la fiabilité, la robuste et la reproductibilité des opérations de production.

Logiquement, les exigences de la version antérieure restent globalement identiques dans le nouveau projet d'annexe, cette fois-ci supportées par l'adjonction de la CCS et du PQS comme outil de compréhension et de maîtrise des processus.

Des précisions supplémentaires sont apportées sur :

- la conception des équipements, des installations et des services avec la nécessité d'avoir une description détaillée (inclus les plans) lors de la qualification mais surtout tenue à jour pour avoir une image des modifications subies par l'équipement ;
- la surveillance des performances des équipements avec la caractérisation dès le développement, la qualification ne servant qu'à les confirmer et l'exploitation à établir des tendances ;
- l'entretien, la réparation et le nettoyage ;
- la stérilisation des pièces en contact direct avec le produit ;
- les maintenances non planifiées avec l'évaluation d'impact associée.

La réelle nouveauté concerne la qualification des compteurs particuliers qui n'était pas mentionné dans la version 2008, où de réelles attentes concernant leur conception sont décrites : longueur du tube, rayon de courbure, présence d'une tête d'échantillonnage isocinétique.

V.2 Désinfection

L'Annexe 1 apporte quelques nouveautés concernant la désinfection et le nettoyage, qui dans le processus d'assurance de la stérilité sont un élément capital, mais qui peut être source de complication pour les industriels notamment dans sa mise en application en routine. Le texte apporte une distinction claire entre nettoyage et désinfection.

Mais la plus grosse nouveauté réside dans la validation des désinfectants utilisés. Aussi il est question de démontrer l'efficacité des désinfectants spécifiquement pour l'usage pour lequel ils seront employés en routine (surface, méthode, durée, produit...), un véritable challenge pour les laboratoires pharmaceutiques.

Les exigences sur les désinfectants qui sont fabriqués directement par le laboratoire pharmaceutique sont de plus en plus strictes avec la validation des périodes de péremption en cours d'utilisation et le contrôle de la charge microbienne. Concernant les désinfectants « prêt à l'emploi » un certificat d'analyse fourni pour un fournisseur certifié suffit pour assurer de sa conformité. Il serait donc plus judicieux pour les industriels d'avoir recours à cette solution, même si la validation reste de mise.

Le dernier point à considérer, mis en avant dans cette nouvelle version, est l'utilisation d'un agent sporicide dans le panel des produits désinfectant à utiliser périodiquement et en alternance avec un autre produit.

V.3 Utilités

Les utilités sont une partie essentielle de l'assurance de la stérilité pour les industries pharmaceutiques car elles ont un impact considérable sur tous les éléments qui contribuent à l'obtention de la stérilité : le produit, les équipements, les installations, l'environnement, les processus. Il est donc important d'y consacrer une attention certaine car toutes défaillances des utilités rendent difficile la mise en œuvre et le bon fonctionnement du procédé de production aseptique dans son ensemble. Les utilités font partie intégrante du système qualité d'une entreprise et doivent nécessairement faire l'objet d'une maîtrise de la contamination. Et pourtant la version précédente de l'Annexe 1 n'y faisait référence qu'à deux reprises, pour l'eau et air comprimé et de façon désordonnée. Aussi le groupe IWG marque sa volonté de renforcer les exigences, de les améliorer et de les centraliser sous les traits d'un chapitre dédié exclusivement à ce sujet.

Quatre catégories d'utilités sont ainsi considérées dans le nouveau projet d'annexe :

- systèmes d'eau ;
- vapeur utilisée comme agent direct de stérilisation ;
- systèmes d'air comprimé et de vide ;
- systèmes de chauffage et de refroidissement (nouvelle utilité considérée).

Au sein d'un laboratoire pharmaceutique, toutes les utilités n'ont pas le même impact sur le processus, par conséquent n'ont pas le même niveau de criticité. L'Annexe 1 stipule la nécessité de procéder à une évaluation des risques documentée dans la CCS afin de mesurer cet impact et de déterminer les contrôles appropriés à chaque utilité en fonction du risque mesuré. Ceci souligne l'importance de ces utilités. L'accent est donné également à leur surveillance et leur maintenance, primordiale dans le processus de gestion des risques.

Dans une démarche PQS et QRM assumée, la révision de l'Annexe 1 met en avant les utilités considérées à haut risque comme étant:

- celles directement en contact avec le produit ;

- les matériaux de contact qui feront finalement partie du produit ;
- les surfaces qui vont entrer en contact avec les produits ;
- de façon générale, toutes celles qui impacteront directement le produit.

Si l'on se focalise sur quelques exigences, nous retiendrons les suivantes :

- l'utilisation d'autres méthodes d'obtention d'EPPI que la distillation : combinaison possible de l'osmose inverse à la nanofiltration, l'ultrafiltration ou l'électrodésionisation ;
- maintien de l'eau dans un état turbulent peut éviter la formation des biofilms ;
- l'utilisation de la méthode COT (Carbone Organique Total) et de la conductivité pour la surveillance continue des performances des systèmes d'eau ;
- la purification de l'eau alimentant les générateurs de vapeur pour la stérilisation ;
- la filtration des gaz utilisés dans les procédés aseptiques (air comprimé) à l'aide d'un filtre stérilisant 0,22 micron ;
- nettoyage et désinfection périodique des systèmes de refroidissement et de chauffage selon la CCS.

V.4 Procédé de stérilisation

Comme dans la version précédente, l'Annexe 1 redéveloppe les procédés de stérilisation utilisable dans les processus de production aseptique :

- la stérilisation par la chaleur avec une distinction entre chaleur sèche et humide ;
- la stérilisation par rayonnement ;
- la stérilisation à l'oxyde d'éthylène ;
- la stérilisation par filtration des produits non stérilisable dans leur récipient final.

Il est clair que ce n'est pas une nouveauté et que les exigences définies dans la version de 2008 sont reprises sans trop de changement. Le message de fond reste identique.

V.4.a La stérilisation

Nous pouvons cependant remarquer que les exigences générales sur la stérilisation sont renforcées comme suit:

- Préférence pour la stérilisation terminale comme plus grande assurance de la stérilité ;
- Utilisation de méthode de réduction de la charge microbienne quand la stérilisation terminale n'est pas possible avec une association de traitement thermique et de processus aseptique ;
- Démonstration de la répétabilité et de la fiabilité du processus de stérilisation au travers de la sélection, la conception, l'emplacement de l'équipement ;
- Validation de l'adéquation entre produit et équipement ;
- Détection de cycle de stérilisation non conforme au moyen de mécanisme (les mécanismes ne sont pas précisés) ;
- Qualification des fournisseurs des indicateurs biologiques ;
- Identification unique de chaque cycle de stérilisation ;
- Protection, condition et délais de stockage des produits, matériaux ou équipements ;

- Transfert des matériaux, composants, équipements en classe A après stérilisation par des méthodes appropriées, accompagné d'une désinfection de l'emballage extérieur scellé ;
- Confirmation de l'intégrité de la barrière protectrice pour chacun des articles stériles avant utilisation ;

Les généralités concernant la stérilisation par la chaleur, les exigences relatives à la stérilisation par l'oxyde d'éthylène ou par rayonnement n'ont que peu ou pas subi de modification.

Concernant la stérilisation à la chaleur humide, deux agents stérilisants sont énoncés : la vapeur ou l'eau surchauffée. Il est précisé les paramètres critiques à mettre en œuvre lors de la validation pour prouver l'efficacité du processus, la réalisation d'un test d'intégrité hebdomadaire sur le système de stérilisation lorsque la phase de vide fait partie du cycle ou encore la vérification visuelle de l'assèchement de la charge à la fin du cycle dans le cadre de l'acceptation de processus de stérilisation.

Les exigences relatives à la chaleur sèche ont été renforcées autour de la compréhension des paramètres critiques du processus pendant la validation et la qualification afin d'avoir un processus en routine le plus fiable et robuste possible.

V.4.b PUPSIT - Pre-Use Post Sterilization Integrity Test

Pour finir, le point le plus sensible et qui déchaîne le plus les passions depuis la publication de la révision de l'Annexe 1, concerne la stérilisation par la filtration des produits non stérilisables dans leur contenant final et le test d'intégrité avant utilisation et après stérilisation (plus communément appelés " PUPSIT " pour « Pre-Use Post Sterilization Integrity Test) des filtres de qualité stérilisante.

Il est évident que l'assurance de l'intégrité des filtres utilisés dans ce type de procédé est d'une importance fondamentale. Mais sa mise en place, pourtant rendue obligatoire dans le nouveau projet, préoccupe les industriels qui n'y sont pas tous favorables (bien que déjà introduit dans la version 2008).

Il s'agit d'un test de l'intégrité du filtre et de l'ensemble de stérilisation (y compris le boîtier du filtre, la structure de support et la connexion) après que cet ensemble ait été installé et stérilisé, et avant qu'il ne soit utilisé pour filtrer le produit (44).

Ce test a été mis en place car des inquiétudes ont été émises quant à sa détérioration possible ou apparition de défauts entre sa fabrication chez le fournisseur et son utilisation dans le procédé de fabrication, qui altérerait la qualité de la filtration et engendrerait des risques de contaminations microbiologiques. Cela suggère l'insuffisance des contrôles effectués sur les filtres entre les deux parties prenantes.

Le problème réside dans le fait que les défauts du filtre pourraient être bloqués ou obstrués par des contaminants ou des composants du fluide pendant le processus de filtration et ne pas être découverts lors du test d'intégrité après utilisation. Ce phénomène est parfois appelé "masquage des défauts du filtre" (44), ce qui impacterait directement la stérilité du produit. Le

risque devant être contrôlé, le PUPSIT permettrait de détecter de tels défauts avant l'utilisation du filtre et donc d'éliminer ce risque (44).

Le problème est que le risque de contamination/détérioration du produit associé à la réalisation du PUPSIT peut largement dépasser le risque de contamination du produit résultant de l'effet de masquage. Le PUPSIT peut conduire à un risque pour le maintien de la stérilité du produit filtré. C'est pour cela qu'il est tant controversé sachant que la probabilité d'avoir un défaut du filtre à la base reste minime et que le produit à filtrer doit avoir la capacité de boucher le filtre (44).

Nous observons à ce sujet une divergence d'opinions entre les instances réglementaires et les industriels où un consensus reste difficile à trouver. Cependant l'Annexe 1 laisse la porte ouverte à l'utilisation d'approches alternatives pour les processus qui présentent des contraintes trop importantes, basés sur la gestion des risques liés à la qualité de la filtration stérile. Aussi l'IWG reconnaît que sa mise en application n'est pas toujours possible et que la finalité reste de garantir l'assurance de la stérilité par l'établissement d'une stratégie de contrôle de la contamination globale sur tout le processus de filtration.

V.5 Validation des processus aseptiques: nouvelles exigences pour les APS

Nous l'avons abordé dans la première partie de cette thèse, la simulation des procédés aseptiques (APS), anciennement appelé Media Fill Test a une importance capitale pour la validation des procédés aseptiques. En effet, elle permet de prouver la robustesse et la reproductibilité de l'ensemble des moyens mis en œuvre pour l'assurance de la stérilité, surtout pour les produits ne pouvant pas subir de stérilisation terminale. Il permet de démontrer la maîtrise du procédé aseptique et de son environnement.

Au regard de son importance dans le domaine du traitement aseptique, le IWG a élargi les exigences réglementaires dans le nouveau projet d'Annexe 1, les faisant passer de cinq paragraphes à dix-neuf, étendus sur quatre pages et inclus au nouveau chapitre sur la surveillance des processus et de l'environnement viable et non-viable.

Dans cette nouvelle version, le groupe de travail a choisi d'apporter plus de détails quant à la manière dont l'essai doit être conduit (étapes critiques, taille de lot, milieux, incubation des unités remplies, identification des microorganismes des unités contaminées...), aux manipulations, actions et interventions à réaliser ainsi qu'aux mesures à prendre en cas d'échec. Il est important de rappeler qu'un échec impacte le produit, le procédé, le processus, le personnel ayant participé à l'APS mais tous les lots fabriqués depuis le dernier APS conforme, mettant en suspens leur statut. C'est donc un point très sensible de cette révision.

Afin de structurer l'exercice de simulation pour les fabricants, il est indiqué que celui-ci doit à présent répondre à un plan précis devant comprendre les éléments suivants (27):

- l'identification et évaluation des pires conditions ;
- la détermination des tailles représentatives des combinaisons contenant/système de fermeture pour la validation ;
- le volume rempli des contenants ;

- les durées de conservation maximales autorisées pour le produit stérile et les composants stériles associés ;
- la méthode de détection des contaminations microbiennes ;
- le milieu nutritif sélectionné ;
- l'exigence de substitution de tout gaz inerte utilisé dans la fabrication aseptique de routine ;
- la durée de la simulation (qui doit être suffisante) ;
- les changements d'équipe et de condition(jour/nuit) ;
- les interruptions normales de fabrication ;
- la surveillance environnementale mise en œuvre pendant toute la durée de l'APS ;
- la simulation des fabrications en configuration « campagne » avec la prise en compte des risques associés à la durée (le risque doit être nul) et à la fin de campagne. Le recours à ce type d'APS doit être justifié dans la CCS.

Selon l'Annexe 1, la simulation doit être à l'image d'une production de routine, couvrir le processus dans son entier mais sans impacter défavorablement la production. Les simulations d'étapes prises individuellement doivent être évitées ou expressément justifiées. Le nombre d'unités à remplir doit être déterminé selon une analyse de risque et formalisé dans le PQS. En outre, la nouvelle annexe conserve le nombre minimum d'unités de 5000 et 10 000, en fonction de la taille initiale du lot.

Les nouvelles exigences soulignent que l'objectif d'un APS est d'atteindre le « zéro croissance ». Ainsi, toute unité contaminée doit déclencher un processus d'investigation sur les causes profondes de sa survenue, une évaluation des risques de rupture de la stérilité pour tous les lots déjà produits, des actions correctives et une revalidation. Cette étape est primordiale car seule une revalidation réussie peut relancer la production.

V.6 Test de stérilité

Il est difficile de parler d'assurance de la stérilité sans parler des tests de stérilité sur le produit fini. Pour autant, l'Annexe 1 des GMP n'y consacrait qu'une ligne dans son chapitre Control Qualité. Il semblait donc intéressant d'élargir la discussion à ce sujet et c'est le parti pris par l'IWG lors du projet de révision de l'Annexe.

Le critère absolu lors de la production de produit stérile est l'obtention de la stérilité, mais il est évident que le plus important reste son maintien tout au long de son cycle de vie. Au vu de la nouvelle orientation prise par l'Annexe 1 avec le PQS et le CCS, il était évident que la version 12, insiste de nouveau sur le fait que l'essai de stérilité est un maillon de la chaîne qui conduit à l'assurance de la stérilité et non l'assurance de la stérilité du produit en lui-même. En effet, cet essai doit être globalisé et n'a de sens que si un ensemble de mesure est en place et conforme tels que : les paramètres de conception du produit, le respect des procédures, la qualification des équipements et des installations, le contrôle et le maintien des classes environnementales, la stérilisation ou encore les APS, conduisant conjointement à l'assurance de la stérilité, la certification des lots et la sécurisation du produit.

L'Annexe 1 précise les conditions de réalisation des essais de stérilité pour les différents types de production aseptique avec comme maître mot de considérer les conditions les plus défavorables et les plus à risque de contamination en matière d'échantillonnage. Ceci dans le but de la rendre le plus représentatif possible.

V.7 Inspection visuelle à 100 %: nouvelles exigences

L'inspection visuelle est la dernière étape du processus de fabrication et de conditionnement d'un produit stérile et plus spécifiquement de préparations à usage parentéral (issues d'un procédé de stérilisation terminale ou un procédé de préparation aseptique) auquel doit satisfaire le produit avant sa libération. Les particules ne sont pas les bienvenues dans les produits stériles, surtout les visibles, et ce, quelle que soit leur origine intrinsèque ou extrinsèque. L'objectif est de procéder à un contrôle visuel de toutes les unités fabriquées afin de détecter toutes contaminations visibles ou défauts sur le récipient.

La référence à cette inspection était dérisoire dans la version 2008 (cinq lignes) au regard de son importance dans le procédé de production et laissait une part trop importante à l'interprétation.

Le nouveau projet d'Annexe 1 vient rectifier cela avec quatre paragraphes qui apportent une structure ainsi qu'un cadre à cette activité. Elle détaille et formalise les exigences déjà appliquées depuis des années par les industriels concernant :

- la constitution d'une « banque » de défaut servant de référence pour la détection des unités non conformes lors de l'inspection visuelle ;
- la criticité et la classification des défauts déterminées lors de la qualification, basée sur des connaissances historiques et sur les risques (impact potentiel du défaut sur le patient ou la voie d'administration) ;
- la formation et la qualification du personnel qui doit être réalisé dans les conditions « worst case » (condition d'inspection, durée, tailles de défauts...), une fois par an ;
- le recours aux méthodes d'inspection automatisée possible après validation du processus où la démonstration des performances méthodes par rapport à la méthode manuelle doit être établie (équivalence ou supériorité) ;
- le suivi statistique des taux de rejet, l'analyse des tendances et l'évaluation d'impact sur le marché. Aussi dans l'Annexe 1, il est convenu qu'un taux de rejet anormalement haut par rapport aux tendances habituelles doit conduire à la reconsidération du statut de celui-ci : rejet partiel ou total du lot.

VI Renforcement de la formation du personnel

Bien qu'il ne fasse pas partie des nouveaux chapitres ayant intégré la nouvelle version de l'Annexe 1, les exigences concernant le personnel ont été renforcées et surtout formalisée, car la plupart des exigences citées étaient déjà implicitement appliquées dans les entreprises.

N'oublions pas que les interventions humaines, comme évoqué à plusieurs reprises dans cette thèse, représentent le plus important vecteur de contamination dans un secteur de production

aseptique. En outre, il représente aussi le cœur de la ZAC et un maillon indispensable au bon déroulement d'un processus aseptique.

La production de produit stérile demande un comportement rigoureux extrêmement assidu. La place à l'approximation n'est pas envisageable. Cela signifie que même avec l'expérience, le travail en milieu aseptique ne laisse pas la place à la créativité. Les industriels doivent donc concentrer leur effort sur la formation initiale et continue de tout le personnel (quel que soit son rôle dans la ZAC y compris la maintenance, les prestataires de nettoyage et de désinfection). En effet, l'objectif est de limiter l'impact sur le processus aseptique en renforçant les connaissances et l'expertise non seulement sur les opérations de productions aseptiques mais aussi (et surtout) renforcer leur connaissance sur tous les risques qui peuvent impacter le produit.

Le programme de formation est décrit dans l'Annexe 1 et doit comprendre *a minima*(27) :

- les éléments de base de la microbiologie ;
- l'hygiène ;
- les pratiques en salles blanches ;
- le contrôle de la contamination ;
- les techniques aseptiques ;
- la protection des produits stériles ;
- la sécurité et les conséquences pour le patient d'un produit non stérile ;

Selon l'Annexe 1, l'efficacité et l'efficience de la formation du personnel résident dans l'adaptation du niveau de formation à la criticité de la fonction ainsi qu'aux processus spécifiques sur lequel le personnel travaille.

La formation doit être basée sur des procédures internes solides et robustes, en adéquation avec la réglementation en vigueur, car elle contribue à la performance du personnel et au maintien d'une production au haut niveau de qualité.

L'environnement des salles blanches est un milieu extrêmement sensible c'est pourquoi l'Annexe 1 précise que : « le personnel travaillant dans une salle blanche de classe A / B doit être formé à l'habillage aseptique et aux pratiques aseptiques. La conformité aux procédures d'habillage aseptique doit être évaluée, confirmée et réévaluée périodiquement au moins une fois par an et doit impliquer à la fois une évaluation visuelle et microbiologique ... L'accès non surveillé aux zones de classe A et B...doit être limité au personnel dûment qualifié, formé, qui a réussi l'évaluation de l'habillage et a participé à un test de simulation de processus aseptique (APS) réussi » (27).

Associé à cela, une nouvelle notion fait son apparition avec le terme « disqualification » du personnel à entrer en salle blanche, qui sera basée sur l'évaluation de l'APS (si échec), sur l'analyse des tendances du programme de surveillance du personnel (si défavorable).

L'habillage a également été réévalué pour les salles blanches de classe A et B avec l'obligation de porter des lunettes et d'un masque facial stérile couvrant toute la peau du visage ainsi que des bottes stériles.

Comme tous les autres éléments constitutifs du PQS d'une entreprise, les risques associés aux personnels doivent être identifiés selon la démarche QRM et intégrer la CCS.

À travers cette analyse globale des nouvelles exigences, nous pouvons constater que le travail de collaboration entre l'IWG, les instances réglementaires et les industries pharmaceutiques a permis de répondre aux principaux objectifs du « concept paper » relatifs à la révision de l'Annexe 1 : l'ambiguïté et l'interprétation. Il n'en reste pas moins que leur mise en application n'est pas dénuée de difficulté et d'impact pour les fabricants de produits stériles, ce dont nous allons discuter dans la dernière partie de cette thèse.

PARTIE IV :

IMPACT DE L'ÉVOLUTION DE L'ANNEXE 1 DES BPF SUR LA PRODUCTION DES MÉDICAMENTS STÉRILES : CAS D'UN LABORATOIRE PHARMACEUTIQUE À FAÇON

I État des lieux relatif aux problèmes qualités sur des produits stériles relevés par les instances réglementaires

Dire que la survenue de problèmes qualités, et notamment de problèmes de contaminations des produits stériles, au sein des industries pharmaceutiques, est dérisoire, serait un non-sens. La liste des rappels de lot et des citations réglementaires témoignent de la réalité du problème et permettent de comprendre qu'il est bien présent. Ceci s'explique par la complexité des procédés de production, des processus, de la maîtrise de l'environnement. Les conséquences peuvent être dramatiques et conduire dans le pire des cas à la mort de patient. L'industrie pharmaceutique est au fait des causes et des conséquences de ces contaminations et sait les gérer dans la majorité des cas. Mais à force de répétition, il serait facile de croire que les fabricants de médicaments stériles ne sont pas en mesure d'empêcher ces problèmes de se reproduire.

Face à ce constat, il semblait intéressant de faire un état des lieux des problèmes sanitaires (scandales, rappels de lots...) relatifs aux produits stériles sur les dix dernières années, afin de voir dans quelles mesures les produits stériles sont impactés par rapport au reste de l'arsenal thérapeutique. L'objectif est de mettre en avant la pertinence de la révision de l'Annexe 1 au regard des problématiques qualités rencontrées par les laboratoires pharmaceutiques.

I.1 Problèmes sanitaires récents liés aux produits stériles

La mise sur le marché de lot de médicaments contaminés est la plus grande crainte des laboratoires pharmaceutiques, qui mettent tout en œuvre pour la proscrire. Seulement, le risque zéro n'existe pas et lorsqu'il survient, il peut conduire à de réelles catastrophes sanitaires.

Même si elle n'est pas directement liée au monde industriel, la plus importante crise sanitaire liée à des produits stériles contaminés est survenue en 2012, aux États-Unis.

753 patients (répartis sur vingt États) contractent une méningite fongique après avoir reçu des injections d'acétate de méthylprednisolone (MPA) contaminés, sans conservateurs et fabriqués par le groupe pharmaceutique New England Compounding Center (NECC)(45). La NECC, initialement caractérisée comme pharmacie de préparation, produisait sur une ligne fabrication à grande échelle des lots de MPA, sans autorisation de la FDA, se transformant ainsi en « industrie fantôme ». De nombreuses lacunes dans le processus de production (traitements aseptiques, niveau de propreté des salles blanches, stérilisation, système de contrôle de l'environnement, formation du personnel...) se sont produites, avec notamment l'expédition de médicaments avant que les résultats des tests confirmant leur stérilité ne soient retournés. Il s'est avéré que le produit était contaminé par *Exserohilum* (une moisissure) et des espèces d'*Aspergillus* (46)(47). Plus de 100 patients sont décédés en conséquence de cette contamination.

À la suite de ce scandale, le Congrès a ordonné que la surveillance et la réglementation appliquée à la fabrication des médicaments stériles pour les pharmacies de préparation soient identiques à celles exigée des sociétés pharmaceutiques.

Le MHAR en a fait autant avec l'introduction d'une législation « spéciale » et des normes GMP pour les pharmacies de préparation. Ces fabricants sont à présent soumis à une inspection MHRA, une licence GMP et une surveillance gouvernementale nécessaire au maintien de cette licence GMP. Les BPF de la MHRA exigent ainsi une conformité substantielle à l'Annexe 1 pour cette catégorie de fabricants de produits stériles (48).

Les EU ne sont pas les seuls à avoir subi un scandale sanitaire. Bien qu'il ne soit pas du tout de la même ampleur, le Royaume-Uni a été touché par une épidémie de *Bacillus cereus* en 2014. Celle-ci a causé la mort de trois bébés (par septicémie) ayant reçu un liquide de nutrition parentéral, le Total Parenteral Nutrition (TNP), contaminé par cette bactérie et produit par le laboratoire ITH Pharma. Des enquêtes menées par la MHRA et la PHE (Public Health England) ont permis d'identifier 23 cas au total dont 19 cas confirmés. Il a été établi que la contamination était survenue en cours de fabrication, dans la zone de production stérile, au sein de ITH. Aussi, il a été prouvé qu'elle ne provenait pas d'un problème qualité des matières premières.

À la suite des investigations, la présence de cette bactérie a été mise en évidence dans des échantillons environnementaux, prélevés à partir du jour de la fabrication (27 mai 2014). Ce cas est resté isolé. Il a conduit à un renforcement strict des contrôles pour éviter toute nouvelle contamination, incluant la collecte régulière d'échantillons environnementaux de l'installation, pour surveiller la présence de tout microorganisme. La confiance n'excluant pas le contrôle, le MHRA continue de travailler en étroite collaboration avec ITH Pharma pour surveiller ses activités et s'assurer que ses processus de fabrication répondent aux exigences des bonnes pratiques de fabrication (49).

Heureusement, la France n'a jamais connu, à ce jour, de crise sanitaire majeure concernant la fabrication des médicaments stériles, la classant parmi les « bons élèves » de l'UE. Néanmoins, les deux cas précédents nous prouvent, si nous n'en étions pas encore convaincus, que les produits stériles sont des produits aussi complexes que critiques, qui ne tolèrent aucune contamination microbiologique sous peine de conséquences graves et irréversibles pour le patient.

Aussi, l'analyse des rappels de lot nous prouve que des défauts qualités subsistent.

I.2 Rappels de lots liés aux médicaments stériles en fonction des principales instances réglementaires

L'objectif de tout industriel est d'empêcher que des lots contaminés ou avec des défauts qualités ne se retrouvent sur le marché. Ainsi, des outils sont employés par les instances réglementaires et les industries pharmaceutiques pour y faire barrage et assurer la sécurité du patient, parmi lesquels :

- les BPF /GMP ;
- les inspections réglementaires ;
- les systèmes de surveillance : système de pharmacovigilance, système de déclaration en ligne des défauts qualités (accessible directement en ligne au niveau des sites des instances réglementaires) effectué par les laboratoires pharmaceutiques.

Les fabricants sont tenus d'informer les autorités des défauts qualités retrouvés au sein des lots d'un produit fabriqué.

Chaque déclaration de défauts qualités est traitée par les instances réglementaires concernées qui ont la charge d'y apporter une réponse ainsi qu'une solution appropriée, en ayant comme critère principal le risque patient.

I.2.a Au niveau national

Si l'on prend l'exemple de l'ANSM, face à un signalement, celle-ci peut demander au laboratoire pharmaceutique de procéder à :

- **un rappel de lots** : il intervient lorsque des contaminations et/ou des non-conformités sont mises en avant par les études de stabilité ou des résultats hors spécification ;
- **une mise en quarantaine** : elle consiste à un isolement du lot concerné par un défaut qualité, découvert avant sa libération ou sa distribution, dans l'attente de résultats d'analyses et d'investigations.

Remarque : l'ANSM s'octroie également le droit de lancer des alertes, directement auprès des professionnels de santé (médecins, pharmaciens, établissements hospitaliers...), des patients, selon la gravité du problème qualité rencontré ou des « RapidAlertes » auprès des autorités compétentes des pays de l'UE, afin de leur faire part des décisions prises par rapport à un défaut qualité à la suite d'un signalement (50).

Chaque année, dans le cadre de son activité visant à assurer la sécurité des produits de santé ainsi que leur surveillance, l'ANSM publie un rapport annuel d'activité dans lequel elle fait état des signalements des défauts qualités et des rappels de lots de tous les médicaments.

Dans son rapport 2020 (*version en vigueur*) (50), l'ANSM a établi un résumé du nombre de ces signalements ainsi que de ces rappels sur une période allant de 2016 à 2020, illustré dans le tableau XVII (*deux premières lignes*).

Je trouvais intéressant de repartir de ces données afin d'étudier la proportion des rappels attribués aux médicaments stériles et d'en analyser les causes. L'approche de l'étude, à la fois qualitatives et quantitatives, a été de comprendre le type de problème auxquels était confrontée cette industrie, particulièrement en ce qui concerne la qualité et la conformité des médicaments stériles, et d'en mesurer les conséquences. De ce fait, les rappels de lots émis par les industriels au cours des seize dernières années ont été évalués à partir du portail « Information de sécurité » de l'ANSM (51).

	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Nombre de signalement	824	948	930	937	1095	1223	1395	1518	1595	1699	1703	1790	1930	1987	2102	1854	Non disponible
Nombre de rappels	61	38	46	57	37	49	129	87	76	76	56	76	68	52	70	62	66
Nombre de rappels stériles / rappels	23	14	16	22	25	20	55	38	26	31	15	27	24	21	18	9	17

Tableau XVII : Évolution du nombre de signalement de défauts qualités et de rappels de lot de 2006 à 2021 relevé par l'ANSM

L'analyse des données de rappels de lot des médicaments stériles m'a permis:

- d'établir l'évolution du nombre de rappels relatifs aux produits à usage parentéral, collyres, vaccins et produits dérivés du sang, par rapport aux rappels totaux sur la période considérée (tableau XVI, *troisième ligne*) ;

- de catégoriser les défauts qualités associés à ces rappels afin de mettre en lumière les principales « root cause » déclarées par les industriels. Ainsi, j'ai déterminé six grandes familles de défauts qualités comme suit :
 - contaminations (particulaires, microbiologiques, chimiques) et défauts de stérilité ;
 - contaminations croisées ;
 - non-respect des BPF (assurance de la stérilité, fabrication...) ;
 - formulation, résultats hors spécification (Out Of Specification ou OOS) et stabilité ;
 - erreurs d'étiquetage, de datamatrix ou de mentions ;
 - erreurs de conditionnement (primaire et secondaire) et article de conditionnement ;
 - intégrité : fissures, fuites et problèmes d'étanchéité et de sertissage.

Les résultats de cette étude nous permettent de constater les éléments suivants :

- la proportion des rappels de lots attribués aux médicaments stériles, présentée figure 13, suit une évolution relativement constante depuis une quinzaine d'années, avec une moyenne de 37% (exceptions faites pour l'année 2009 et 2020, possiblement liées à la Covid 19 pour 2020). En d'autres termes, près de 25% des rappels de lots, toutes formes galénique confondus, sont attribués aux produits stériles. Donc par extension, plus de 60% des signalements de défauts qualités et de rappels de lots sont axés sur les autres formes pharmaceutiques et notamment les formes sèches (comprimés, gélules, granulés) ;
- l'analyse des roots causes de ces rappels, illustrée par la figure 14, qui présente la répartition des défauts qualités selon les catégories définies, montre que :
 - **30 % des rappels** sont dus à des problèmes d'**OOS** ou de **stabilité**. Les problèmes de formulation propre sont plus anecdotiques ;
 - **25 % des rappels** sont majoritairement dus à la présence de **contaminants particuliers** (type particules de verre, métalliques ou plastiques) dans les flacons, ampoules, poches ou seringues. Très peu de contaminations d'ordre chimique sont remontées. Les contaminations microbiologiques ou les défauts de stérilité liés à la non-conformité des tests de stérilité ne représentent qu'une très faible proportion des rappels de lots avec une moyenne de 4%, sans remontée d'effets indésirables associés. Dans la très grande majorité des cas, ces rappels sont notifiés par mesures de précautions avec un risque patient non engagé ;
 - **10 % des rappels** sont liés à des **problèmes d'intégrités**. Il est important de noter que pour la quasi-totalité de ces rappels, les tests de stérilité se sont avérés conformes. En outre, les défauts de stérilité ont ici été écartés ;
 - **5 % des rappels** ont été émis par l'ANSM à la suite d'inspections réglementaires sur site où des **manquements conséquents aux règles des BPF** (conditions environnementales non respectées, processus aseptiques non conformes...) ont été constatés, ne permettant pas de garantir l'entière stérilité des lots fabriqués.

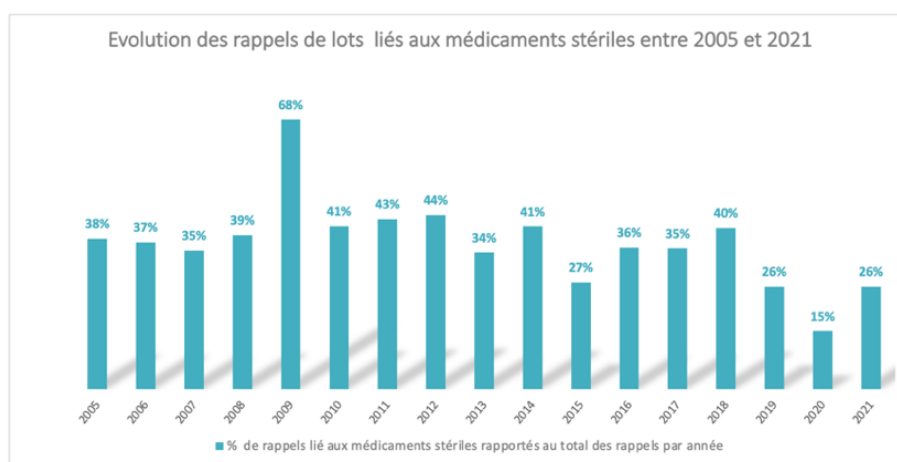


Figure 13 : Proportion des rappels de lots liés aux médicaments stériles

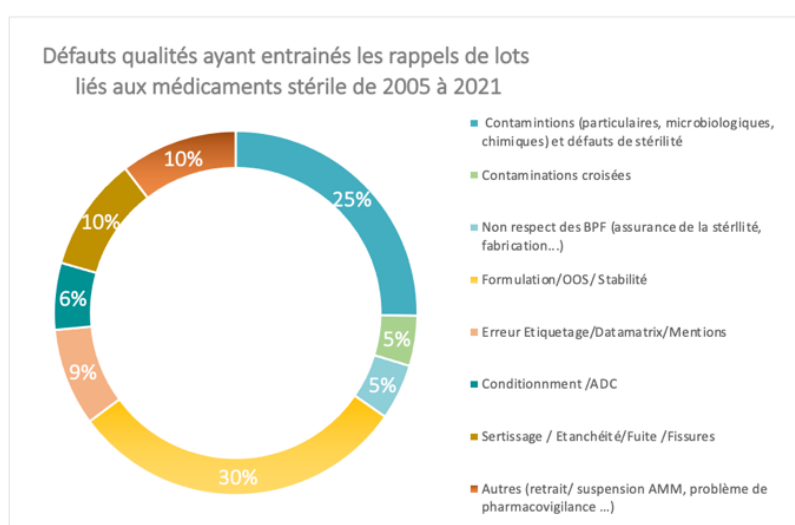


Figure 14 : Catégorisation des défauts qualités associée aux rappels des médicaments stériles

À l'image des derniers faits marquants remontés par l'ANSM en 2020, concernant des lots de Respreeza® 1 000, 4 000 et 5 000 mg (51), relatifs à un problème sur les filtres à air de la ligne de production (sans atteinte de la stérilité de l'environnement ni des médicaments), il est facile de conclure sur le fait que les médicaments stériles ont toujours fait l'objet de rappels de lot et que cette problématique se maintient dans le temps. Cela s'explique par la complexité des processus de production et des conditions environnementales strictes associées, mais aussi par l'augmentation des restrictions réglementaires sur la qualité des médicaments dans leur globalité. Ces éléments concordent parfaitement avec l'utilité de la révision de l'Annexe 1 des GMP face à la nécessité croissante d'une gestion des risques qualité et de contrôles de la contamination plus robustes.

L'objectif de cette nouvelle mouture de l'Annexe 1 est d'accroître la sécurité des patients en sécurisant autant que possible le circuit des produits stériles, de leur conception jusqu'à leur administration. L'importance capitale lors de la fabrication des médicaments stériles est d'anticiper tout risque de contamination microbiologique, ce à quoi l'assurance de la stérilité doit répondre.

En menant cette étude et avec seulement 4% des défauts qualités liés à des problèmes de stérilité et 5% de non-maîtrise des BPF, nous constatons que les laboratoires pharmaceutiques français spécialisés dans la fabrication des médicaments stériles ont une maîtrise appuyée de leur procédé de fabrication. Il est effectivement possible de critiquer cet argument en invoquant le fait que ces valeurs sont déjà trop importantes au regard du type de contamination évoquée. Pour autant, il est primordial de les mettre en perspective de la situation car la remise en cause de la sécurité des patients a toujours été écartée par les industriels grâce à des investigations qualités poussées.

La majeure partie des problématiques est mise en évidence lors des études de stabilité et est dues à la qualité intrinsèque du produit, indépendamment de sa stérilité. Si nous résumons, 65% des défauts qualités rapportés sont étrangers à des problèmes de stérilité ou de contaminations microbiologiques. Cependant, dans une moindre mesure, le risque patient reste encore à maîtriser, avec la présence de contamination particulière qui subsistent. La mise en danger de la vie du patient n'est, certes, pas engagée mais avec les nouveaux concepts qualités qui tendent vers le « zéro contamination », les laboratoires pharmaceutiques doivent encore augmenter leur niveau d'exigence afin de répondre aux demandes des autorités de santé. Le nouveau projet d'Annexe 1 des GMP sera un formidable outil pour guider les industriels sur cette voie.

I.2.b Au niveau européen et international

Au niveau de l'UE à travers l'EMA et des EU à travers la FDA, le constat est similaire.

Au niveau européen : lorsque l'on considère qu'un défaut présente un risque pour la santé publique, il est demandé au titulaire de l'AMM de retirer du marché de l'UE les lots concernés du produit autorisé, dans chaque pays. L'autorité de surveillance émet alors une alerte rapide, selon trois niveaux de rappels (en fonction du risque encouru pour le patient) :

- **classe 1:** le défaut présente un danger pour la santé du patient avec un risque mortel ou de graves problème de santé,
 - Exemple : présence endotoxine ;
- **classe 2:** le défaut est susceptible de causer un préjudice ou un problème de santé temporaire pour le patient mais sans notion de risque vital,
 - Exemple : défauts de dosage, défauts affectant la prise du traitement par le patient ;
- **classe 3 :** le défaut est peu susceptible de causer des effets indésirables pour le patient mais il n'est pas en accord avec la réglementation,
 - Exemple : non-conformité aux spécifications de l'AMM, défaut d'étiquetage

Ces trois classes sont également appliquées par la FDA.

Tout comme l'ANSM, l'EMA et la FDA établissent chaque année des rapports faisant état des inspections réglementaires réalisées et des problématiques qualités remontés sur les lots de

médicaments (52). Une fois qu'ils ont été classés en fonction du risque encouru, tous les rappels figurent dans des rapports d'application. L'étude des rapports annuels de l'EMA est résumée par la figure 15. Celle-ci reprend le nombre de rappels de lot émis dans l'EU et leurs principales causes.

Nous constatons que sur les trois années évaluées (*les données 2021 ne sont pas encore disponibles*) :

- seulement 10% des rappels (tous médicaments confondus) sont dus à des problèmes de contamination ou de stérilité des produits ;
- 50% des rappels sont de classe 2 ;
- 40% des rappels de classe 3 ;
- aucun défaut de contamination ou de stérilité n'a conduit à un risque grave ou vital pour le patient.

La principale cause de rappels reste liée à des défauts de conditionnement (mix-up, dommages sur le conditionnement) ou des défauts d'étiquetage (numéro de lot manquant ou incorrect).

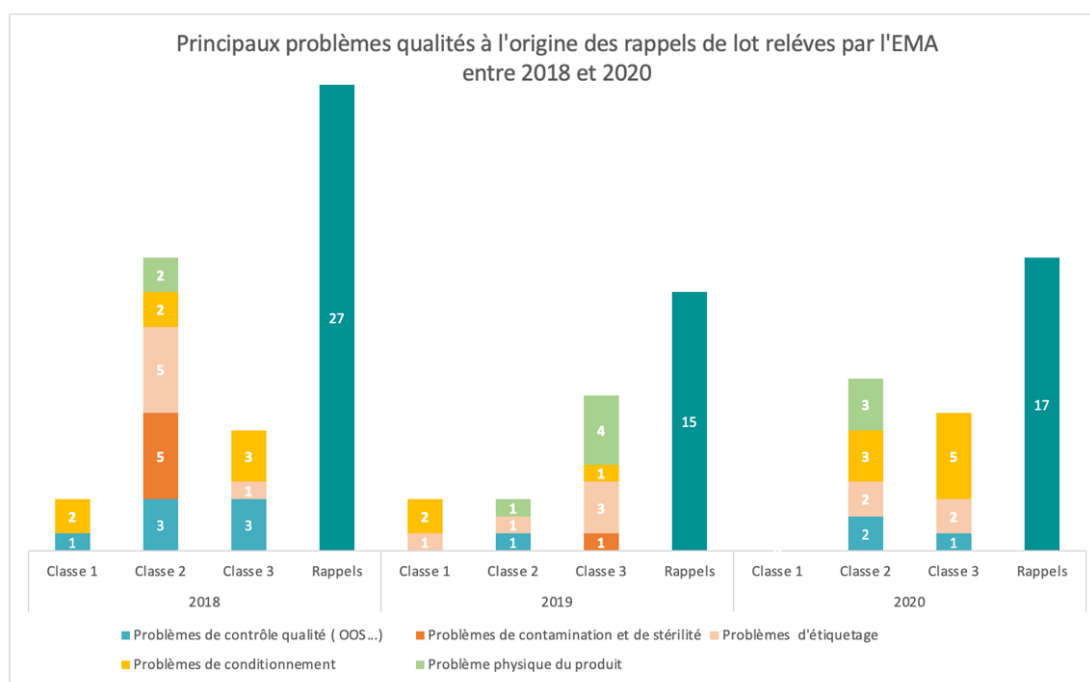


Figure 15 : Rappels de lot et défauts qualités associées demandé par l'EMA entre 2018 et 2021

Le niveau de qualité des médicaments, incluant les médicaments stériles, produits au sein de l'EEE et de l'EU est globalement en adéquation avec les attentes des autorités de santé. Les fabricants de médicaments stériles européens possèdent les compétences, l'expertise et la maîtrise des processus nécessaires à la mise sur le marché de médicaments stériles de qualité. La normalisation de l'industrie pharmaceutique, au travers de textes réglementaire révisés à l'image de l'Annexe 1, au sein de l'UE, contribue à maintenir et à accroître constamment ce niveau de qualité afin de remédier à la réitération permanente des problèmes qualité. Elle vise à réduire les signalements et les rappels de lots relatifs aux défauts qualités ou au non-respect des BPF.

Au niveau des EU : même si l'Annexe 1 des GMP n'est pas applicable au niveau des EU (qui possèdent leur propre directive réglementaire relative aux médicaments stériles), elle a tout de même une portée internationale puisqu'elle sera signée par les membres du PIC/S.

Concernant la fabrication des médicaments stériles, l'analyse des rapports d'application de la FDA de 2012 à 2019 (8 juin 2012 au 21 juin 2019) (53), a mis en évidence que 1056 médicaments avaient été rappelés en raison de manquements aux règles d'assurance de stérilité. La principale cause citée est un défaut d'application des BPF, avec :

- mauvaises pratiques appliquées par le personnel et défauts de formation ;
- perte de contrôle ou manque de surveillance de l'environnement ;
- conceptions opérationnelles défectueuses avec défauts possibles dans la conception et l'exécution des processus aseptiques ;
- procédures de contrôle de la qualité défectueuses ;
- données de stérilité et de stabilité non fiables ;
- défaillances des APS.

Une étude plus précise d'un échantillon de 95 rappels (illustrée figure 16) montre que les OOS étaient encore une fois la principale source de rappels de lot avec 34 rappels. Quant aux autres défauts rapportés, en sept ans, les défauts d'assurance de la stérilité ont représenté 21 rappels et 12 rappels ont été demandés après détection de contamination par des levures et des moisissures lors de la fabrication.

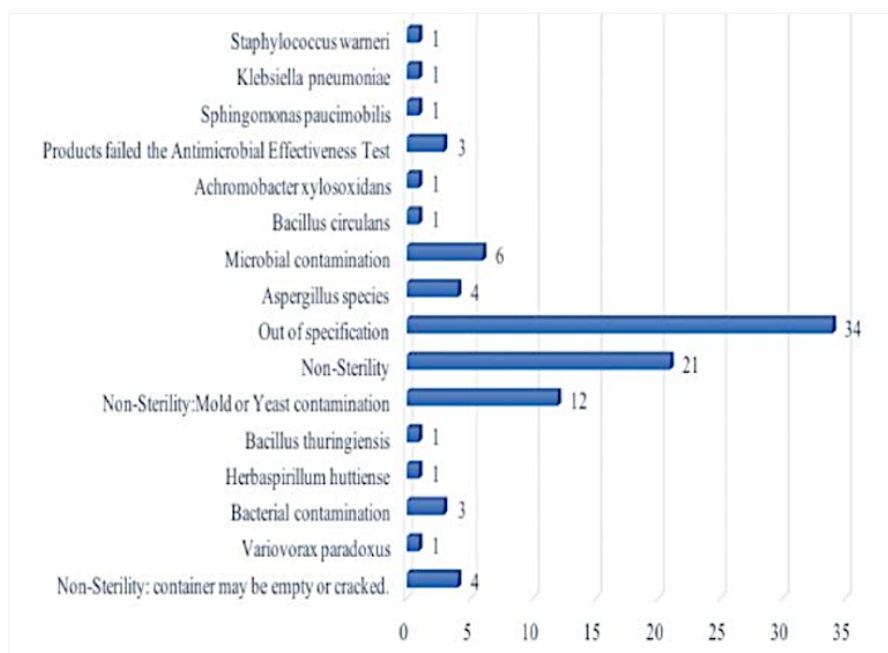


Figure 16 : Raisons des rappels de médicaments stériles pour cause de non-stérilité (n=95) (juin 2012-2019) (53)

Les tendances observées ici restent en accord et dans la lignée de celles observées au niveau national et européen et montrent que le contrôle de la contamination microbienne est une exigence fondamentale pour la fabrication stérile.

Conclusion : Les informations contenues dans les différents rapports d'application, de rappels de lots et des signalements des instances françaises, européennes et internationales, nous renseignent sur la nécessité d'adopter des approches plus efficaces et proactives afin d'éliminer les pratiques inadéquates, conduisant à :

- l'optimisation du contrôle des processus ;
- l'optimisation de la gestion des risques de contamination ;
- l'optimisation de la fabrication des médicaments stériles.

Même si, dans la majeure partie des cas, le risque vital ou grave pour la santé du patient n'est pas engagé par les rappels de lot, les défauts qualitatifs liés à des contaminations et des manquements dans l'assurance de la stérilité persistent bien. L'Annexe 1 traduit la volonté des autorités sanitaires d'apporter encore plus de crédit à la conformité et l'application des BPF, en en faisant leur priorité dans les quinze années à venir.

En outre, l'Annexe 1 est une remise à niveau du texte en réponse aux évolutions technologiques des méthodes et des outils de production, à l'évolution du concept même de qualité et du contrôle ainsi qu'à l'innovation. Elle n'est en aucun cas une réponse à un manquement grave des industriels du stérile concernant leur capacité à libérer des lots de qualité contrôlée, répondant aux spécifications de l'AMM et conformes aux exigences de sécurité et d'efficacité pour le patient. Cependant, son impact pour les industriels est considérable.

I Accueil de cette nouvelle Annexe 1 des BPF par les industriels

L'ensemble des laboratoires pharmaceutiques spécialisés dans la fabrication des médicaments stériles, les autorités de santé, les associations pharmaceutiques sont unanimes : la remise au goût du jour de l'Annexe 1 était une nécessité et devenait inévitable. Elle est, pour autant, associée à une modification profonde et conséquente des modèles de production jusqu'à présent utilisés par les fabricants de médicaments stériles. Entre « Big pharma » et sous-traitant, la perception des nouvelles exigences et contraintes imposées par l'Annexe 1 diffère notamment à cause des enjeux économiques qui en découlent.

À l'aide d'un questionnaire d'opinion de quinze questions ouvertes, j'ai pu relever les avis d'un expert et support qualité global de Sanofi France ainsi que d'une spécialiste stérilité du laboratoire Delpharm. Tous deux possèdent une expérience de plusieurs années ainsi que d'une expertise fine inhérente à la production de médicaments stériles. L'objectif était de confronter leur perception du nouveau projet d'Annexe 1, qu'elle soit divergente ou convergente, afin de mesurer son impact sur leur pratique aseptique et leur unité de production stérile. Les avis sont présentés ci-dessous.

I.1 Perception d'un laboratoire « Big pharma » versus un sous-traitant

Thème des questions	BIG PHARMA : SANOFI	CDMO : DELPHARM
Accueil, niveau de révision et pertinence de l'Annexe 1	→ Version actuelle complètement dépassée : non prise en compte des évolutions technologiques liées à la production des médicaments stériles → Révision prévisible → Liste l'ensemble des techniques utilisées pour la fabrication des médicaments stériles avec détails des points importants → « Fin » du concept A dans B pour un glissement vers le concept d'isolateur → Conduit à une « spécialisation » des lignes de production → Conséquence : augmentation des exigences, meilleur contrôle du niveau d'exigences mais moindre flexibilité en termes de production	→ Long voyage fastidieux d'échange avec les industriels qui dure depuis 2014 → Multitudes versions du draft de l'annexe 1 en 2017 puis 2020 (V12) donc révision importante en effet attendu, version 15 en cours d'approbation par la commission européenne. → Tarde à sortir ce jour à la suite des difficultés d'applications pour un certain nombre d'industriels. → Annexe 1 applicable à ce jour date de 2008 : introduction de nouveaux concepts dans les drafts pour se remettre au goût du jour et en utilisant les nouvelles technologies d'isotechnie, d'identification et de contrôles. → Impacts positifs : accroissement de l'assurance de stérilité pour garantir toujours une qualité produit et une sécurité patient au plus haut niveau. → Encourage les nouvelles technologies pour avoir des données de plus en plus fiables et insuffler une approche basée sur la maîtrise du risque plutôt que sur la multiplicité des contrôles.
Concordance «Concept paper » vs draft de l'IWG	→ Oui : problématiques d'ambiguïtés et d'interprétations clairement levées → Version actuelle beaucoup plus détaillée → Objectifs avancés par le concept paper clairement remplis par la version révisée	→ Dernière version officiellement consultée par les industriels : version 12 (la version 13 étant celle issue des périodes de consultations officielles, la version 14 est la version fantôme) → Clarification d'un un grand nombre d'exigences avec le Draft, cependant certaines ambiguïtés et interprétations possibles restent non claires. → Récolte et adressage des questionnements des laboratoires par des groupes de travail tels que le GIC Annex 1 de l'A3P et le PHSS
Compréhension et applicabilité des exigences	→ Oui, au niveau des connaissance actuelles → Applicabilité : obligatoire pour répondre aux exigences, ne laisse pas le choix aux laboratoires pharmaceutiques	Les points non clairs au niveau de Delpharm concernent notamment : → dans quelle mesure appliquer les nouvelles exigences sur l'existant (lignes conventionnelles, absence de tunnel de dépyrogénisation, zones anciennes avec impossibilité de séparer les flux entrée/sorties du matériel, considérations Pupsit produit/gaz critiques, analyses de risques ICH Q9...) → nombreux GAPS à évaluer mais pas de délais clairement accordés pour la mise en exécution de tous les changements, parfois lourds et coûteux → difficulté d'appliquer le concept CCS dans les CDMO où une multitude de procédés coexistent avec plus d'une cinquantaine de produits aseptiques ou poste stérilisés.
Intégration des exigences au sein du laboratoire	→ Mises à niveau des lignes de productions → Mises à niveau des procédures → Mises à niveau des parcours de formation du personnel	→ Réalisation des évaluations de gaps par rapport au nouveau draft de l'annexe 1 et définition des plans d'actions → Mise en conformité de certains points nécessitant des investissements conséquents que les CDMO ne peuvent pas supporter à eux seuls → Nécessité de demander la participation des clients pharmaceutiques aux investissements → À ce jour : attente de la sortie la version finale du draft de la part des clients pour accepter d'investir et pour se remettre en conformité avec l'annexe 1
CCS et PSQ : frein ou atout	→ Mise à plat détaillée de tout ce qui peut impacter la production de médicaments stériles → Clairement un atout en faveur de l'assurance de la stérilité plutôt qu'un frein à la productivité	→ CCS : avis mitigé – instrument de maîtrise de l'assurance de stérilité – permet également de mettre en exergue les points d'améliorations qu'ils soient documentaires, A/R, trending.. ; – impacte les services du laboratoire et nécessite une remise en conformité pas toujours évidente à prioriser → Difficulté et complexité de la CCS d'autant plus importante quand une multitude procédés stériles et aseptiques coexistent.

Tableau XVIII : Retour d'expériences des laboratoires pharmaceutiques sur l'Annexe 1 de BPF (partie 1)

Thème des questions	BIG PHARMA : SANOFI	CDMO : DELPHARM
Impact production	→ Globalement : Impact peu important → Aberration totale relative au Puspit une aberration : faire un test de filtre sur une machine, vérifier son intégrité, le monter constitue déjà un risque, le démonter après remplissage pour vérifier son intégrité filtre constitue un risque de contamination de toute la ligne de production → Orientation vers la production en isolateurs versus la production conventionnelle A et B engagée depuis quelques années déjà → Secteur plus impacté : les vaccins	→ Impacts de validations et de revue des pratiques impliquant des changements à tous les niveaux et impactant presque tous les services des sites de production → Secteurs les plus impactés : production stérile, utilités, services assurances stérilité et de contrôle qualité → Contraintes renforcées sur le monitoring environnemental, la qualification des salles blanches, les technologies barrières, les APS et le PUSIT, la désinfection : – impact évident sur la production car des arrêts plus au moins longs sont à prévoir pour une remise en conformité des lignes (exemple de revamping, d'installation d'air comprimé pour les APS etc.) – sur les lignes historiques vieillissantes, il serait probablement plus raisonnable de les transférer vers de nouvelles lignes bien réfléchies en termes de design/technologies barrières plutôt que de continuer à investir pour les remettre en compliance.
Impact organisationnel, financier, infrastructure, marché	→ Réorganisation des ateliers de production par sites → Investissements sur des nouvelles lignes de production → Réallocation de certaines productions via la sous-traitance	→ Organisationnel : création d'un service assurance de stérilité pour répondre au besoin de maîtrise de la contamination au sens de la nouvelle l'annexe 1 → Financier : – Investissements pour revamping de lignes conventionnelles et créations de nouvelles lignes isolateurs conformes aux nouvelles exigences en cours d'étude et/ou d'exécution – Montage d'un plan de financement avec évaluation des coûts de projets et plusieurs scénarios
Satisfaction	+++ → Travail extrêmement poussé des experts → Révision dans l'air du temps → Tient compte des évolutions technologiques --- → Pas de prise en compte des attentes de professionnels tels que les laboratoires pharmaceutiques → Échanges ayant surtout eu lieu entre expert, très peu avec les laboratoires → Mise en place peu claire → Pas de communication claire de l'ANSM sur une date précise	+++ → Nouvelle révision qui répond à un niveau d'exigence de maîtrise de l'assurance stérilité croissant et dans l'air du temps. → Version 12 est plus proche d'une version aboutie applicable --- → Difficile de se mettre en compliance partout et avec toutes les exigences dès la mise en application de la nouvelle ligne directrice partout → Nécessite du temps et de l'énergie pour faire des choix stratégiques. → Parfois pas compatible avec les réalités terrains sur des installations existantes → Délais à accorder aux industriels pas annoncés → Nombreux industriels sous-traitants attendent la sortie de l'annexe pour voir comment la mettre en exécution (financements dépendants des clients)
Difficultés et craintes	→ Temps laissé aux professionnels pour effectuer les changements nécessaires : « une nouvelle ligne de production ne se conçoit pas et ne s'installe pas en 6 mois » → Insuffisance du niveau et de l'expérience des inspecteurs de l'ANSM	→ Impossibilité de gestion de projets en plus de la routine actuelle → Nécessité d'une capacité supplémentaire que ce soit en termes de personnel ou de coûts → Participation des clients à la mise en conformité de la nouvelle annexe 1 primordiale pour les CDMO, mais tous n'acceptent pas de participer. → Capacité des petits industriels sous-traitant à absorber les remises en conformité vis-à-vis des nouvelles exigences de l'annexe 1
Avenir de l'Annexe 1 et des industriels du secteur	→ Pas le choix de considérer que la version 13 (seule version actuellement disponible) est celle qui sera probablement éditée. → Encore des sujets de discussions en cours notamment sur les MFT et les positions à adopter en cas de positivité. → Vers une mise en place début 2023 ??? → Reports continus sans vision claire : source de frustration → Nécessité impérieuse d'évolution et de spécialisation dans la production de médicaments de haute technologie	→ Espoir que les inspecteurs accordent des « grace dates » pour la mise en conformité avec la nouvelle annexe 1. → Approbation de l'Annexe 1 (version 15) par les inspecteurs, actuellement en revue à la commission européenne, attendue pour septembre 2022. → Plus de détails d'ici la publication concernant les questionnements qui restent en suspens → Volonté d'accroître le niveau d'assurance de stérilité avec la multitude de projets en cours et ouverts aux conseils des inspecteurs pour la « bonne » mise en application de la nouvelle Annexe → Espoir sur une harmonisation des pratiques et un échange constructif avec les inspecteurs pour aller de l'avant.

Tableau XVIII : Retour d'expériences des laboratoires pharmaceutiques sur l'Annexe 1 de BPF (partie 2)

I.2 Discussion

Sur le fond, les deux intervenants s'accordent à dire que le travail autour de la remise à niveau de cette norme a été long et fastidieux mais qu'il était plus que nécessaire de l'entreprendre. Elle était visiblement attendue. Cela va grandement accroître le niveau d'assurance de la stérilité qui n'avait pas évolué depuis plus d'une dizaine d'années.

En l'état, nous constatons de manière évidente deux visions parallèles avec deux perceptions différentes des contraintes et des préoccupations associées aux nouvelles exigences de l'Annexe 1 :

- **Sous-traitant** : Une vision axée sur les difficultés actuelles de mise en application des exigences du Draft de l'Annexe 1, avec les notions d'obligations qui sont fortement mises en avant et particulièrement sur la question des investissements. En effet, ils conditionnent la pérennité de l'entreprise car nous constatons que le sous-traitant est tributaire de ses clients pour la mise en conformité de ses unités de production. Cette analyse apparaît comme cohérente avec le modèle économique des laboratoires pharmaceutiques type CDMO (*abordé dans le chapitre III*). L'aspect des inspections réglementaires est très peu abordé au regard des problématiques de productivité. L'applicabilité de la norme par les industriels du secteur pharmaceutique stérile et leur capacité à y faire face sont abordées avec une vision très pragmatique. La mise en place de l'Annexe 1 a un impact direct sur la continuité des projets usuels du laboratoire. La difficulté consiste à prioriser les besoins immédiats et futurs du sous-traitant.
- **« Big pharma »** : une vision axée principalement sur les préoccupations futures d'inspections facilitée par un portefeuille qui accélère la mise en place de ligne de production en amont des nouvelles exigences de l'Annexe 1. Ici, les contraintes et les conséquences de la nouvelle norme ainsi que leur mise en application sont connus, maîtrisés et intégrés au sein des unités de production stérile, ce qui ne génère pas de craintes particulières d'investissement. Les préoccupations restent surtout focalisées sur les problématiques liées à la formation et compétences des inspecteurs. L'applicabilité de la norme par les instances réglementaires sur les industriels est ici discutée.

En résumé : les deux perceptions développées ici sont en accord avec l'identité des laboratoires pharmaceutiques interviewés, à savoir un « Big pharma » et un sous-traitant.

Le Big pharma est conscient que la nouvelle Annexe 1 n'a et n'aura que peu d'impact sur leur site de production car la nouvelle réglementation y est en grande partie implantée par nature. Le sous-traitant, quant à lui est dans l'expectative de la situation car il n'a aucune projection réelle dans l'avenir (à court et moyen terme) relative à la mise en place de l'Annexe 1.

II Comment les industriels se préparent-ils à passer le cap de cette évolution réglementaire majeure : sont-ils capables de faire face ?

Pour comprendre la façon dont les industriels se préparent à l'arrivée de cette nouvelle Annexe 1, il est nécessaire de comprendre que le modèle économique et structurel entre les « Big pharma » et les CDMO (Contract Development Manufacturing Organisation, aussi nommés

sous-traitants pharmaceutiques ou façonniers) est diamétralement opposé l'un de l'autre. Le tableau XIV tend à faire état de ces différences.

	« Big pharma »	CDMO / sous-traitant
Identité	→ Mouvement de concentration des plus grands laboratoires pharmaceutiques mondiaux obtenu par une succession de fusions-acquisitions	→ Petites et moyennes entreprises proposant des solutions globales aux laboratoires pharmaceutiques
Cœur de métier	→ Recherche et développement, production → Mise sur le marché de médicament en leur nom	→ Production avec la formulation et conditionnement à l'échelle industrielle de produit de santé pour le compte de « Big Pharma »
Chiffres (pour les années 2019-2020)	→ 5 groupes principaux : Johnson & Johnson, Roche, Pfizer, Bayer → 920 milliards de CA dans le monde → 800 000 salariées (pour les 10 principaux groupes) dans le monde	→ 2,7 milliards de CA en France → 80 sites industriels en France → 1,7 milliards de médicaments → 16 000 employés en France
Objectif	→ Pérennisation des marchés existants → Développement de l'innovation thérapeutique (exemple avec le vaccin contre la Covid)	→ Travailler simultanément avec plusieurs clients permettant de mutualiser leurs moyens de production
Force	→ Assise financière basée sur des molécules d'intérêt dites « bock Buster » → À la pointe des nouvelles technologies leur permettant de créer de la valeur ajoutée sur le marché des médicaments innovants → Volume de production conséquent grâce à la production mono ligne (mono produit) → Réduction du niveau d'investissement interne, réduction de la consommation liée au service support, accès aux économies d'échelles en faisant appel à des sous-traitants sur des médicaments de « niche » → Possibilité d'implantation d'isolateur « mono ligne », « mono produit », « mono format »	→ Expérience et l'expertise dans son domaine d'activité induisant un levier important pour atteindre l'objectif de réduction des coûts recherché par le laboratoire → Flexibilisé, large gamme de technologie disponible → Stratégie tarifaire agressive et réalisation d'économie d'échelle → Possibilité de développement de marché de niche et obtenir le quasi-monopole (très risqué) → Capacité d'adaptation « rapide » des lignes de production
Faiblesse	→ Peu de flexibilité des sites de production → Faible capacité d'adaptation des lignes de production en mode « multiproduits »	→ Pas de médicament propre → Pression concurrentielle et durcissement face à la largeur de la palette de technologie disponible et niveau de spécificité et du savoir-faire du CDMO → Stabilité et solidité financière → Nécessité d'avoir un portefeuille client conséquent → Nécessité de trouver de nouveaux clients afin de se prémunir de possible non-renouvellement de contrats initiaux de sous-traitance
Modèle économique	→ 1 modèle : Fusions – acquisitions → Revente des laboratoires pour éviter les surcapacités de production à des sous-traitants, en conservant la fabrication de leurs médicaments au sein du sous-traitant → Investissement massif et régulier (taux d'investissement important) sur des innovations pharmaceutiques et technologiques	→ 3 modèles différents : – Modèles globaux : standardisée des lignes de production couvrant de nombreux besoins avec une taille leur conférant un véritable pouvoir de marché, avec proposition d'un arsenal de technologies conséquent mais vieillissant – Modèles spécialisés : doté de technologie rare sur le marché, mais nécessitant des investissements extrêmement lourds, faisant barrage au concurrent mais dans un espace limité – Modèle hybride : modèle intermédiaire entrée standardisation et niche → Exploitation maximale des lignes de production et des équipements pour maximiser la rentabilité : nécessité vitale pour le laboratoire pharmaceutique → Limitation des investissements au strict nécessaire

Tableau XIV : Comparaison entre le modèle « Big Pharma » et le modèle CDMO/sous-traitant

Que ce soit les « Big pharma » ou les CDMO, la nouvelle Annexe 1 force les laboratoires pharmaceutiques à adapter leur modèle économique, structurel et organisationnel et ainsi les pousse à résoudre une équation à trois inconnus que sont :

- le temps ;
- les investissements ;
- les moyens humains/technologiques disponibles.

Tout l'enjeu est de pouvoir répondre aux nouvelles exigences réglementaires, d'accroître la qualité et la sécurité des produits stériles et de rester compétitif.

C'est donc une remise en conformité à deux vitesses qui va s'opérer entre les grands noms de l'industrie pharmaceutique du secteur (Sanofi, GSK ...) et CDMO (Récipharm, Delpham...) où les sous-traitants et « Big pharma » ne sont pas sur un même pied d'égalité concernant:

- les capacités financières et d'investissements ;
- les avancées technologies ;
- l'âge des usines de production ;
- le niveau d'obsolescence des zones de production conventionnelles et des équipements ;
- les moyens humains disponibles et mobilisables.

Tous les laboratoires ne vont pas avoir la capacité de s'adapter, tout du moins rapidement. Cela va dépendre grandement du nombre et du niveau des écarts entre les exigences du Draft de l'Annexe 1 et les exigences déjà appliquées par les industriels. Il ne faut pas oublier qu'un certain nombre de points de la nouvelle norme ne sont que des « mis par écrit » de ce qu'ils appliquaient déjà.

Actuellement, quasiment tous les industriels spécialisés dans le domaine de la fabrication des médicaments stériles et du traitement aseptique ont abordé le virage de cette « up grade » réglementaire à venir avec trois niveaux d'avancement :

- **Étape projet** : analyse du Draft de l'Annexe 1, identification des écarts et des plans d'action à mettre en œuvre, élaboration de la CCS, réalisation des QRM ;
- **Étape investissement** : élaboration des stratégies d'investissements, définition des business plans ;
- **Étape de réalisation** : mise en place des exigences de la nouvelle norme à l'image de Sanofi qui a déjà opéré la transition et le passage aux systèmes barrières depuis plus de deux sur ses différents sites de production .

Beaucoup de laboratoires travaillent en mode « projet » avec la mise en place de groupe de réflexion à ce sujet et de benchmarking entre les différentes filiales d'un même groupe.

Les congrès internationaux A3P auxquels participent bon nombre d'industriels, de leaders d'opinions et d'associations du secteur leur permettent de débattre et d'apporter des réponses concrètes sur des points de tension de l'Annexe 1 telles que :

- la biodécontamination ;
- le nettoyage et la désinfection (stérilité des désinfectants, validation de la désinfection...) ;
- le Pupsit ;
- les SUS (fragilité, qualification des fournisseurs...) ;

- la classification/qualification et surveillances des salles blanches (incohérence entre ISO14644 et Annexe 1).

Basés sur des conférences et des d'ateliers d'échanges d'expériences, A3P constituent une occasion précieuse d'interaction entre les instances réglementaires et les industriels afin de partager et de recueillir les points de vue sur ce sujet. De ce fait, les industriels s'appuient dessus pour se préparer à passer le cap de cette évolution majeure.

III Cas d'un laboratoire pharmaceutique à façon

Le chapitre suivant vise à exposer de façon concrète les impacts et les conséquences du nouveau projet d'Annexe 1 des GMP sur les activités de production aseptique d'un CDMO. Pour des raisons de confidentialité celui-ci ne sera pas cité car le projet est toujours en cours d'implémentation sur le site. Pour autant, les informations développées ci-dessous permettront d'avoir une vision des réalités terrains vis-à-vis d'une norme qui se veut ambitieuse.

III.1 Bref présentation du CDMO

Leader mondial de la sous-traitance, ce CDMO accompagne depuis de nombreuses années ses partenaires, notamment les « Big pharma », dans le développement, la production et le conditionnement d'un large éventail de produits pharmaceutiques, que ce soient des nouveaux médicaments innovants ou des produits existants, quelle que soit la forme galénique.

Son haut niveau d'exigences qualités (maîtrise de l'assurance qualité, de l'amélioration continue, de la gestion des risques...) et réglementaires lui permet d'industrialiser une large gamme de produits de santé à grande et petite échelle et d'assurer la fabrication de médicaments conformes, sûrs et efficaces pour les patients. En 2021, il totalise plus de 800 millions de chiffre d'affaires, 300 clients et 18 sites de fabrication dans le monde. `

Avec des volumes de production pouvant aller jusqu'à 75 millions d'unités et plus de 1500 références (en unités de gestion de stock). il possède ainsi une expertise fine dans la production des produits stérile.

Le site est spécialisé dans la production de médicament stérile en flacons ou ampoules. Aussi, il est doté d'une unité de production de formes à usages parentérale scindée en deux parties distinctes: une zone de fabrication dite conventionnelle composée d'un bloc stérile A dans B ainsi qu'une zone de conditionnement réparties comme telles :

FABRICATION	CONDITIONNEMENT
Formulation → 5 cuves → 2 autoclaves matériels Remplissage <i>Produits aseptiques et stérilisés en phase terminale</i> → lignes de remplissage de flacons → ligne de remplissage d'ampoules Stérilisation → 2 autoclaves pour stérilisation terminale (3 et 5 m³)	Conditionnement secondaire → ligne de conditionnement d'ampoules <i>incluant des inspections visuelles et des contrôles</i> → lignes de conditionnement flacons ▪ ligne avec inspection visuelle (semi-automatique) ▪ ligne avec inspection visuelle et contrôle d'étanchéité

L'Annexe 1 développe uniquement les exigences relatives à la fabrication des produits stériles. Le conditionnement secondaire est donc logiquement exclu de l'analyse à suivre.

III.2 Analyse des gaps entre les installations et processus actuels du CDMO et les exigences développées dans le Draft de l'Annexe 1

III.2.a Approche globale

Dans le cadre d'une évolution réglementaire aussi importante et conséquente que celle portée par le nouveau projet d'Annexe 1, la mutualisation de toutes les connaissances, expériences et expertises présentent au sein des différents laboratoires pharmaceutiques est le meilleur atout pour la réussite du projet .

Par conséquent, lors de sa publication et pour répondre le plus justement aux nouvelles exigences qui y sont exposées, la première démarche a été la constitution un groupe de travail pluridisciplinaire et multicompétent composé d'experts, internes au site de production, des secteurs suivants :

- Production : aseptique et stérilisation terminale (PROD) ;
- Assurance qualité opérationnelle (AQO) et système (AQS) ;
- Assurance qualité fournisseur (AQF) ;
- Contrôle Qualité (CQ) ;
- Travaux neufs (TN) ;
- Spécifique selon les besoins.

Afin de pouvoir mesurer l'impact de la norme sur la production des formes injectables, des activités et composantes annexes, l'approche globale du groupe de travail a consisté, dans un premier temps, à évaluer le niveau de conformité du site face aux attendus du Draft de l'Annexe 1 publié en février 2020. L'objectif était la mise en avant des écarts en suivant le système de QRM afin de pouvoir établir les risques de ces écarts, dans un second temps .

Pour ce faire une Gap Analyse du texte a été entreprise, en s’inspirant des outils d’analyse de risque de l’ICH Q9. Le principe repose sur la comparaison entre la situation actuelle et la situation souhaitée afin de repérer les leviers et les actions les plus efficaces à entreprendre. Le but étant de combler ou de supprimer l’écart entre les objectifs du projet et la situation en cours sur le site.

Cette analyse de la conformité des attendus au Draft de l’Annexe 1 a été conduite en listant méthodiquement et scrupuleusement chaque exigence des différentes parties de l’annexe considérée comme une norme, soit environ 480 items. Une analyse de risque associée aux écarts a été conjointement menée pour chacune des exigences au regard du risque de non-conformité. Pour déterminer le niveau de criticité selon l’ICH Q9, il est coutume de considérer la multiplication de trois critères distincts :

$$\text{Criticité} = \text{Gravité} \times \text{Probabilité} \times \text{Détection/Maitrise}$$

Ici, seuls deux critères de criticité, Gravité et Probabilité, ont été pris en compte dans l’analyse puisque dans le cas présent le critère Détection /Maitrise est par lui-même défini dans le texte de la norme et ne peut être négociable. Un plan de remédiation qui découlera de cette analyse, quant à lui, conduira à renforcer cette maîtrise.

La Gap Analyse est structurée sous forme d’un tableau comprenant les champs suivants, appliqués à chaque item de l’Annexe 1:

CONTRAINTE Le type d'exigence de l'item dans l'annexe 1	- Obligatoire : La méthode/action est spécifiée - Requis : La méthode/action est exigée - Recommandé : La méthode/action est conseillée
APPLICABILITE L'adéquation entre l'exigence et la "faisabilité" sur le site	- Applicable - Non applicable
APPLICATION Le statut des actions applicables	- Appliqué - Appliqué partiellement : L'item n'est pas appliqué <u>sur tout le site</u> - Non appliqué - N/A
COMMENTAIRE / DOCUMENT ASSOCIÉ	Le numéro du DOP associé à la méthode/action si documentée, sinon - Réalisé mais absence de document - N/A
TYPE D'ÉCART	SYSTÈME - <u>Déploiement</u> : Action réalisée en partie ou ne couvre pas tous les systèmes / pas de standardisation. - <u>Système Qualité</u> : Contrôles et mesures visant à assurer la qualité des produits (Qualification/validation)
	PRATIQUE - <u>Technique</u> : Méthodologie/ Procédés employés/ Adéquation (conception, obsolescence, étalonnage, périodicité, calibrage, maintenance) - <u>Fréquence / durée exigées</u> : La fréquence attendue d'une action est différente de la fréquence de réalisation de l'action en pratique - <u>Innovation Amboise</u> : l'exigence du texte impose la mise en place une technologie, technique, non disponible à ce jour sur le site
	DOCUMENTAIRE - <u>Réglementaire</u> : Concerne le dossier déposé et les informations fournis aux agences, les BPF - <u>DOP / FORM</u> : Absence de document, document non conforme, incomplet ou non mis à jour - <u>Traçabilité</u> : Absence de rapport ou d'une partie de rapport, d'une étiquette, etc.
QRM Le score du risque est GxP Si le score du risque est > 6 , le risque de l'écart n'est pas acceptable en l'état, des actions doivent être mises en place	- #N/A : Absence d'écart - Gravité : Niveaux de conséquence de la défaillance système/ procédé ou du défaut qualité produit sur le patient et la conformité réglementaire - Probabilité : Niveaux de fréquence de la défaillance système/procédé ou du défaut qualité produit - Business : Niveaux de l'effort nécessaire pour réaliser des changements et appliquer les actions correctives
CRITICITÉ Évaluation de la sévérité du risque en se basant sur la gravité et la probabilité de l'écart (types d'écart, l'explicité de la demande, l'impact sur le produit)	- Non critique : écart non critique qui n'impacte pas directement le produit et ne présente pas un risque pour le patient, le personnel..
	- Mineur : écart par rapport aux normes et/ou cahier des charges mais pas susceptible d'affecter l'utilisation du produit.
	- Majeur / Critique : écart susceptible de créer un problème quant au fonctionnement du produit ou mettant en cause l'efficacité ou l'amélioration du Système de Management ou dangereux et rend l'utilisation du produit dangereuse

Tableau XX: Catégories nécessaires à la construction de la Gap Analyse de l'Annexe 1

La QRM se matérialise par la réalisation d'une matrice de risque permettant de calculer le niveau de criticité de chaque exigences de l'Annexe 1 selon son niveau de gravité, son degré de probabilité et son niveau d'effort

→ **Matrice de risque** : pour chaque critère une cotation a été déterminée avec une échelle de valeur en fonction l'impact de l'écart sur le produit, le processus et le site de production allant de 1 à 7. Cette échelle de valeur a été définie par le groupe de travail de façon consensuel et est basée sur l'expérience et les connaissances que possèdent les laboratoires sur ses produits, ses procédés de fabrication, son organisation. Elle est donc propre au CDMO et chaque industriel doit constituer sa propre grille de cotation.

Échelle de Gravité (G)		Échelle de Probabilité (P)		Échelle d'effort (E)	
1	Sans impact (MAJ documentaire / impact client)	1	Non-conformité d'une action <u>requis</u> / <u>recommandée</u> OU test d'évaluation conforme (Action de vérification)	1	Effort faible ou Quick Win (gains rapides)
2	Impact sur un paramètre des 5M	2	QRM justifiant l'écart existant	3	Effort modéré nécessitant une planification
3	Impact indirect sur le produit	3	Écart présent mais Interprétation de la demande peut être variablement appréhendée (QRM inexistante)	5	Effort de gestion du site
4	Impact direct sur le produit	4	100% de non-conformité/ Action exigée non exécutée	7	Effort lourd (coût>500K€, FTE >100, > 4 Services)

Tableau XXI: Matrice de risque associée à la Gap analyse

→ **Criticité** : Le niveau de criticité est obtenu en multipliant les niveaux des critères P et G. Leur croisement conduit à une matrice de criticité avec trois niveaux de criticité distinct permettant de signifier le risque au regard de la mise en conformité à la nouvelle Annexe 1

Ici l'effort que doit engager le laboratoire pour atteindre le niveau de conformité de la norme n'est pas pris en compte car il intervient uniquement sur la partie relative à la gestion du projet et à la mise en place des exigences sur le site (qui se feront par ordre de priorité et en fonction du business plan).

		P			
		4	3	2	1
G	1	4	3	2	1
	2	8	6	4	2
	3	12	9	6	3
	4	16	12	8	4

Significativité du risque	Non critique (NC)
	Mineur (m)
	Majeur / Critique (M/C)

Tableau XXII: Matrice de criticité associée à la Gap analyse

→ **Critère de décision** : ici le critère « effort » est pris en compte. Celui-ci fait état des choix stratégiques du laboratoire quant à sa possibilité de mettre en œuvre les changements en prenant en considération le facteur de temps nécessaire à leur planification, implémentation sur le site de production et l'effort d'investissement demandé. L'effort nécessaire à la mise en place du changement corrélé au niveau de criticité permettent de statuer plus aisément sur une critère de décision.

		E1 QUICK WIN	E3 PLANIFICATION	E5 GESTION SITE	E7 LOURD
		1	3	5	7
G1P1 : NC	1	Planification à long terme		Non engagement	
G1P2 : NC	2				
G1P3 : NC	3				
G1P4 : m	4	Planification à moyen terme		Planification à long terme	
G2P3 : m	6	Mise en œuvre		Planification à moyen terme	
G2P4 : M/C	8				
G3P3 : M/C	9				
G3P4 : M/C	12				
G4P4 : M/C	16				

Tableau XXIII: Matrice de décision associée à la Gap analyse

Un extrait de la Gap Analyse est présenté en Annexe 2 de cette thèse.

III.2.a Résultats

À l'issue de cette Gap Analyse, il a été constaté que le laboratoire pharmaceutique sous-traitant, au même titre que bien d'autres laboratoires spécialisés dans le traitement aseptique, possèdent des forces et des faiblesses quant à la conformité aux attendus du Draft de l'Annexe 1 des GMP et les impacts sont nombreux. Aucun chapitre de l'Annexe 1 n'est épargné par la remise en conformité.

Les impacts et les CAPA associés sont résumés dans le tableau XXIV :

Impact sur le site de production : CAPA	
PQS	→ Renforcement de la pratique et l'utilisation de l'ICHQ9 telle qu'attendue (QRM scientifiquement démontrée donc avec des données chiffrées) → Argumentation de la maîtrise et du contrôle du risque à renforcer lors des QRM ainsi que l'impact des contaminations sur les produits (CAPA) → Impact des Change Control sur la CCS à mettre en place → Les conclusions des QRM et leurs évolutions doivent être réévaluées via les Change Control et les PQR
Permis : Locaux	→ Reprise de tous les SAS pour cascades de classe « D/C/B » + éviers en classe D → RABS sur ligne Ampoule, Flacon 1 → Protection des capes (<i>système de fermé</i>) → Validation des nettoyages et désinfections locaux → Détergents à filtrer → Entrée en ZAC de matériel doit être validée > (VHP pour certain SAS) → Passe-plat Ampoule à adapter
Équipement	→ Analyse de tendance sur les alarmes des équipements critiques (stérilisation) → Évaluation d'impact enregistré avant intervention imprévue (ce qui veut également dire que l'on a listé et documenté ce qui est prévu en curatif comme préventif et que l'on en a évalué le risque)

Utilités	→ Filtres azote à usage unique sur aseptiques (Cuve à Niveau Constant et remplisseuses) avec tests associés → Partie avale de ces filtres doit être stérile (filtre + tuyau) → Surveillance microbienne en amont des filtres au point d'utilisation (CQ) → Eau de Spray Cooling doit être stérile sur les autoclaves
Personnel	→ Codifier les contenus de formation pour en suivre l'évolution → Renforcement des audits comportementaux et des enregistrements vidéo pour autoévaluation → QRM pour l'habillage et les monitoring personnel
Production	→ CCS et QRM à déployer sur cette partie → RABS (CAPEX + refonte de toutes nos pratiques aseptiques) → CIP/SIP et Tunnel managés idem autoclave qualification et lien entre routine et attendus de qualification à renforcer (+ points froids et monitoring) → PUPSIT Stérilisation et intégrité en place des filtres → Évolution vers des connexions aseptiques et à usage unique → Protection systématique du matériel avec confirmation d'absence humidité et perte étanchéité. → Travail sur SFT et CCIT + Mirage
Surveillance viable, non viable et monitoring de l'environnement	→ Révision systématique des seuils d'alarme → Justification par QRM des pratiques de monitoring du personnel → Renforcement des prélèvements en cas de CAPA → MFTs avant et après arrêts ZAC → Prise en compte du critère de fatigue dans le MFT → Évaluation des MFT par experts et retour d'expérience à renforcer → Renforcement lien MFT et Habilitation → Tout nouveau couple flacon/bouchon doit faire l'objet de MFT
Contrôle qualité	→ Tests des stérilités doivent inclure les étapes/ pratiques hors routines du procédé aseptique pour refléter les événements du lot → Les méthodes rapides sont à valider

Tableau XXIV: Synthèse des écarts du site relative à l'Annexe 1 et CAPA associées

Si l'on fait un bilan de cette analyse, 80 écarts GMP ont été identifiés avec 70 % jugés non-critique ou mineur, 30 % d'écarts jugés critiques. Ils sont répartis suivant les impacts sur les moyens à engager pour y répondre, notamment les investissements financiers, selon quatre domaines :

- 20 écarts relatifs au « CAPEX », représentant les dépenses d'investissement les plus conséquentes à long terme comme l'achat d'équipement de production;
- 15 écarts relatifs au « OPEX », représentant les dépenses d'exploitation liées aux produits et aux systèmes telles que les ressources matérielles ou humaines (dépenses qui seront rentabilisées de façon plus direct)
- 36 écarts relatifs au domaine « PROJETS », ne nécessitant pas nécessairement d'investissements financiers ou minimales
- 9 écarts relatifs au domaines « Amélioration continue », sans investissements financiers

Ainsi, nous pouvons considérer douze travaux à entreprendre sur le site de production du sous-traitant pour répondre aux exigences du Draft de l'Annexe 1, résumé par la figure 17 suivante :

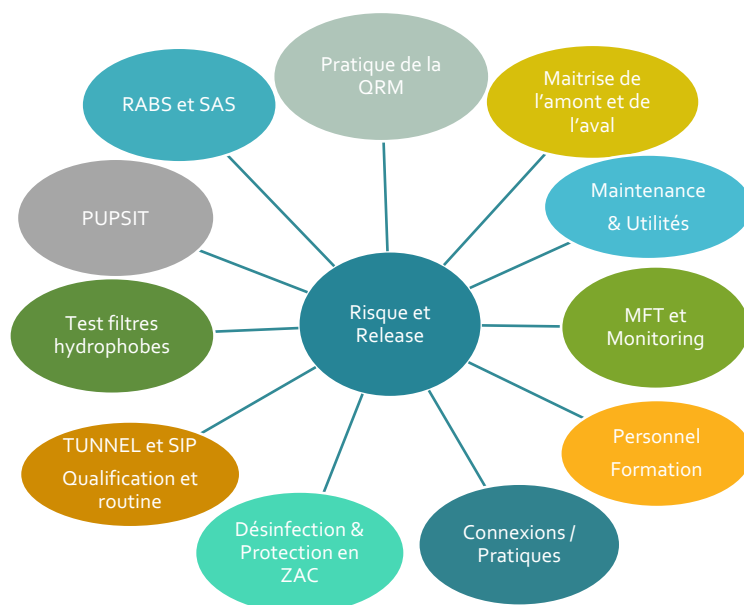


Figure 17: Les douze travaux de l'Annexe 1 à mettre en œuvre par le CDMO

III.2.a Organisation du projet

À la suite de cette première phase et pour la continuité du projet, un Comité de Maitrise de la Contamination (CMC) a été constitué, dont le rôle principal est le pilotage des travaux et la révision du projet par domaine d'application. Ce Comité est constitué d'un représentant (leader) de chaque secteur AS, PROD, AQS, AQO, QC, AQF, TN, SMP/C (Système Management Pharmaceutique/ Compliance), et des secteurs spécifiques si besoin. Ce comité se tient tous les mois pour la revue et l'élaboration d'un plan d'action avec une visibilité à trois voire quatre mois. Le but est de définir l'organisation du travail, notamment la constitution de groupe en fonction des écarts, la priorisation et le suivi du projet.

La réalisation des actions correctives se fait par groupe de travail, avec là aussi, un leader du cas entouré d'une équipe de deux voire trois personnes par action corrective. À chaque comité de pilotage, le leader a la charge de présenter la QRM associée au CMC :

- mise en œuvre des actions (période de 3 mois maximum),
- bilan et retour d'expérience.

Un macro-planning du projet a été établi à l'initiation du projet, illustré figure 18. Il est continuellement revu en fonction de l'état d'avancement du plan d'action. Il témoigne de l'ampleur des tâches à accomplir avant la mise en conformité d'un site de production aux attendus de l'Annexe 1, sous-traitant ou non. Il est aussi important de comprendre que celui-ci n'est que la partie visible de l'iceberg. En effet, la mise en place des actions est aussi

dépendante de l'impact de celles-ci sur « l'effort » d'investissement que va demander l'engagement de la modification pour le sous-traitant, d'un point de vue business :

- gain rapide (quick win) ;
- effort de planification ;
- impact sur la gestion du site ;
- impact lourd.

Comme présentée dans la figure 19, 69% des actions vont demander une planification à moyen et long terme, du fait de la complexité de déploiement ou *a contrario* parce qu'elle ne présente pas une priorité majeure pour le site (écarts non critiques ou mineurs).

		3Q21			4Q21			1Q22			2Q22			3Q22			4Q22			1Q23			2Q23			3Q23			4Q23		
		Jul	Aug	Sept	Oct	Nov	Dec	Jan	Fev	Mar	Avr	Mai	Jun	Jul	Aug	Sept	Oct	Nov	Dec	Jan	Fev	Mar	Avr	Mai	Jun	Jul	Aug	Sept	Oct	Nov	Dec
macro-planning annexe 1	OPEX, PROJET																														
	Pilotage Projet			KM			X			X			X			X			X			?			?			?			?
	Mise en place du CCS	X	X	X	X	X												X	X											X	X
	Structuration des écarts détaillés et priorités	X	X	X	X	X												X	X									X	X	X	X
	Comité Maitrise de la C. CMC				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		x		x		x		x		x	
	CAPA Opérationnelles (Amélioration Continue /Projet)				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X											
	CAPA CAPEX plan d'INVEST 2022-2023		X	X											X	X										X	X				
	CAPEX																														
	Décision stratégique invest			X			P1									X			P2								X				
	Travaux Phase 1 (Ampoules)						>												X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	x
	Travaux Phase 2 Flacon1																		>												>

Figure 18 : Macro-planning relatif au pilotage du projet « Annexe 1 et Remédiation Plan »

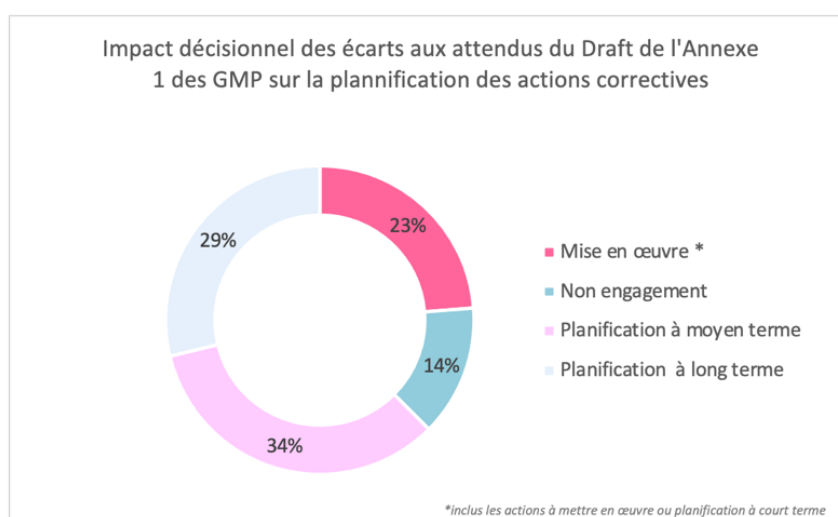


Figure 19 : Niveau de planification des actions relatives à la Gap Analyse

III.3 Élaboration des QRM associés à Gap Analyse du Draft de l'Annexe 1 via le système QRM

L'Analyse de la conformité à l'attendu du Draft à l'Annexe 1 et la mesure des écarts à la norme a été la première étape des travaux de remise à niveau aux regards des nouvelles exigences. À elle seule, elle s'est rapidement montrée insuffisante car le nouveau mot d'ordre de cet « up grade réglementaire » est de minimiser le risque de contamination par l'utilisation de QRM prospective sur :

- le design optimisé des locaux, procédés et équipements ;
- l'implémentation de procédures adaptées ;
- la mise en place d'un monitoring qui démontre que design et procédures sont adaptées.

Le monitoring et les contrôles seuls ne justifient pas l'assurance de la stérilité. Tout cela s'est donc traduit par la mise en place imposée d'une Stratégie de Contrôle de la Contamination (CCS) constituées de 14 chapitres avec pour chacun d'eux :

- la description des processus,
- la Justification de la maîtrise et des risques quantifiés,
- le plan d'action d'amélioration de contrôle/maîtrise du risque.

Par conséquent, ce n'est pas que la GAP Analyse de la norme qu'il y a fallu entreprendre mais également définir les risques associés par l'intermédiaire de QRM, l'ensemble se traduisant par la CCS. La gestion des risques est appliquée lors du développement et de la maintenance de la CCS, pour identifier, évaluer, réduire / éliminer (le cas échéant) et contrôler les risques de contamination. La gestion des risques doit être documentée et doit inclure la justification des décisions prises en matière de réduction et d'acceptation des risques résiduels inhérent aux procédé de production aseptique et de stérilisation terminale.

La problématique majeure à laquelle s'est heurtée la plupart des CDMO au début de la rédaction de la GAP analyse est le manque complet de QRM générale associées à tous ses risques, comme, les risques des fluides, les risques des composants entrant dans la ZAC ou encore les risques associés aux systèmes de climatisation. En effet, jusqu'à présent et comme évoqué à plusieurs reprises dans cette thèse, le système QRM était utilisé en rétrospective par les industriels pour justifier un risque déjà survenu.

Sans QRM, il était impossible de se baser sur les analyses de risque pour rédiger la CCS. Un travail de fond a été entrepris par le Comité de Maitrise de la Contamination afin de créer les QRM nécessaires à la définition de tous les risques inhérents aux formes injectables sur le site.

La première approche a été de créer deux analyses de risques type QRM :

- une analyse de risque sur toutes les activités injectables de la ZAC,
- un analyse de risque sur tous les procédés de stérilisation.

La démarche employée pour la maîtrise de la contamination a constitué à une analyse de criticité par domaine, au moyen d'un système de cotation permettant :

- l'estimation du risque de contamination particulière et microbiologique issues des activités réalisées dans la ZAC injectable ou de la zone de production en elle-même,

- l'estimation du risque de contamination lors du déroulement des opérations de stérilisation au niveau des tunnels de dépyrogénéation, des autoclaves, des remplisseuses, des cuves, des réacteurs ainsi que des systèmes de filtration et de décontamination de la zone de production injectable.

L'objectif est de justifier le plan de surveillance de la contamination des ZAC ainsi que le plan d'amélioration des procédés du sous-traitant et des CAPA à engager. Il a été défini que la cotation s'applique à un fonctionnement normal des installations, avec des équipements qualifiés.

III.3.a Méthodologie générale

La méthode utilisée par le CMC est fondée sur le principe d'une analyse multicritère. De façon générale, elle s'appuie sur une méthodologie élaborée par la Caisse Primaire d'Assurance Maladie dans le cadre d'une analyse de risque sur la contamination d'un produit toxique sur les êtres humains.

La méthode développée en interne a consisté à avoir un regard inversé, c'est-à-dire étudier le risque d'une contamination apportée par des êtres humains, l'environnement, l'activité.... Le CMC a adapté les critères de l'analyse de risque à la zone de production, aux procédés ainsi qu'à l'environnement de production.

Les étapes de réalisation de l'analyse de risque des zones et procédés à étudier sont résumées ci-dessous :

1. **Recensement des pièces** de la ZAC ou **équipements**,
2. **Identification** dans chaque pièce, **du type d'activité ou le procédé** (détails de toutes les activités de la zone de production),
3. **Regroupement des pièces ou équipements** représentant les mêmes types d'activités et de classe visée. L'atelier injectable a été découpé en vingt zones regroupées en groupe/ sous-groupe d'activité (exemple d'activité : sas de sortie en bout de ligne, sas entrée de matériels de classe D à C...)
4. **Réalisation de l'analyse** de risque **pour chaque groupe** en différenciant, dans chaque groupe de pièces/ équipements, les différentes activités réalisées et les contaminants concernés. Cette démarche d'analyse de risque comprend 3 étapes :

Étape 1 : Attribution d'une criticité de la contamination au regard des activités menées ou des maîtrises du procédé.

L'évaluation de la criticité de la contamination est réalisée à partir de l'analyse des conséquences d'une contamination des activités sur le produit mis à disposition du client final, et/ ou sur la conformité réglementaire associée au produit.

Étape 2 : Estimation de l'impact des différents critères de chaque famille sur la contamination.

- **Critères d'analyse** : les familles de critères pris en considération dans cette analyse d'impact sont :
 - Risques de transfert de la contamination/mobilité de la contamination vers le produit, **T**
 - Intensité de la source de contamination et des facteurs d'aggravation, **I**
 - Durée d'émission de la contamination, facteurs d'exposition, **D**
 - Protection locale du produit, **PP**
 - Protection générale de la pièce considérée, traitement d'air de la salle, **PS** (environnement de la salle : incluant les aspects de conception, construction et exploitation de la pièce)
 - Exposition vis-à-vis de l'opérateur lors des opérations manuelles, effort physique de l'opérateur considérée, **EP**
 - Traitement ultérieur du produit contre cette contamination, **TP**

Étape 3 : Calcul d'un niveau de risque et classification en 3 niveaux

- **Pondération** : selon les principes généraux de la cotation du risque au moyen de grille de risque (les grilles seront illustrées au travers de l'exemple de la ligne ampoule présentée ci-après) :
 - Pour chaque famille de critères évalués, une échelle de cotation est définie. Cette échelle permet de déterminer la classe à laquelle la situation relève. À chaque classe est associée un score,
 - Le niveau de risque est obtenu en effectuant le produit des scores obtenus pour chaque famille de critères,
 - Les circonstances correspondant à une élévation du risque de contamination des produits se verront affectés d'un score supérieur à 1,
 - Plus le facteur sera évalué comme aggravant le risque de contamination des produits ou le risque de non maîtrise du procédé, plus le score sera élevé,
 - Les circonstances correspondant à un effet neutre sur le risque de contamination des produits se verront affecter d'un score égal à 1,
 - Plus ce facteur sera considéré comme minorant le risque de contamination, plus ce score sera bas,
 - Si au sein d'un groupe de pièces les informations disponibles conduisent à des cotations différentes, on retiendra la cotation la plus forte (Worst Case)
- **Calcul** : la multiplication des différents scores obtenus (score de criticité de la contamination par score d'impact des familles de facteurs sur la contamination) permet d'obtenir une note globale de risque. Le score global obtenu permet de classer les risques en trois niveaux :

RISQUE contamination produit	SCORE
RISQUE NEGLIGEABLE <i>Risque mineur pouvant conduire à une allègement du plan de surveillance de routine</i>	< 2 000
RISQUE MAITRISE: <i>risque majeur pouvant conduire à appliquer les plans de surveillance standard. Des dispositions complémentaires visant à abaisser le niveau de risque pourront être recherchées</i>	2000 - 5000
RISQUE ELEVE: <i>Risque critique appelant à mettre en œuvre des plans de surveillance renforcés(nature, site, fréquence...). Des dispositions complémentaires visant à abaisser le niveau de risque pourront être recherchées</i>	> 5000

Figure 20 : Échelle de risques relative à la contamination produit

5. **Définition des CAPA** et du **plan associé** : Selon le score obtenu à l'issue de la pondération, un commentaire est émis pour argumenter le risque produit en lien avec la pièce ou l'équipement étudié. Une CAPA est proposée.

Cette démarche a été réitérée pour tous les procédés de stérilisation.

Environ quarante QRM détaillées ont été nécessaires pour répondre à l'ensemble de la norme. Les risques ont ainsi tous été identifiés avec toutes les CAPA associées. À l'heure de l'effectivité de la norme, il sera nécessaire de prioriser les CAPA par ordre d'importance en fonction du degré de l'impact sur le produit.

III.3.b Exemple de la ligne ampoules

Un extrait de la QRM relative aux risques de contaminations particulières et microbiologiques issues des activités réalisées dans la ZAC injectable ou de la zone de production est présenté ci-après (figure 21).

Afin de décrire le bilan de l'analyse, il convient de préciser que la partie regroupement a conduit à 20 zones d'activités ainsi qu'à 21 procédés analysés

L'exemple présenté est celui de la ligne ampoule, des connexions et de l'activité de pesée associées. La ligne fait partie du groupe de risque 9-11 relatif aux les activités de préparation, de remplissage de produit et de sertissage des lignes de fabrication aseptique et de stérilisation terminale des lignes ampoules et flacons. La ligne ampoule correspond à la zone 10.

Dans l'exemple de l'analyse de risque, des niveaux de critère sont développés pour chacun des facteurs de risque de contamination particulière et microbiologique décrit précédemment : **T, I, D, PP, PS, EP, TP**.

Les risques de transfert sont évalués en fonction de la proximité de la source de contamination du produit et des modes de transmission. Une contamination est considérée comme direct lorsqu'elle n'implique pas de multiples intermédiaires.

L'intensité des sources de contamination et des facteurs d'aggravation (Facteur I) est évaluée au regard de la quantité de contaminant produit par les sources de contamination présentes. Elle est globalisée pour l'ensemble des sources de contaminations présentes :

- Main-d'œuvre : effectif, tenue, circulation ...
- Matière : présence de MP et/ ou d'articles de conditionnement, quantité présente, état (liquide, poudre, gaz....), niveau de propreté,...
- Matériel : propreté (nettoyabilité, règle d'introduction,...), quantité, passif (type cuve) ou actif (type moteur), emballages
- Méthodes : opérations de maintenance, opération de nettoyage, méthode d'introduction, de manipulation de matière

À ce stade de l'étude, la durée d'exposition ou la proximité de la source ne sont pas prises en compte.

Dans notre cas, pour chaque facteur un score global du risque a été obtenu. La multiplication des scores globaux des facteurs a conduit à un niveau de risque global associé à la ligne ampoule et activités/ équipements connexes de 2500 pour la contamination particulaire et de 5000 pour la contamination microbiologique de surface, concluant à un risque maîtrisé.

Groupe de pièce concernées			Groupe 10		
Opération concernée			Remplissage AMPOULE Aseptique pesées + connexions aseptiques		
Contaminant concerné			Particule		
			Microbiologique surface		
	Classe	Score			
Criticité de la contamination associée aux activités menées: Facteur C					
Aucun risque pour le produit fini, pas de spécifications	1	0,1	A ce stade une intervention avec contamination peut rendre le produit non stérile sans aucune étape de protection supplémentaire	10	10
Contamination ne présentant pas un risque majeur pour le produit	2	1			
Contamination pouvant être dangereuse pour le produit	3	5			
Rend le produit non conforme / Rend le produit mortel	4	10			
Risque de transfert de la contamination /mobilité de la contamination: Facteur T					
Produit non présent ou non exposé dans la pièce ni dans les pièces contigües	1	1	Les erreurs de gestuelle peuvent à ce stade conduire à une contamination directe du produit	100	100
Produit non présent ou non exposé mais présent et exposé dans les pièces contigües en surpression par rapport à la pièce pièce étudiée	2	5			
Produit non présent ou produit non exposé dans la pièce mais présent et exposé dans les pièces contigües en dépression par rapport à la pièce étudiée	3	10			
Produit présent ou exposé avec un risque de contamination indirecte	4	50			
Risque de contamination directe du produit si intervention directe d'un opérateur sur le produit exposé	5	100			
Intensité de la source de contamination et des facteurs d'aggravation: Facteur I					
Pas de source identifiée ou sources résiduelles	1	1	Faible nombre d'intervention sous hotte en cours de remplissage neanmoins l'absence de possibilité de suivre efficacement les interventions constitue un facteur de non maitrise aggravant + produits en IV	100	100
1 ou plusieurs sources accompagnées de facteurs d'atténuation	2	10			
1 source significative	3	50			
1 ou plusieurs sources simultanées avec des facteurs d'aggravation	4	100			
Durée d'émission de la contamination: Facteur D					
<15 minutes	1	1	En routine, sauf casse avec vide de ligne, les interventions réalisées dans un délai <1 minute	1	1
15 minutes à 4 heures	2	5			
De 4 heures à 24 heures	3	10			
De 24h00 à 72h00	4	50			
Plus de 72h00	5	100			
Permanence de la protection locale du produit: Facteur PP					
Aucune protection locale du produit	1	1	Opération manuelle sous flux laminaire	0,1	0,1
Source de contamination permanente présente dans le dispositif de protection (opération manuelle sous hotte)	2	0,1			
Protection locale ouverture régulières mais brève (hotte remplissage)	3	0,05			
Clos mais ouverture possible -ouverture ponctuelle d'une cuve	4	0,01			
Clos en permanence ou barrière totale/isolateur	5	0,001			
Protection générale de la pièce considérée, traitement d'air salle: Facteur PS					
Salle non classée	1	10	Flux laminaire Classe A	0,1	0,1
Classe D 15 V/H	2	5			
Classe C, 25 - 30 V/H	3	1			
Classe B30 - 50 V/H	4	0,5			
Classe A> 50 V/H	5	0,1			
Nature de l'effort physique lors de l'opération manuelle: Facteur EP					
Aucune opération manuelle. Aucune exposition du produit à l'opérateur,	1	1	Effort physique très faible (intervention avec pince)	5	5
Opération manuelle nécessitant un effort physique moyen (pas beaucoup de mouvements pour réaliser l'opération ex. nettoyage à la lingette...)	2	5			
Opération manuelle nécessitant un effort physique important (mouvements fréquents nécessaires pour réaliser l'opération ex. dépotage après nettoyage ou déonta sol mur plafond,...)	3	10			
Traitement ultérieur du produit contre cette contamination: Facteur TP					
Pas de traitement spécifique ultérieur destiné à éliminer le contaminant	1	1	Pas de traitement pour la microbio Mirage pour particulaire	0,5	1
1 traitement ultérieur ayant un effet de réduction de la contamination	2	0,5			
Combinaison d'au moins 2 traitements destiné à réduire la contamination	3	0,1			
Traitement validé d'élimination de la contamination	4	0,05			
SCORE RISQUE produit					
RISQUE NEGLIGEABLE	< 2 000		2500	5000	
RISQUE MAITRISE	2000 - 5000				
RISQUE ELEVE	> 5000				
Commentaires			COMMENTAIRES		
Dans cette partie commentaire l'objectif est d'accompagner les résultats chiffrés d'une partie qualitative pouvant conduire à les moduler. Les commentaires doivent également permettre de cibler spécifiquement sur un processus déroulé dans le groupe étudié			Le risque de remplissage est maîtrisé néanmoins il n'est pas possible à ce jour de connaître la durée et la fréquence d'ouverture des trappes aussi si l'on considère que des erreurs de manipulation pourraient faire entrer du "B dans du A" (ce qui n'est pas démontré par les tests de fumée) le risque devient à ce moment 5 fois plus élevé		
CAPA proposées			CAPA proposées		
En fonction des risques trouvés, des précisions sur les CAPA à engager par système sont proposées ci-contre			La mise en place d'un RABS, devrait contribuer à diminuer d'un facteur 10 le risque observé		

Figure 21 : Extrait de la QRM relative aux activités de la ZAS – cas de la ligne ampoule

Malgré ce constat sur la maîtrise du risque de contamination, il apparaît au travers de l'analyse de risque de la ligne ampoule que des failles peuvent subsister, notamment en raison d'erreurs de manipulation qui pourraient survenir lors d'intervention au cours du procédé.

La ligne ampoule est une ligne de remplissage aseptique, où la stérilisation terminale des produits est impossible en raison de leur thermolabilité. Afin de remédier à tout risque de contamination et dans le but de les anticiper, un des leviers est de supprimer la possibilité d'un contact entre l'opérateur et le produit au moyen de technologies barrières telle que les RABS, point central pour rentrer en conformité avec des nouvelles prérogatives du Draft de l'Annexe 1 des GMP.

Dans le chapitre 6, le cas de la ligne ampoule sera rediscuté et servira de modèle à la mise en évidence pratique des impacts de la nouvelle l'Annexe 1 sur un CDMO. Nous discuterons également de ce qu'implique la mise en place d'un RABS sur une ligne de production dite conventionnelle.

Le travail entrepris par le sous-traitant sur l'élaboration des QRM, bien qu'il soit d'une nécessité absolue pour la rédaction de la CCS et pour mettre en perspective la nouvelle Annexe 1, a été fastidieux et continuera de l'être. En effet, la Gap analyse et les QRM associées sont une image à un instant t des processus qui bouge dans le temps et qui nécessiteront des mises à jour continues.

Au-delà de ça, même si les concepts de QRM et de système qualité portés par les ICHQ9 et ICHQ10 sont en place depuis quelques années au sein des laboratoires pharmaceutiques, « Big pharma » ou sous-traitant, force est de constater que le scope des QRM a gagné en exhaustivité pour justifier toute démarche sur un lot ou son environnement de production. Ce qui n'était nécessairement pas le cas auparavant.

Par conséquent, la partie qui a été la plus contraignante, à l'initiation du projet, a été le chapitre de la nouvelle Annexe 1 relative au PQS et aux QRM, en raison du changement de paradigme. Les laboratoires pharmaceutiques (ce n'est pas propre à ce sous-traitant) utilisaient les outils de l'ICHQ9 pour justifier une problématique qu'ils avaient et pour s'en dédouaner (utilisation rétrospective) alors qu'aujourd'hui ce n'est plus du tout cette approche que l'on doit adopter. La nouvelle Annexe 1 impose une mise en place proactive de l'analyse de risque où la question du risque produit se pose en amont, afin d'anticiper les risques de contamination (contamination particulière, microbiologique ou problématique sur une ligne de production) sans avoir de contrainte à résoudre. L'approche d'analyse des risques est un réel changement d'état d'esprit permettant de mieux formaliser les choix qui sont pris par les laboratoires pharmaceutiques sur un problème qualité/ non-conformité d'un lot et d'aborder différemment la production pharmaceutique.

Partant quasiment de zéro à ce sujet (pas de QRM anticipée associées aux risques), le constat est clair : les laboratoires ont encore énormément de mal à comprendre la nouvelle stratégie et à la mettre en œuvre. L'élaboration et la rédaction d'une QRM demandent du temps et de la réflexion, ce qui n'est pas inné et qui peut s'avérer très compliqué (comme pour la filtration des gaz, sur les SAS, sur la bio décontamination).

D'un point de vue corporate, il a été nécessaire de créer un groupe de travail intersite et de procéder au « benchmarking » afin d'avancer sur les sujets épineux de l'Annexe 1 comme la biodécontamination (nombreuses exigences).

III.4 Élaboration de la Stratégie de Contrôle de la contamination

L'approche globale adoptée par le CMC a été de partir de la Gap Analyse et les QRM associés aux risques pour en faire ressortir la CCS, qui est la traduction de la stratégie de maîtrise de la contamination adoptée par le sous-traitant. Pour ce faire, le CMC s'est également appuyé sur les exigences de l'ICH 10 et de l'USP <1211> - Sterility Assurance, afin d'avoir une vision la plus exhaustive de tous les facteurs influençant la stérilité du produit. Ses facteurs sont illustrés au travers de la figure 22 (54).

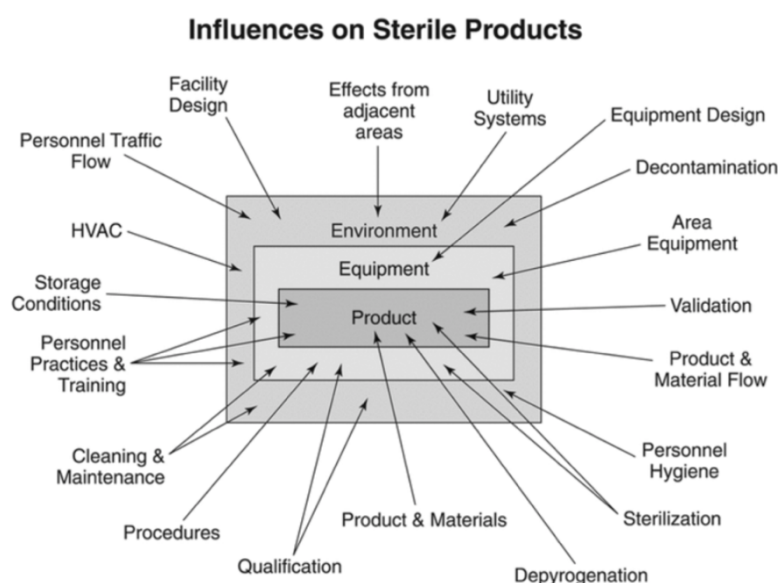


Figure 22 : Les facteurs d'influences appliqués aux produits stériles selon l'USP <1211>

Absolument aucune directive claire n'a été énoncée quant à la forme exacte que devait prendre le document, ni quelle stratégie adoptée pour son élaboration. Document opposable face aux inspecteurs de l'ANSM, il s'agissait de produire un document suffisamment complet pour justifier de la maîtrise des risques de contamination du laboratoire, sans être trop exhaustive afin d'éviter :

- qu'il constitue une porte d'entrée « facile » aux inspecteurs et au clients pour le positionnement de remarques ou écarts réglementaires ;
- qu'il soit difficilement exploitable ;
- qu'il compliqué à mettre à jour ;
- qu'il constitue un point faible pour le laboratoire pharmaceutique.

Afin d'aider les laboratoires pharmaceutiques dans cet exercice de « funambule », l'approche relative à l'élaboration du CCS a été débattue avec l'A3P. Une démarche en 5 étapes a été proposée pour le développement de la stratégie de contrôle de la contamination et sa rédaction. Le raisonnement consiste à aborder les différents aspects du contrôle de la contamination portés par l'Annexe 1 selon la chronologie suivante pour maîtriser le risque :

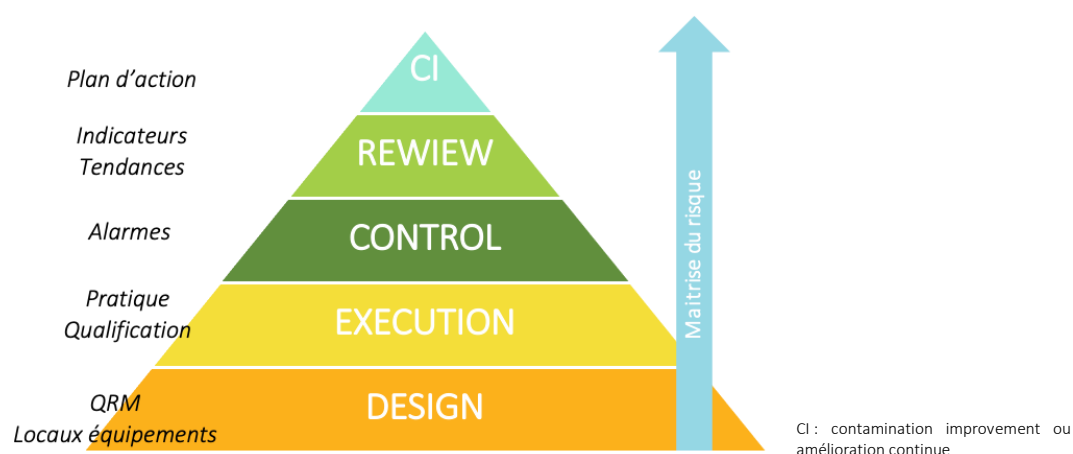


Figure 23 : Approche de l'Annexe 1 via la Contamination Contrôle Stratégie

Dans ce raisonnement, il est primordial de comprendre que le design des systèmes (conception des locaux, des équipements) est à la base de la démarche de maîtrise de la contamination car il implique une compréhension approfondie de tous les processus techniques qui conduit à la qualité du produit et permet de détecter à l'avance les failles de celui-ci. Cela permet, par la suite, de pouvoir maîtriser son procédé et de mettre en œuvre les opérations (pratique de production, procédure d'utilisation....) les plus en adéquation avec celui-ci. La stratégie de contrôle qui en découle (alarmes) et les revues de tendance de ces contrôles (trends and metrics) sont là pour évaluer les performances du procédé et recourir à des ajustements si besoin. Enfin, la CCS fait partie intégrante du processus d'amélioration continue du site.

Il semble être le modèle qui fait un consensus parmi les laboratoires pharmaceutiques et notre sous-traitant.

La stratégie de maîtrise de la contamination rédigée par le sous-traitant fait référence aux programmes, procédures, évaluations des risques et autres rapports qui soutiennent cette stratégie. La CCS est alimentée avec tous les éléments déjà documentés au sein du laboratoire pouvant soutenir et justifier la stratégie en question.

Bien que l'ensemble des éléments contribuent de façon collective à la maîtrise de la contamination, la démarche du sous-traitant s'est astreinte à structurer l'évaluation des risques « contrôles par contrôle » dans chacun des domaines spécifiés et structurer le document comme décrit ci-dessous (*pour des soucis de confidentialité, aucun extrait de la CCS ne sera présenté*):

Contenu par chapitre	Commentaire
1. Conception et design des installations a. Locaux b. Utilités c. Procédés et équipements d. Flux des composants et matériels	Objectif : décrire tout le process (obligation voulue par la nouvelle Annexe 1) de l'entrée des matières jusqu'à la sortie reprise Difficulté : description des connexions aseptiques et interventions manuelles du personnel car on se base sur la maîtrise et les compétences des opérateurs
2. Maitrisés des systèmes ; qualification et surveillance a. Maitrise de l'environnement b. Maitrise des unités et des équipements c. Maintenance préventive	Focalisé sur les 3 types de contaminations explicitées par l'Annexe 1 : particulaire, microbiologique et pyrétique Justification claire de la stratégie choisie et la position du laboratoire
3. Exécution des processus et des opérations a. Nettoyage (locaux) et désinfection b. Approche de la surveillance de l'environnement c. Approche des stérilisations et tests associés d. Maintenance curative	Pas de description de la fabrication Explication des opérations de nettoyage et de désinfection, de conduite de la ligne (entrée des produits, chaînage et changement de format)
4. Personnel a. Hygiène b. Habillage c. Comportement d. Formation, habilitation e. Organisation	Exposition de la stratégie de formation du personnel intervenant dans la ZAC
5. Contamination control pour les étapes du procédé a. Définition des contrôles b. Contrôles des produits c. Contrôles des procédés d. Contrôle de l'environnement e. Monitoring et trends	Description des points de prélèvement, du nombre et ainsi que des stratégies de contrôle. L'objectif n'est pas d'exposer tous les risques de façon explicite dans le CCS, ils sont pour autant suggérés. Les risques sont développés au travers de chaque QRM.
6. Revue de la performance a. Contamination control Trends & Metrics :	Résultats synthétiques de toutes les datas brutes sur les EX dernières années avec un focus sur les classes A et B : indicateurs, résultats des contrôles d'environnement
7. Life cycle management et amélioration continue b. Système qualité c. Système de Change control, Déviations, CAPA, Auto-inspections et réclamation d. Amélioration en lien avec le CCS	Définition succincte des plans d'action déjà portés par les QRM

Figure 24 : Extrait du sommaire de la CCS relative aux activités de la ZAC

Le CCS doit montrer une maîtrise des risques adaptée dont l'historique doit en quelque sorte faire ses preuves. L'approche de l'amélioration dans ce sens doit conduire à revoir le design des procédés qui est la base absolue d'une Contamination Control Strategy robuste et efficace.

Le parti pris du laboratoire est de rédiger cinq documents distincts

- une CCS par ligne : ligne flacon et ligne ampoule ;

- une CCS sur les systèmes généraux et tous les communs : préparation de matériel alimentation dans la ZAC, transfert, entrée de matériel, CDP, cabine de prélèvement ;
- une CCS pour la stérilisation terminale et le mirage (partie relative au risque à la sortie de la ZAC).

Cette articulation permet d'accroître la lisibilité du document, son accessibilité et sa compréhension. Deux mois de rédaction par ligne de production ont été nécessaires pour l'élaboration de chaque CCS qui est « un résumé » du fonctionnement d'une ligne de production en quarante pages mais qui est finalement succinct par rapport à la réelle complexité d'une ligne de production. On peut voir à travers cela tous les impacts temporels et organisationnels qu'implique la mise en œuvre du Draft de l'Annexe 1 pour les CDMO.

Dans le cas de notre CDMO, le domaine d'application des CCS s'établit par ligne et non par produit fabriqué. Cette notion complique sa mise en œuvre en pratique. En effet, c'est un document réglementaire opposable qui dans le cadre d'inspections donnera une vision globale de tous les produits et process injectables/ stériles du site tous clients confondus. Cependant, pour les audits clients il sera nécessairement de l'adapter afin de ne pas trahir la confidentialité des produits et des procédés de production des clients non concernés. Cela demeure une ambiguïté et une contrainte supplémentaire pour les sous-traitants, que les « big pharma » n'auront pas car ils sont détenteur de leur propre portefeuille de médicament.

La constitution de la CCS nécessite d'avoir une parfaite connaissance de l'Annexe 1 pour connaître les attendus. C'est un document sensible car il peut donner lieu à de nombreux écarts, surtout si les inspecteurs ne vont pas plus loin que l'application stricte de la norme. À l'image d'un manuel qualité il est nécessaire d'y décrire les choses de façon positive tout en apportant les justifications suffisantes pour prouver aux instances réglementaires que l'on maîtrise les risques de contamination. Les attendus du CCS sont résumés à travers la figure 25.

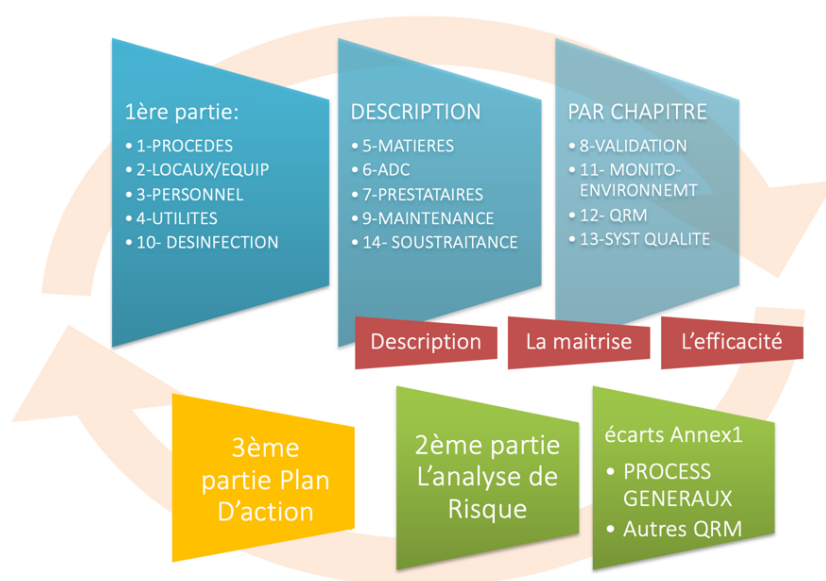


Figure 25 : Les attendus de la Control Contamination Strategy

III.5 Mise en œuvre des changements et difficultés associées

Comme développé dans le chapitre 1, la Gap Analyse du Draft de l'Annexe 1 s'est traduite par douze travaux majeurs à opérer sur le site pour rentrer en conformité avec la norme avec des impacts conséquents sur l'entreprise.

Le raisonnement, défendu par le comité de pilotage du projet, pour la mise en œuvre des changements, s'est basé sur la même approche que pour l'élaboration de la CCS : travailler en priorité sur la partie design des locaux et des équipements avant de mettre en place l'organisation autour de ce qui est désigné. Qui dit design dit travaux de conception, dit investissement conséquent et coûteux mais également des contraintes associées auxquelles va devoir répondre le sous-traitant.

De façon générale, au sein d'une entreprise, deux types de dépenses coexistent en fonction de la nature et de l'ampleur des efforts financiers à produire pour mettre en œuvre des changements :

- **les dépenses de capital, appelées CAPEX** : elle correspondent aux dépenses qui contribuent au développement de l'entreprise comme les achats de nouveaux biens à l'image de nouveaux équipements ou de nouvelles lignes de production ou aux dépenses de maintenance et de modernisation d'unités de production visant à étendre la durée utile des moyens de production existants. La particularité de ce type de dépenses est qu'elles sont amorties avec le temps, généralement durant toute la vie du bien et qu'elle consiste en des investissements majeurs.
- **les dépenses d'exploitation, appelées OPEX** : elles désignent les dépenses récurrentes d'une entreprise liées à un produit, un procédé, un système. Elles se rapportent à des dépenses encourues de façon continue, qui peuvent inclure les coûts de personnel. Elles sont caractérisées comme dépenses de fonctionnement et conviennent aux évolutions sur le plan technologique à la suite des dépenses d'investissement.

La mise en œuvre des changements relatifs aux nouvelles exigences du « Draft » de l'Annexe 1 a nécessité l'élaboration d'un business plan tenant compte de ces deux facteurs. Aussi, les douze travaux de l'Annexe 1 ont été regroupés par domaines d'investissements.

Le choix du type d'investissement dépend de la compréhension qu'a le laboratoire de l'impact que les dépenses de capital impliquent pour la « santé » de l'entreprise. En effet, beaucoup de laboratoires sont limités quant au montant dont ils peuvent disposer. Pour pouvoir y accéder, les activités associées, dans notre cas la production de médicaments stériles selon la nouvelle Annexe 1, doit être génératrice de produits.

Dans le cadre du projet d'Annexe 1, le comité de pilotage a particulièrement concentré ses efforts sur les modifications nécessitant des CAPEX. En effet, les investissements associés sont ceux qui impactent le plus durement le sous-traitant et qui demandent le plus de travail de réflexion. En effet, celui-ci est en lien direct avec le design des locaux et des équipements et demande des efforts d'investissement conséquent, soumis à des argumentaires robustes et des études de faisabilité quant à la possibilité d'enclencher les changements. Parmi les écarts à l'Annexe 1, on y retrouve les travaux à engager pour :

- Les lignes de remplissage aseptique avec l'installation de RABS
- Les sas avec les cascades de pression
- Le monitoring des processus et traçabilité

Le tableau XXV résume les contraintes majeures rencontrées par le sous-traitant lors des réflexions entreprises pour la mise en œuvre des changements relatifs au CAPEX. Il permet de rendre compte des réalités et des difficultés rencontrées par les industriels pour composer avec la conception existante de leur unité de production et les nouvelles prérogatives de l'Annexe 1. Cela met en exergue le fait que lors des travaux de remise à jour de l'Annexe 1, les membres du IWG ne se sont pas penchés sur les difficultés de mise en œuvre de cette nouvelle mouture pour les laboratoires pharmaceutiques.

Projet CAPEX avec fort impact financier	Contraintes / Difficultés
<i>Revamping des lignes de remplissage aseptique flacon et ampoule ,</i>	→ Installations coûteuses → Nécessité de créer ou de libérer de l'espace pour l'implémentation de nouvelles installations : → Faisabilités techniques liées aux systèmes barrières discutées: – dans notre cas, la mise en place des isolateurs est impossible pour des raisons techniques et d'infrastructure, la hauteur sous plafond n'étant pas assez importante pour pouvoir positionner les moteurs d'extraction (engagement de travaux de démolition pour placer des isolateurs) – les isolateurs sont absolument incompatibles avec le nombre de format produit sur le site et la diversité des produits. De fait, il est difficile l'allier des lignes multiproduits et la production aseptique sous isolateurs : ici la campagne dure ½ journée avec 2 changements de format dans la journée donc irréaliste. → Plusieurs lignes à revamp : impossible d'engager les travaux sur toutes les lignes donc nécessite de prioriser les investissements en fonction du « business case » → Installations vieillissantes qui ouvrent sur des contraintes techniques ou qui rendent incompatibles la mise en place de systèmes barrières – <u>Exemple 1 :</u> le scellage des ampoules en remplissage aseptique est effectué à l'aide de chalumeaux. Problématique : le positionnement des bras de gant sur un ligne possédant ce dispositif de scellage nécessiterai un arrêt des chalumeaux en cours de production à chaque fois que l'opérateur approcherai ses mains au-dessus des chalumeaux. Cette hypothèse est irréaliste donc cela demande énormément de réflexion pour trouver des solutions qui répondent à l'Annexe 1 et au design des équipements existants. – <u>Exemple 2 :</u> les sertisseuses des lignes aseptiques sont alimentées en gravitaire. Les dispositifs de fermeture (appelée Cape) arrivent par le haut de l'équipement en zone conventionnelle avec un contact opérateur : pour être en conformité avec l'Annexe 1 et éliminer le contact produit, il faudrait installer un élévateur pour les charger avec un sas. Problématique : l'équipement n'a pas le bâti pour accueillir le dispositif d'élévation. Cela complique donc la faisabilité, maximise les risques, baisse la cadence et l'efficacité de la ligne et augmente les contraintes pour le personnel de fabrication puisque l'équipement n'a pas été conçu pour cela à l'origine. – <u>Exemple 3 :</u> les tunnels de dépyrogénéation n'ont jamais été conçu pour faire de la décontamination de la zone froide alors que l'Annexe 1 l'impose désormais.

<i>Revamping des SAS de production</i>	→ Tous les sas ne sont pas dotés de la totalité des cascades de classes strictement imposées à présent par l'Annexe 1 : $D > C > B > A$ Conséquence : tous les sas doivent être repris pour créer les cascades de pression imposées par l'Annexe 1. Problématiques majeures : – contraintes structurels liés aux infrastructures car il faut avoir la place et la possibilité de revamper des sas – ajout de climatisation devant supporter les nouveaux sas avec les taux de renouvellement d'air des salles rajoutées : extrêmement coûteux – obsolescence des 11 CTA injectables qui sont anciennes, qui supportent déjà le développement de l'atelier et qui ne sont pas surdimensionnées. Donc l'ajout de sas supplémentaire pour répondre à l'Annexe 1 imposent leur changement, ce qui représente un travail monstrueux et qui demande du temps.
<i>Monitoring des processus et traçabilité</i> <i>Exemple : traçabilité des deltas de pression sur tous les filtres process</i>	→ l'Annexe 1 renforce considérablement le monitoring des processus avec l'obligation d'établir des données de tendance et de rajouter des points de contrôle Problématiques majeures : – lot d'interventions conséquents avec des coûts extrêmement importants – la modification impacte tous les produits comme c'est le cas pour la stérilisation et le monitoring des points froids – dans notre cas, les systèmes et les automates qui pilotent les équipements sont saturés, il faut donc rajouter des capteurs pour justifier des points froids dans les autoclaves ou des delta de pression : cela implique le changement de tous les automatismes car les automates n'ont plus la capacité (tout comme les sas) de prendre autant de données supplémentaires.

Tableau XXV : Exemple des contraintes et difficultés relatives aux CAPEX

Les OPEX ne sont pas en reste et constituent le second axe de dépense du sous-traitant relatif au Draft de l'Annexe 1. Ils regroupent tous les grands thèmes sur lesquels la CCS et les écarts à l'Annexe 1 ont fait ressortir des points faibles ou impacts. Néanmoins, comparé aux CAPEX, ils ne demandent pas d'efforts d'investissement aussi importants. Les écarts ont été regroupés par entités d'activités cohérentes pour commencer à travailler sur les changements à mettre en œuvre, parmi lesquels (liste non exhaustive) :

- la protection des produits ;
- la décontamination des locaux ;
- les pratiques aseptiques et connexions aseptiques associées ;
- les pratiques des APS ;
- Pupsit et filtration ;
- la filtration des gaz.

Les travaux relatifs aux dépenses d'exploitation OPEX s'initient par petit groupe multidisciplinaire dont les compétences varient en fonction du sujet traité et en passant systématiquement la réalisation d'une QRM. Les travaux liés aux OPEX impactent surtout le niveau de productivité des lignes de production et les cadences, à l'image de la filtration des gaz qui va obliger le sous-traitant à augmenter le nombre de test sur ses filtres, avec le passage d'un test tous les quinze jours à un test tous les lots. Il est évident que l'impact n'est pas le

même en termes de cadence, de productivité et de conformité. Aucun projet OPEX ne sera engagé sans la mise place au préalable de la démarche de QRM.

Associée au projet OPEX et CAPEX, les autres aménagements à réaliser sur le site concernent les sujets relatifs à la qualité. Il regroupe les travaux sur les CCS, les procédures « corporate » à associées, l'intégration du CCS dans toutes les démarches de maîtrise de la contamination tels que les Change Control, les PQR ou Revues Qualités Produits. Cela va demander un travail de révision des CCS continu qui s'inscrit dans la durée. En effet, le CCS va devenir un système qualité à part entière dans le Système de Quality Management. Il y aura désormais trois processus qualité différents au sein des laboratoires pharmaceutiques :

- le process Change Control ou contrôle des changements ;
- le process Déviation ;
- le Process de Maitrise de la contamination avec les CCS.

Ce sont, à terme, les attendus des régulateurs et des autorités réglementaires.

Conclusion : La remise en conformité de l'unité de production stérile va demander un travail considérable de remise à niveau de la part du CDMO, avec un impact temporel, financier humain et organisationnel sur tous les services du site. La stratégie voulue par la direction est d'engager les investissements lorsque l'officialisation de l'Annexe 1 sera plus clairement défini.

Actuellement, le CDMO est plus dans une phase de poursuite des QRM avec les groupes de travail et de concrétisation des investissements et de solutions de remise à niveau à moindre impacts pour le laboratoire.

III.1 Passage des systèmes de production conventionnels aux technologies barrières : revamping de lignes ou nouvelles installations ? Cas de la ligne ampoule.

Même si nous venons de voir que les contraintes liées à la mise en œuvre des exigences du « Draft » de la nouvelle Annexe 1 sont empreintes d'une forte complexité, il n'en demeure pas moi qu'elles restent obligatoires. À l'heure de la publication officielle de l'Annexe 1, CDMO comme laboratoires pharmaceutiques devront savoir apporter des solutions techniques visant à produire un médicament stérile de qualité, sûr pour le patient et dans le respect des exigences définies par cette nouvelle note explicative.

L'un des impacts majeurs de l'Annexe 1 concerne le recours aux systèmes barrières afin de réduire le risque de contaminations microbiologiques et particulaires. L'objectif, ici, est d'exposer la démarche qui a été entreprise par le sous-traitant pour répondre à l'Annexe 1 quant à la suppression du contact entre l'opérateur et le produit. L'intérêt de cette démarche est de mettre en lumière les impacts du passage d'une zone de production conventionnelle existante aux technologies barrières et les conséquences associées. Pour les raisons évoquées précédemment, le sous-traitant a opté pour la mise en place de RABS.

Le site possède plusieurs lignes de fabrication de produits injectables, que ce soit sur le modèle de répartition aseptique ou de stérilisation terminale.

Pour pouvoir mettre en œuvre les changements, les experts production ont considéré le niveau de criticité des lignes de production afin de prioriser les études de faisabilité.

Ainsi, les critères suivants ont été appliqués pour la priorisation :

- Les procédés aseptiques sont prioritaires par rapport aux procédés de stérilisation terminale car les risques de contamination sont plus importants. Les processus sont plus complexes du fait de l'environnement de production A dans B, du fait de la nécessité d'une filtration stérilisante et du fait de la criticité associée au PUPSIT
- Les produits aseptiques humains sont prioritaires par rapport aux produits aseptiques animaux

Considérant les critères ci-dessus, la ligne de répartition aseptique relative aux ampoules est la première ligne sur laquelle le projet de revamping a été entrepris.

III.1.a Impact de la mise en place d'un RABS à court et long terme sur une ligne de production aseptique – cas générale

La mise en place d'un RABS sur une ligne de production aseptique constitue une solution intermédiaire entre une zone de production conventionnelle, plus suffisante au regard de l'Annexe 1 pour l'obtention et le maintien d'un NAS, et un isolateur qui dans notre cas est incompatible avec les infrastructures et le modèle de production du sous-traitant.

Pour rappel, le RABS permet :

- la rénovation d'installation de traitement aseptique existante, ce qui est notre cas ;
- la séparation physique de l'opérateur et de la zone critique par l'intermédiaire de séparations rigides et de gants. Pour autant, la séparation n'est pas stricte car l'ouverture des portes est possible (pour des interventions techniques par exemple) et nécessite le maintien d'une zone conventionnelle de classe B autour du RABS.

Comparé à un isolateur, il apporte plus de flexibilité. Il permet de simplifier et de raccourcir les changements de produits et de simplifier la qualification.

Cependant, le passage d'une zone de production conventionnelle A dans B à la mise en place d'un RABS est jalonnée de contraintes. Il impacte de façon conséquente les installations existantes, les pratiques et les modes de production puisque les équipements et les produits fabriqués sont isolés du reste de l'environnement de la zone où se situe le RABS. Ainsi, son installation entraîne des conséquences techniques et financières à court et long terme qu'il est important et obligatoire de mesurer à l'initiation du projet, avec des coûts d'investissement et de fonctionnement qu'il est peut-être compliqué de supporter et d'absorber pour un sous-traitant.

La mise en place d'un RABS nécessite donc :

- un système barrière correctement conçu avec un flux d'air aérodynamique ;
- une surveillance du système (gestion) ;
- un système qualité en place ;
- une pièce environnante de classe B appropriée ;

- un habillage spécifique et stérile avec une blouse intégrale, des lunettes de protection et des bottes stériles, en adéquation avec la classe B ;
- une formation adéquate des opérateurs ;
- une désinfection initiale avec un agent sporicide de haut niveau. La validation de la biodécontamination au sein du RABS doit se faire conjointement à celle de la zone.
- la validation ou revalidation des procédés déjà existant sur le site
- la réalisation d'APS ;
- la mise en place de procédures opératoires normalisées et appropriées pour les interventions rares (exemple : dégagement de la ligne, documentation de l'évènement...). L'ouverture des portes du RABS revêt un réel risque de contamination puisque plus aucune barrière physique n'isole les zones critiques de l'environnement dans lequel il se trouve. Il est alors essentiel de bien cadrer les conditions dans lesquelles cette ouverture pourra s'effectuer.

Une évaluation des coûts d'investissement et de fonctionnement d'un RABS nécessite une étude détaillée des éléments à considérer pour un projet de revamping afin de rendre parfaitement compte des conséquences que cela entraîne pour un laboratoire pharmaceutique à court terme et à long terme. Ils se doivent d'être débattus et argumenter pour justifier et motiver l'investissement. Le diagramme d'Ishikawa présenté en figure 26 résume, selon la méthodologie des 5M, les éléments à prendre en compte pour la réalisation de l'étude de faisabilité, nécessaire à l'argumentaire préalable au lancement du projet. Il permet d'avoir une vision exhaustive des facteurs d'influences sur les coûts totaux d'investissement et de fonctionnement d'un RABS .

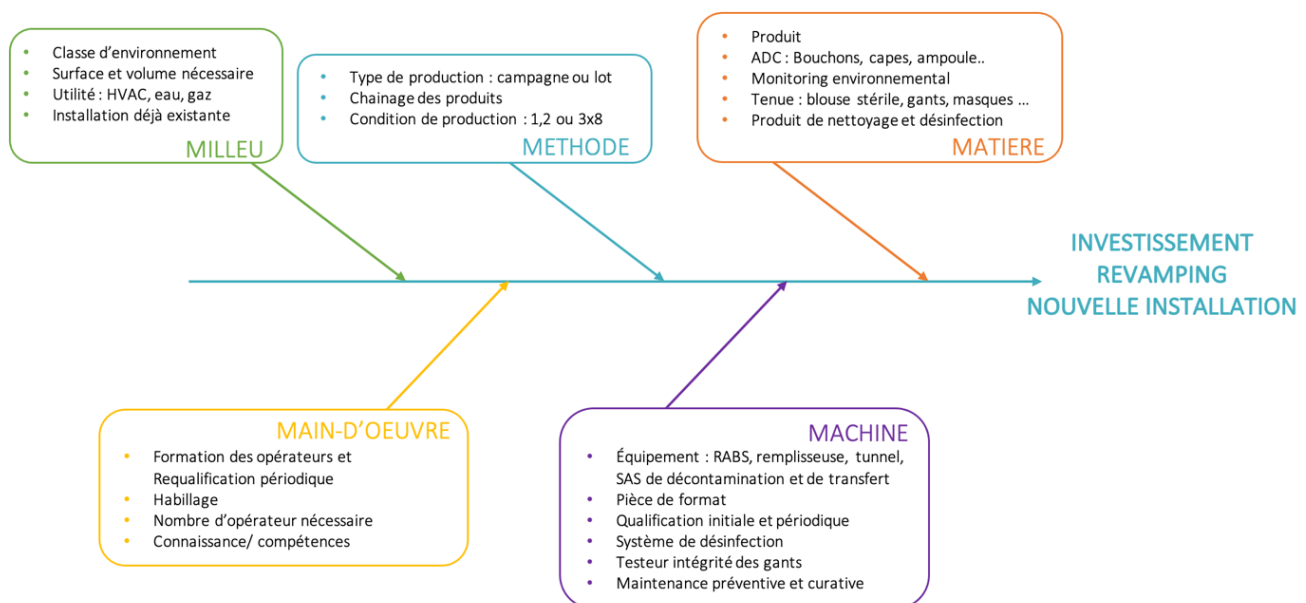


Figure 26 : Classement des facteurs d'influences relatives à l'implémentation d'un RABS

Si l'on considère une ligne de répartition aseptique sous RABS selon l'hypothèse suivante : un seul lot produit par jour, avec huit heures de remplissage sur deux équipes, 200 lots par an, en mode campagne ou par lot sur trois formats, l'évaluation des coûts d'investissement et de fonctionnement rendent compte des résultats suivants :

- **Coûts d'investissement immédiat** : l'investissement financier relatif à la mise en place ne comprend pas uniquement le RABS mais également l'environnement qui l'entoure, et les éléments qui permettent sa mise en service et son correct fonctionnement. Aussi lors d'un projet de revamping ou de nouvelle installation il est important de considérer :
 - les locaux : le dimensionnement de la salle dans lequel il va se trouver et l'encombrement ainsi que les SAS à ajouter ;
 - l'adéquation et le dimensionnement de le CTA permettant de prendre en charge ce RABS ;
 - les équipements implémentés : autoclave, ligne de répartition ;
 - les éléments connexes nécessaires au bon fonctionnement : système de décontamination associé, testeur de gants, la qualification des équipements, le matériel de nettoyage.

	Coûts d'investissement en € – RABS	
	Salle B,C,D avec SAS	RABS
Coût d'investissement		200 000
CTA	1 300 000	80 000
SAS H ₂ O ₂	350 000	-
Autoclave	20 000	-
Ligne de répartition	250 000	-
Matériel de nettoyage	50 000	-
Testeur de gants	-	-
QI/QO, cycle de décontamination	8 660	15 000
Total individuel	3 728 660	295 000
TOTAL	4 023 660	

Tableau XXVI : Résumé des coûts d'investissement liés l'achat et l'installation d'un RABS en Euros (55)

- **Les coûts de fonctionnement récurrents à long terme** : ils comprennent :
 - **Les dépenses énergétiques** : elles seront fonction de la surface occupée par la nouvelle installation au niveau de la salle d'environnement B ;
 - **Nettoyage et désinfection** : la quantité de produit de sporicide sera à évaluer comme consommable et la biodécontamination devra être validée
 - **Habillage** : c'est un poste de dépense conséquent qu'il est important de maîtriser au vu des rotations de tenue et de leur usure, le temps d'habillage est également à prendre en compte ;
 - **Formation du personnel** : de façon générale le temps de formation d'un opérateur en classe B est de 6 mois auquel il faut ajouter les nouvelles contraintes concernant l'équipement et la familiarisation des manipulations sous gants ;
 - **Qualification/ Requalification** : 4 à 5 mois de qualification sont nécessaires à l'implémentation d'un RABS sur une ligne de répartition aseptique. La requalification, quant à elle sera plus rapide, mais nécessitera d'être réalisée de façon périodique ;

- APS : il sera nécessaire de valider les APS pour chaque lot produit en phase d'installation ainsi que pour chaque équipe afin de qualifier et requalifier les opérateurs sur ligne de répartition aseptique en zone de classe B ;
- Gestion des déviations
- Surveillance microbiologique ou monitoring : dans le cas de l'étude, le suivi des particules viables représente 50 prélèvements par équipe (avec 11 prélèvements pour la classe B et 39 prélèvements pour le RABS).

	Classe B / équipe	RABS / équipe
Actifs viables	1	3
Passifs viables	4	6
Test de surface	6	30
Total/ lot	50	

Tableau XXVII : Monitoring des particules viables relatives à un RABS (55)

L'ensemble des coûts d'investissements à engager par le laboratoire pharmaceutique sont résumés ci-après. Dans notre exemple, l'installation d'un RABS sur une ligne de répartition aseptique conforme à l'Annexe 1 s'élève à 4 414 666 €. Ce montant englobe le prix de l'équipement, de la formation initiale et les APS à réaliser lors de l'installation. A cette somme, il est important d'ajouter les frais de fonctionnement annuel qui s'élèvent à 760 991€. Ce sont, bien entendu, des estimations liées à une situation donnée mais rend bien compte de la lourde charge que cela implique pour un laboratoire pharmaceutique et encore plus pour un sous-traitant.

	Postes d'investissements	Coût en €
Investissement	Investissement équipement	4 023 660
	Formation initiale	90 000
	APS initiaux	300 000
	TOTAL	4 413 660
Fonctionnement	Requalification annuelle	10 000
	Habillage	38 955
	Nettoyage	34 196
	Énergie	29 000
	Monitoring	30 000
	Gestion des déviations monitoring	374 400
	APS périodique	240 000
	Consommables et autres	6 840
	TOTAL	760 991

Tableau XXVIII : Résumé des coûts d'investissement et des coûts annuels courant pour un RABS (55)

Il est évident qu'un changement de technologie aussi important s'accompagne d'autres sources de contraintes, de problématique et de questionnements qui constituent un enjeu majeur pour un site sous-traitant ou laboratoire pharmaceutique, que ce soit pour le service

production que pour les services connexes (assurance qualité, contrôle qualité, ingénierie, etc.) :

- les délais nécessaires à la mise en service du RABS et des systèmes associés ;
- les temps d'arrêt de production ;
- les délais de validation de procédés ;
- les délais nécessaires à la production du premier lot commerciale ;
- les contraintes liées au transfert de produit d'une ligne de répartition conventionnelle à une ligne sous RABS ;
- les contraintes liées à la nécessité d'une flexibilité de l'outil de production pour le changement de produit ;
- les contraintes liées à la nécessité de travailler en mode campagne et multiproduits ;
- les nouvelles contraintes appliquées aux opérateurs et la pénibilité au travail ;
- les coûts liés à l'arrêt de production et à la perte de lot ;
- les contraintes et les coûts liés aux APS positif pour le lot comme pour les opérateurs ;
- les contraintes liées à la maîtrise de la contamination. Il faut retenir que les RABS de sont pas des systèmes étanches ;
- les contraintes liées au temps de productions ;
- la difficulté liée à la matérialisation des procédés de nettoyage et des procédés de désinfection pour de telle technologie et les temps autour de ces enchaînements d'étapes ;
- le risque de contamination étant en réalité beaucoup plus présent aux moments des inter-lots ou inter-campagnes qu'au moment même de la réalisation du procédé de fabrication.

Cette étude démontre l'ampleur des postes de dépenses et des contraintes associées à la mise en conformité d'une ligne de production au regard du « Draft » de l'Annexe 1, qui est influencée par une multitude de paramètre difficile à mesurer tant que le norme n'est pas effective. Il s'agit là d'une supposition.

III.1.b Impact de l'Annexe 1 sur la ligne Ampoule et plan de remédiation

La ligne ampoule est une ligne de remplissage aseptique positionnée en ZAC A dans B. L'analyse des risques menée sur les activités injectables, au travers de la QRM associée, avait indiqué que le risque de remplissage était maîtrisé mais que des erreurs de manipulation humaine pouvant potentiellement faire pénétrer une contamination de la zone de classe B vers la zone de classe A, qui est la zone de remplissage aseptique.

Dans le but d'un revamping (ou réhabilitation) de la ligne, chaque équipement situé en ZAC a été scrupuleuse étudié, en relevant les actions de remise en conformité à entreprendre pour que la ligne réponde aux exigences de l'Annexe 1. Le tableau XXIV résume cette analyse en reprenant les points de l'Annexe 1 concernés et le niveau d'impact.

Pour la détermination du niveau d'impact, il a été pris en considération l'ensemble des facteurs sur lequel le revamping pouvait influencer, à savoir :

- facteur financier ;
- facteur projet (ressources...) ;
- facteur client et réglementation(transfert de produit) ;

- facteur stocks (correspond au stock à constituer en amont et nécessaires pour arrêter la machine) et Supply chain;
- facteur formation du personnel et organisation

Quatre niveaux ont été déterminés:

- *: Mineur
- **: Modéré
- ***: Majeur
- ****: Important

Équipements	Actions de remédiation	Annexe 1	Impacts
Laveuse d'ampoule	Contrôle des paramètres et asservissement	NA	***
	Connexion au réseau WFI	NA.	**
	Intégrité des filtres	8,9	*
Tunnel / Dépyrogénéation	Surveillance des paramètres	8,49 -8,67	****
	Deuxièmes sondes T° pour le contrôle	8,50	****
	Débit d'air et différence de pression à mettre à niveau	8,67	***
Ligne de remplissage et scellage	Exigence RABS	4,3- 4,23	****
	Pesage en ligne et IPC ou extérieur	7,3 - 8,9 8,10	****
	Sas ou trappes de passage	8,46	***
	RABS/désinfection en tunnel à valider	4,23- 4,24 8,52	***
Filtration/ Tubing/ Connections	PUPSIT en place (intégrité)	8,84	***
	Surveillance du processus de filtration (pression, débit...)	8,87	**
	Filtres à gaz et à événements testés dans l'ensemble de filtration	8,89- 8,90	****
	Réduire les connexions stériles après filtration	8,15 -8,118 8,120	***
	Pompes et tubulures pré-assemblées avant installation sur ligne	8,16	***
	SIP : sondes T° & P à chaque point froid	8,63	**

SIP : stérilisation in place T° : Température P : pression

Tableau XXVIV Composition de la ligne Ampoule et actions de remédiations associées aux équipements

À l'issue de l'étude et au regard des impacts, il a été décidé que les actions de remise en conformité à mener sur la ligne ampoule concerneraient, par ordre de priorité, la remplisseuse ampoule (où le risque de contamination est le plus important) et le tunnel de dépyrogénéation de la façon suivante :

- **Tunnel**
 - maîtrise des delta P ;
 - enregistrement des paramètres et suivi des alarmes (ajout de sondes) ;
 - stérilisation de la zone de refroidissement ;
 - conception sur la partie contamination particulaire (recirculation) ;
- **Remplisseuse**
 - mise en place d'un RABS avec:
 - gants de manipulation et système de vérification de leur intégrité ;
 - transfert produit via un RTFS (rapide transfert fluid system ;) ;
 - contrôle permanent (supervision) des ouvertures des trappes (point pouvant être à l'origine de contamination selon la QRM) ;
 - intégration des pesées sous hotte ;
 - modification du réseau d'inertage d'azote post-filtre ;
 - décontamination de la classe A (jusqu'à la zone refroidissement tunnel) ;
 - sas d'entrée /désinfection du matériel ;

Associés à la réhabilitation du tunnel de dépyrogénéation et de la remplisseuse, la mise en place du PUPSIT en ligne et des filtres à gaz dans l'ensemble de filtration font également partie des modifications à opérer en priorité au regard de leur niveau d'impacts sur le produit et le procédé. De plus, ces deux éléments, selon la nouvelle Annexe 1, ne peuvent pas être pris en compte indépendamment du procédé de fabrication mais doivent y être intégrés.

III.1.c Revamping de la ligne ou nouvelle installation : stratégie et alternatives

Dans cette période compliquée (épidémie de Covid, guerre en Ukraine), le manque de visibilité sur l'avenir et la pérennité des entreprises poussent les dirigeants des laboratoires pharmaceutiques, et encore plus pour les CDMO, à retarder voire à geler les gros investissements sur les moyens de production. Cependant, à l'image de la nouvelle Annexe 1, les industriels du secteur pharmaceutique sont contraints de répondre aux exigences normatives toujours plus strictes afin de satisfaire à la totalité des évolutions, sous peine de perte de marché et de forte diminution de leurs résultats.

La solution la plus évidente pour rentrer en conformité avec les exigences réglementaires serait la mise en place d'installation neuve afin de garantir la pérennité de leur outil de production et éviter de lourde perte financière. Cependant, les équipements de production pharmaceutique et notamment les lignes de répartition aseptique derniers cris ou encore les systèmes barrières tels que les RABS ou les isolateurs, sont des technologies complexes et coûteuses nécessitant des investissements souvent bloquant pour les sous-traitants. De ce fait, les industriels ont fréquemment recours au revamping de tout ou partie de la ligne.

Le revamping encore appelé retrofit (rénovation ou réparation en français) consiste en un ensemble d'interventions sur une installation industrielle existante visant à accroître ses performances ou de l'adapter à de nouvelles contraintes/ exigences techniques ou réglementaires. Son but premier est la pérennisation de l'installation en assurant le maintien de son fonctionnement tout en procédant à la modernisation en y intégrant les dernières innovations. Lors d'un revamping seule les éléments strictement nécessaires sont modernisés.

Cette alternative intéressante permet de réduire les coûts d'investissement tout comme la durée du retour sur investissement, en tout cas théoriquement. En effet, il faut rester prudent, d'où la nécessité d'étude poussée de faisabilité ou « business plan » car sur des lignes de production trop vieillissantes voire obsolètes il peut s'avérer plus complexe et plus coûteux de procéder au revamping que d'investir dans une ligne neuve. Tout est une question de choix stratégiques.

Dans ce contexte, la démarche priorisée dans un premier temps par le sous-traitant est revamping partiel de la ligne ampoule avec mise en place d'un RABS.

Partant de ce postulat, différentes stratégies et hypothèses ont été réfléchies par le CDMO sur le coût du revamping et la pertinence du revamping tant vis-à-vis :

- de l'Annexe 1 en elle-même ;
- que des contraintes structurelles ;
- que des contraintes techniques et d'obsolescence des équipements de la ligne ;
- que des rendements et de l'efficacité de la ligne post-revamping ;
- que des impacts HSE (Hygiène Sécurité Environnement).

Cette démarche s'est appliquée pour différents scénarios de mise en conformité de la ligne Ampoule. Cinq stratégies ont été étudiées, incluant même l'hypothèse de l'achat d'une ligne ampoule neuve répondant à toutes les nouvelles exigences de l'Annexe 1, notamment sur la réduction du risque de contamination.



Figure 27 : Hypothèse de mise en conformité de la ligne ampoule selon le Draft de l'Annexe 1 (55)

III.1.d Chiffrage et faisabilité du revamping de la ligne Ampoule

Pour chaque alternative, une évaluation des coûts globaux d'investissement CAPEX a été réalisée afin de rendre compte de la viabilité des alternatives, de justifier les investissements, de motiver la décision finale quant aux choix de l'alternative, appelé « business case ».

Tout comme l'exemple développé dans le paragraphe IV.1.a, ont été pris en considération, en fonction des alternatives, pour l'évaluation des coûts :

- les équipements : tunnel, ligne de remplissage, RABS, système de transfert ;
- les investissements relatifs à la formulation ainsi qu'au système de filtration (Pupsit, filtration des gaz, etc.) ;
- les investissements liés aux automates process : comme déjà évoqué, l'Annexe 1 renforce les exigences relatives au monitoring des process qui nécessite, entre autres, l'installation de nouveaux capteurs au sein des équipements mais que les automates n'ont pas la capacité de prendre en charge car ils trop saturés. Cela nécessite une remise à niveau des automates existant ou leur intégration dès la phase de développement auprès du fournisseur d'équipement ;
- les locaux : réorganisation des unités de production ;

	AMPOULE		
	ALT. #11	ALT. #12 & 14A	ALT. #14C
EQUIPEMENT	280 000 € - 320 000 €	1 550 000 € - 1 750 000 €	2 250 000 € - 2 650 000 €
FORMULATION/FILTRATION	280 000 € - 320 000 €		
 AUTOMATE PROCESS-OBSOLESCENCE	290 000 € - 310 000 €		
INFRASTRUCTURE	- €	270 000 € - 300 000 €	270 000 € - 320 000 €
CAPEX	850 000 € - 940 000 €	2 390 000 € - 2 680 000 €	3 090 000 € - 3 600 000 €
 CHARGES ANNEXES	150 000 € - 190 000 €	450 000 € - 550 000 €	450 000 € - 550 000 €
TOTAL COUT D'INVESTISSEMENT +/- 20 %	1 000 000 € - 1 130 000 €	2 840 000 € - 3 230 000 €	3 540 000 € - 4 150 000 €

Figure 28 : Synthèse budgétaire par alternative relative à la remise en conformité de la ligne ampoule (fourchettes d'estimations)

Pour les différentes alternatives, le total des dépenses est compris entre un million d'euros au plus bas et 4 millions d'euros, au plus haut, pour une nouvelle installation.

À ce stade et malgré un coût d'investissement moindre, l'alternative #11, a été écartée de la stratégie car elle consistait au retrofit du tunnel de dépyrogénéation qui avait plus de 35 ans et qui n'était pas été conçu pour faire de la décontamination des zones de refroidissement. Dans cette situation et au vu de l'obsolescence de l'équipement, le revamping ne permettait pas d'atteindre le niveau de conformité imposé par l'Annexe 1.

Nous constatons à travers cette étude que le premier impact majeur de cette nouvelle Annexe 1, est financier. Que ce soit pour le revamping de la ligne complète ou l'implantation d'une ligne externe, l'investissement à engager est compris entre trois et quatre millions d'euros. Cela peut paraître « dérisoire » à l'échelle industrielle. Ce constat est sûrement vrai pour les « big pharma » qui ont la capacité de financer de telles sommes mais pas nécessairement pour les CDMO, pour lesquels il est important de corréliser ces chiffres au retour sur investissement.

Il faut garder en mémoire que l'industrie pharmaceutique reste une « industrie » qui est jalonnée par des marges, un chiffre d'affaires (CA) à atteindre et des bénéfices à dégager. Bien entendu, tout cela ne doit pas se faire au détriment de la qualité du produit et de la sécurité du patient.

Un planning provisionnel a été établi pour les solutions alternatives envisagées. Au minimum neuf mois d'arrêt sont nécessaires pour l'implémentation d'une ligne neuve contre seize mois pour une ligne revampée incluant toutes les deux un RABS, son installation et sa qualification. Ces estimations sont le reflet d'une situation qui ne prend pas en compte les problématiques et contraintes associés tels que les retards que l'on rencontre souvent sur des projets de conception d'envergure.

L'impact temporel du revamping de la ligne, avec la mise en place d'un RABS et la remise en conformité des équipements existant, apparaît comme considérable et renvoi aux contraintes liées aux marchés. Un arrêt de ligne signifie un arrêt de production (dont l'estimation reste incertaine) pouvant lourdement impacter le CDMO qui est lié par contrat avec plusieurs clients auxquels il doit rendre des comptes. Même si celui-ci est moins onéreux il est empreint de plus de contrainte, de complexité et de risque que par rapport à une nouvelle installation. Encore une fois, l'up grade d'une norme réglementaire telle que l'Annexe 1 ne peut pas se faire aussi rapidement que les instances réglementaires le souhaiteraient au vu des contraintes temporelles faramineuses, et il ne s'agit que d'une ligne de répartition aseptique.

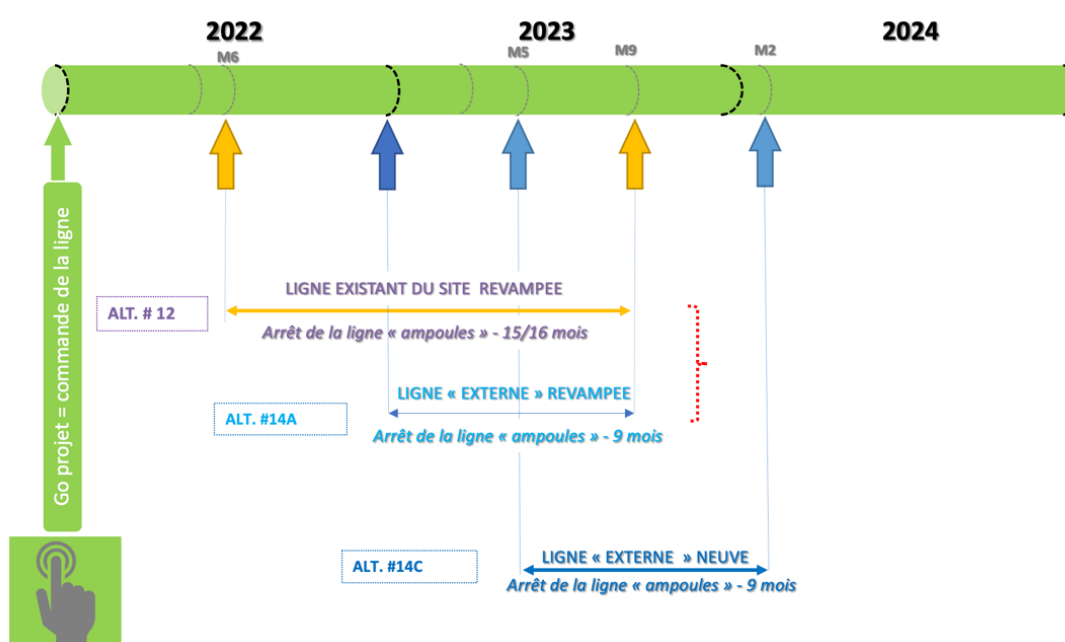


Figure 29 : Planning prévisionnel relatif au projet ampoule

Parallèlement à l'impact financier et l'impact temps, la productivité finale de la ligne post-modification est un élément très important à prendre en considération dans ce projet et permet de montrer que l'Annexe 1 a un impact conséquent à tous les niveaux.

Le passage de la ligne de répartition conventionnelle A dans B à la ligne intégrant un RABS ne va pas laisser la possibilité d'égaliser les performances obtenues avant le projet.

L'efficacité d'une ligne de production est assurée par un ensemble de temps qui varient d'un produit à l'autre et d'une campagne à l'autre, mais qu'il faut respecter afin d'atteindre les indicateurs de performance objectifs pour la ligne, notamment le rendement industriel.

Celui-ci est influencé par trois temps de production :

- **Les temps fixes** : temps incompressible sur lesquels il est difficile d'agir comme les temps de clean up (nettoyage), set up (réglage), change over (changement de produit, changement de format, montage et démontage) ;
- **Les temps de « production »** ou « run » ;
- **Les temps masqués** : temps correspondant à une action réalisée simultanément avec une autre activité dont la durée est seule prise en considération. Cette notion est importante, car les temps non masqués représentent un impact direct sur l'efficacité de la ligne ;

Ses temps sont strictement étudiés et mesurés par le sous-traitant pour chaque gamme de produit.

Aussi si l'on considère la production d'un lot ampoule sous RABS, à la mise en place du Pupsit (test d'intégrité des filtres de production) en ligne ainsi que la filtration des gaz avec le test des filtres dans l'ensemble de filtration, les tâches impactant l'efficacité de la ligne sont :

- les MFT ou APS ;
- les activités de remplissage et scellage ;
- les accès à la ligne ;
- les activités de filtration ;
- le monitoring du personnel ;
- les décontaminations, le nettoyage et la désinfection séparée.

Les pertes de productivité sont estimées en considérant le temps qu'il est nécessaire de rajouter pour la réalisation des différentes tâches et le temps de production perdu.

TACHES	Situation A dans B conventionnelle	Temps masqué (O/N)	Impact efficacité
MFT : 2 MFT en fin de campagne = 4 MFT obligatoire au total	2 MFT	Non	+ 1 semaine d'arrêt
RABS sur remplisseuse et scelleuse + pesées en ligne + nettoyage en production	-	Non	-5% en tps de run sur toutes les gammes de remplissage car les accès à la ligne seront contraints
Filtration PUPSIT (Stérilisation En Place en deux phases car connexion Hard piping*) + installation, test séchage filtre, connexion définitive	PUPSIT off-line 5h	Non	PUPSIT online + 1h30 à 2h de temps fixe au lot (set up/ clean-up/ change over) <i>(= 7h au total)</i>

Test d'intégrité des filtres gaz critiques à chaque lot (démontage/remontage et test off line en masqué)	1 fois tous les 15 jours	Non	+ 0h15 tps fixe par lot	
Monitoring personnel sur interventions classe A	Monitoring des interventions les plus critiques(justifiées par analyse de risque)	Non	À faire systématique sur chaque intervention	+ 20' par poste soit # 1h au lot en tps de run
Monitoring sur sortie classe B	1 fois par poste	Oui	À faire systématique à toute la sortie de classe B	
Décontamination associée à une excursion en classe A + nettoyage et désinfection séparés + fumigation des classes A à D	Pas de décontamination systématique obligatoire	Non	À chaque contamination en classe A : décontamination complète # + 1heure tps fixe /lot	
Total estimé (À organisation similaire entre ligne conventionnelle et RABS)			+ 3,5h de temps fixe au lot - 5% d'efficacité RDT ⁽¹⁾	
TRS global			-7%	

* : connexion aseptique en dur, réutilisable

(1) RDT : rendement

Tableau XXX : Impacts de productivité associés à la mise en conformité à l'Annexe 1 de la ligne Ampoule

Avec le RABS, les temps d'entrée de matériel sur la ligne vont augmenter. Cela signifiera donc des arrêts quoi qu'il arrive ou au minimum des ralentissements de cadence. L'impact le plus lourd et le plus redouté concerne les temps fixes des lignes de remplissage car il impacte de façon fortement négative leur efficacité et leur rendement principalement en raison :

- du PUPSIT (test d'intégrité) qui était réalisé en dehors de la ligne de remplissage auparavant et devra être réalisé sur la ligne à présent.
- du test d'intégrité des filtres gaz (réalisé auparavant tous les 15 jours, avec un risque justifié et maîtrisé) qu'il faudra réaliser à chaque fin de lot

A organisation similaire entre une ligne de répartition conventionnelle et une ligne sous RABS, nous pouvons considérer qu'il faut 3,5 h de temps fixe supplémentaire pour produire un lot de médicament stérile. Cela implique une perte de 5% d'efficacité de rendement.

Les arrêts de production vont nécessairement augmenter en durée et vont influencer eux aussi les 5 % de rendement de production en moins. En effet, les interventions que l'on pouvait réaliser rapidement dans une zone conventionnelle A dans B ne le seront plus ; avec un RABS une ouverture de porte augmentera forcément le temps d'épuration qui sera plus long par exemple, avec des impacts investigations qui seront également plus long.

Concernant le Taux de Rendement Synthétique (TRS), nous notons une régression de 7%, ce qui est considérable pour une ligne de répartition aseptique. Les chiffres avancés sont une

estimation globale car en réalité il faut les considérer par gamme de produit. En effet, cela est dû à l'extrême variabilité qu'il existe entre deux gammes de produit ainsi qu'à la multitude de produit fabriqué sur le site. Une étude approfondie nécessiterait d'étudier les données de productivité de chaque produit particulièrement.

Ses valeurs restent des estimations mais qui sont le reflet de ce que va devoir absorber la ligne de production.

Au vu des temps fixes estimés, le nombre de personnes intervenant sur la ligne de remplissage va devoir également augmenter par rapport à l'organisation existante pour un remplissage aseptique en zone conventionnelle (tout en respectant le nombre maximum autorisé) pour pouvoir réaliser l'ensemble des opérations (et notamment travailler en temps masqué) particulièrement sur les « change over » (changement de format et de produit).

Pour un nouvel opérateur, il n'y aura pas d'impact formation. Cependant, concernant le personnel déjà formé sur la ligne de remplissage, cela nécessitera de reprendre l'ensemble des formations et des méthodes de travail liées aux changements imposés par l'Annexe 1. Cet aspect-là n'a pas été mesuré à ce stade du projet car il semblait trop prématuré. Néanmoins, l'impact formation sur une ligne neuve ne sera pas le même que pour un retrofit car dans ce cas un certain nombre d'éléments seront déjà connus par les opérateurs, alors que pour une ligne neuve il s'agira d'une formation initiale. Néanmoins, l'impact formation sur tous les opérateurs (anciens comme nouveaux) sera important.

Face à ces changements conséquents, il semble évident qu'il pourra y avoir un impact sur les déviations et qu'une augmentation de leur nombre pourra être constatée. Actuellement, au niveau des pratiques aseptiques, beaucoup de facteurs sont liés à l'appréciation et à la connaissance métier de l'opérateur. Or aujourd'hui avec la nouvelle Annexe 1, toute ouverture de porte au niveau du RABS nécessitera une justification, donc une évaluation.

III.2 Hypothèses décisionnels relatives aux alternatives

Le projet « remise en conformité de la ligne Ampoule » au regard de la nouvelle l'Annexe 1 à venir ainsi que sa structuration (étude de faisabilité, QRM, business case..) a mobilisé quatre mois de travail pour le Comité de pilotage et le Comité de Maitrise de la Contamination.

Si nous prenons en considération que la mise en œuvre d'un revamping peut s'avérer plus compliqué face à des éventuelles adaptations à mettre en place et du temps nécessaire à la remise à niveau des installations, nous pouvons aussi considérer que les coûts d'investissement relatifs au revamping d'une ligne au regard de ceux engagés pour une ligne neuve peuvent être considérés comme quasiment identiques.

De ce fait, stratégiquement, la décision la plus appropriée semblerai d'investir dans une nouvelle ligne de production neuve, qui pourrait de surcroit supporter de nouveaux volumes de production. Cette hypothèse est encore en phase de « Business plan ».

D'autres hypothèses peuvent être envisagée dans le cas où les décisions d'investissement ne seraient pas en faveur de cette alternative :

- Il peut n'être considéré ni revamping ni mise en place de ligne neuve mais un transfert de production au niveau d'un ou plusieurs site du groupe dotés des installations en adéquations avec la nouvelles annexes 1.
- Il peut être envisager une reprise des AMM ainsi que de la fabrication des produits considérés par d'autres laboratoires.
- L'externalisation de l'activité ampoule vers d'autre sous -traitant au niveau européen.

Il est évident que la meilleure stratégie sera adoptée afin d'être en totale conformité avec l'Annexe 1 avec un moindre impact pour le site.

Ses suggestions ne sont qu'hypothétiques mais traduisent bien les conséquences que peut avoir un « up grade » réglementaire aussi majeur que celui de l'Annexe 1 en particulier pour les sous-traitants.

III.3 Impacts réglementaires, temporels et organisationnels de l'Annexe 1 pour le CDMO

III.3.a Impact temporel

Nous avons pu voir précédemment que le temps nécessaire à la mise en place d'un projet d'installation ou le retrofit d'une ligne de remplissage en aseptique dans le cadre de la mise en conformité avec l'Annexe 1 (projet CAPEX) demande des moyens humains mais surtout beaucoup de temps. Les projets sont lourds et compliqués à mettre en œuvre. De plus, le temps que demande la qualification est généralement plus long que l'installation technique de la ligne.

Ainsi, lorsque l'on passe une commande pour une ligne auprès d'un fournisseur, il faut compter, en moyenne:

- 18-24 mois avant l'arrivée de la ligne sur le site ;
- 2-3 mois d'installation ;
- 4-5 mois de qualification ;

Pour résumer, il est nécessaire de prévoir entre 24 et 32 semaines d'installation et qualification pour le retrofit d'une ligne avec une médiane à 20 semaines, ce qui est considérable sachant que cela signifie aussi l'arrêt de la ligne existante le temps du projet. Ceci est à multiplier par le nombre de ligne impactée par l'Annexe 1. A cela, il faut bien évidemment ajouter les temps de préparation: pré projet, en cours et post projet.

Concernant les projets relatifs aux dépenses de fonctionnement (projet OPEX), les travaux de remise en conformité de l'atelier fabrication injectable ont été découpés en trois phases de réalisation, de durées variables, s'étalant jusqu'en mars 2023. Un macro-planning a été établi pour chacune des activités impactées par la nouvelle Annexe 1 des GPM. Ce planning est prévisionnel et il apparaît comme évident que les projets OPEX, CAPEX, et QUALITE relatif à l'Annexe 1 s'étendront au-delà de 2023, avec une durée minimale de remise en conformité allant de trois à cinq années pour le CDMO.

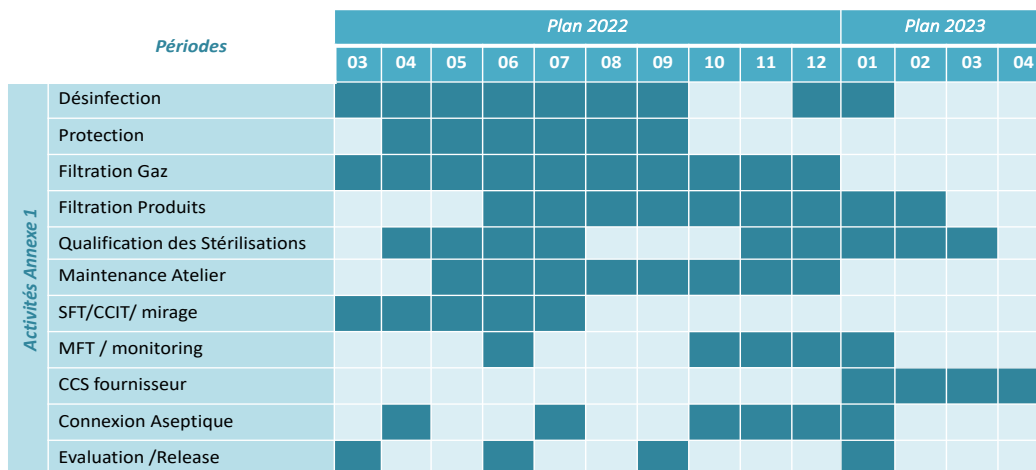


Figure 30: Macro-planning global OPEX – Remise en conformité Annexe 1

III.3.b Impact organisationnel

Aujourd’hui, même si l’ensemble des écarts entre l’Annexe 1, les pratiques et installations du site est identifiée, à l’heure où je rédige cette thèse peu d’actions « terrains » et modifications techniques et structurelles sont lancées à l’exception des CCS, des actions sur la protection des produits et la qualification associée à la stérilisation.

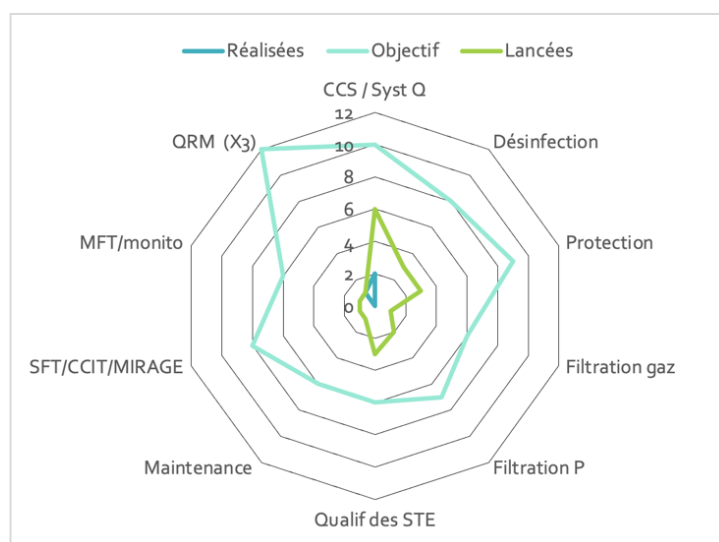


Figure 31: Suivi des actions OPEX - Remise en conformité Annexe 1

Le plus gros changement apporté par l'Annexe 1 et qui bouscule de façon considérable les pratiques de notre sous-traitant est celui d'imposer systématiquement un système RABS ou un isolateur pour la fabrication des médicaments stériles, même si cela correspond au cœur même de cette nouvelle norme réglementaire.

Dans un contexte de remplissage aseptique, le fait d'imposer l'une ou l'autre des technologies implique une reconception de toutes les pratiques. À titre d'exemple, cela implique de revoir la totalité des charges qui rentre dans les autoclaves pour l'étape de stérilisation avec les validations associées pour tous les produits considérés.

Si l'on compare cela à d'autres aspects de l'Annexe 1 tels que les sas ou le PUPSIT :

- le revamping des sas va mobiliser un certain budget et générer des problématiques, mais cela ne va représenter qu'un ou deux arrêts techniques de la zone considérée, avec une capacité de gestion « correcte » du projet la part du sous-traitant
- la réalisation du PUPSIT en ligne va également être compliqué à mettre en œuvre car il peut engendrer un risque pour le produit mais cela n'impacte qu'un lot à chaque fois, c'est un « one shoot » par lot.

Les systèmes barrières, quant à eux impactent de façon permanente les conditions de travail de tous ceux qui vont être amenés à travailler ou intervenir sur la ligne. En effet, il est important de comprendre qu'il ne sera pas possible de s'exempter totalement des interventions humaines avec un RABS (ce qui n'est pas le cas des isolateurs où il n'y a aucun contact opérateur/produit et où tout est quasiment automatisé) même si celle-ci est plus récente.

Il n'y aura pas de redescende de classe d'environnement autour du RABS. Ainsi, les opérateurs continueront à évoluer dans une zone de classe B et conserveront les tenues stériles autorisées dans cette zone de propreté. Les contraintes sont non seulement conservées mais augmentées par rapport à une salle conventionnelle ou même un isolateur. Cela va avoir un impact considérable sur la vie des personnes et donc sur l'organisation de production qu'il y aura autour. Il faudra nécessairement doubler le nombre de personnes pour faire la totalité des opérations de fabrication aseptique dans la zone sur une ligne RABS, comme évoqué dans le paragraphe précédent avec la ligne ampoule.

De façon générale, sur tous les aspects de l'Annexe 1, la formation et la montée en compétences du personnel vont être un point central pour la réussite de cette transition réglementaire, avec l'établissement de plan de formation individualisé par domaine. Nous savons parfaitement qu'un personnel correctement formé et avisé des risques engendrés par le procédé sur le produit est un socle solide à toute modification réglementaire.

Quoi qu'il en soit, il sera impossible, pour le sous-traitant, de mener tous les projets de front. Il va être primordial de procéder par étapes et de prioriser les actions, au risque d'assister à une fermeture du bloc stérile et d'un arrêt définitif de l'activité aseptique sur le site car les investissements concomitants à tous les projets seront trop onéreux.

À l'image de la situation sur la ligne ampoule, cet « up grade » de l'Annexe 1 représente un véritable enjeu pour le site de production. En effet sur le papier tout paraît réalisable et simple, cependant, même si les problématiques liées à l'installation ou au revamping d'une nouvelle ligne sont connus, tout le challenge est de réussir à les maîtriser dans la réalité tels que :

- la qualification et la validation ;
- le transfert des produits d'une ligne ancienne vers une ligne revampée ;
- les ressources pour pouvoir mettre en œuvre les changements et gérer le projet ;
- les budgets ;
- les impacts réglementaires sur chacun des produits ;
- et qui touche pleins de pays différents.

Au-delà de l'aspect pratique, cela implique également une réorganisation des « façons de penser » ainsi que des façon de concevoir la production en aseptique.

Le site a encore la possibilité de le faire même si le sous-traitant a pleinement conscience que cela ne va pas être une tâche facile. Pour les CDMO ou les petits laboratoires n'ayant pas les ressources financières adéquates, cela représente un risque majeur sur leur activité à court terme.

III.3.a Impact réglementaire/client : vers un durcissement des inspections et des audits

L'impact n'est pas que réglementaire au travers des inspections mais également au niveau des marchés et surtout des clients. Dès à présent et alors que l'Annexe 1 ne fait pas encore l'objet d'une publication officielle, les inspecteurs de l'ANSM et clients (donneurs d'ordre) challengent fortement le sous-traitant sur tous les aspects du « Draft » alors que l'Annexe n'est même pas encore opposable.

Depuis plus d'un an, cela, ce phénomène se manifeste par deux cas de figure:

- De manière franche au travers de questions directes de la part des inspecteurs ou des clients ;
- De manière détournée au travers d'audit et d'inspections, en dehors du contexte de la nouvelle mouture de l'Annexe 1 ;

Le tableau XXXI reprend quelques exemples de situation rencontrées par les sous-traitants ces deux dernières années :

Client : Demande direct et audit	Inspecteurs : au niveau des inspections en cours
▪ Demande de justifications détaillées (consultation des documents , etc.) sur les actions déjà réalisées et l'état d'avancement du projet relatif à l'Annexe 1 : – GAP analyse et plan d'action – les points faibles et les points forts – les QRM avec le degré d'avancement – les CCS : état d'avancement dans la rédaction + plan d'action et réalisation en cours	▪ MFT : avec la nouvelle Annexe 1 doivent être réalisés avant et après un arrêt de production – au cours de la dernière inspection il a été souligné par l'inspecteur que la démonstration de la conformité du MFT après une période donnée n'avait pas apporté. Ici , il utilise les arguments qui ont servi à l'élaboration de l'Annexe 1 sans citer les points réglementaires de l'Annexe puisqu'elle n'est pas encore

▪ Lors des audits : relevé, dès à présent, des points de l'Annexe 1 où le laboratoire est en écart avec demande d'action corrective. A ce jour les écarts restent à l'état de remarque mais les clients commencent à poser les jalons alors que la norme n'est pas encore opposable ni applicable.	opposable. Ici le fond est le même, ce n'est qu'une question de forme ▪ Pupsit : – 1^{ère} inspection à J-2 ans avec demande d'une QRM pour justifier les pratiques de test d'intégrité des filtres – 2^{ème} inspection pour évaluation de la QRM qu'ils ont justifié insuffisante – Demande de mise en place du test d'intégrité sur ligne
--	--

Tableau XXXI : Exemple d'impacts réglementaire et d'impacts clients relatifs au « Draft » de l'Annexe 1

Il est évident que les installations de conception ancienne type A dans B qui procuraient cependant de bons résultats environnementaux ne pourront plus être maintenues et qu'il n'y aura pas de dérogations sur ce point. Les régulateurs et l'ANSM estiment que les industriels doivent évoluer vers des technologies plus modernes, estimant que les zones conventionnelles constituent un risque certain pour le produit.

Le recours au contrôle environnemental pour justifier d'une conception de zone inadaptée ou de mauvaises pratiques ne sera plus toléré et conduira systématiquement à un écart. Des refus d'attribution de certificat GMP seront possibles en cas de non-respect des exigences de mise en conformité au regard des nouvelles technologies.

La nouvelle Annexe 1 des GMP est une norme qui va être effective durant au moins une vingtaine d'années. Les changements des pratiques et des visions ne vont pas s'opérer en deux mois ni deux ans. Dans la réalité, au vu de l'ampleur de la tâche, les inspecteurs vont donc concentrer leurs efforts sur un voire deux thèmes de l'Annexe 1 par année, et inspecter l'ensemble des laboratoires pharmaceutique spécialisé dans la fabrication de produits stériles sur cet aspect. Les choses vont ainsi progresser petit à petit dans chacun des domaines de l'Annexe 1 à l'image de ce qui c'est passer au début de la mise en place de la stérilisation par autoclaves.

Il est évident que le niveau atteint par les laboratoires concernant la stérilisation par autoclave est le niveau voulu par Annexe 1 pour la totalité des procédés que ce soit pour la filtration, la stérilisation en place, les tunnels, les décontaminations. L'objectif est d'atteindre le zéro contamination, zéro contact produit pour maximiser le niveau de qualité

La version opposable de l'Annexe 1 n'est toujours pas disponible, ce qui peut représenter un point négatif comme une point positif pour les industriels :

- Le négatif : les laboratoires pharmaceutiques ne savent pas réellement quand le couperet va tomber
- Le positif : ce temps de flottement leur permet de s'y préparer de façon plus ou moins avancée. Tous les laboratoires pharmaceutiques ne sont pas au même stade du projet par rapport à la mise en place des directives de la norme. Certains restent à l'étape de réflexion et de projet, d'autres en sont aux investissements, quant aux «Big pharma » la mise en place est déjà en cours depuis un certain temps.

IV Discussion - Quid des problématiques en cas d'impossibilité pour les industriels de mettre en œuvre les exigences demandées : perte de marché et fermeture de ligne ?

Le nouvelle Annexe 1 devait sortir il y a maintenant environ quatre ans mais malheureusement l'Angleterre ayant quitté l'Europe, le MHRA a quitté l'agence européenne et Andrew Hopkins, les membres du IWG ainsi que tous ceux qui ont travaillé sur le sujet sont allés travailler pour des sociétés privées. Le sujet a été redonné à l'ANSM dont Mr Sarakha est le leader. Depuis lors, il semblerait que la machinerie s'est enrayée. En effet, il est question d'une publication de la version 15 qui ne circule pas (aucun industriel ne l'a concrètement eu entre les mains), alors que la version 14 est une version fantôme et que nous n'avons pas eu de retour de la version 13 soumise pour questionnement à la seconde publication.

Annoncé pour septembre 2022, il paraît illusoire de penser qu'elle sortira cette année contrairement à ce qui est dit (cela fait déjà presque deux ans que l'ANSM nous indique qu'elle sera effective alors qu'elle ne l'est toujours pas).

Le MHRA, ayant quitté l'Europe, a réactivé le fameux « Orange Guide » qui était leur équivalent des BPF et l'Annexe 1 relative aux médicaments stériles correspondante en prenant celle qui est aujourd'hui en discussion. La FDA, ne fait pas partie de l'Europe mais dans le cadre de l'ECA, des échanges internationaux et membres du PIC/S font aussi partie du groupe de travail relatif à l'Annexe 1. Par conséquent, les inspecteurs de la FDA appliqueront à peu de chose près les règles de l'Annexe 1 (sachant que leur Guide ne contient pas autant de détails que dans l'Annexe 1).

L'Annexe 1 a donc une portée internationale. Dans ce contexte elle risque de poser de réels problèmes sur la scène internationale, dans le cas de difficulté ou d'impossibilité pour les industriels de répondre à l'ensemble des nouvelles exigences réglementaires.

La version 12, seul Draft officiel aujourd'hui, est à peu près acceptée par l'ensemble des professionnels. Cette nouvelle annexe est empreinte de nouveauté conséquente avec la CCS, le PQS, le renforcement des MTF et les actions à entreprendre en cas de MFT positif. Elle donne une approche extrêmement précise sur tout ce qui est : contamination microbienne, formation du personnel, contrôle particulière, validation, montage en ligne des filtres avant et après fabrication mais le point fondamental concerne les systèmes barrières qui sont l'essence même de l'Annexe 1.

Ce qu'il faut comprendre derrière cette nouvelle norme est l'arrêt pur et simple du concept des classes « A dans B » conventionnelles comme nous avons pu le connaître durant les quarante dernières années. La mise en place d'un RABS est le minimum requis à présent et même sa mise en place ne prévoit pas l'avenir. Même si les inspecteurs de l'ANSM ne peuvent pas imposer la « destruction » des zones existantes valides et conformes, les exigences relatives aux contrôles particuliers et microbiologiques, au montage des filtres avant démarrage de production par exemple imposent suffisamment de contraintes (pour ne pas dire des bâtons dans les roues) pour forcer les laboratoires pharmaceutiques à changer de technologie de production au profit du « tout isolateur ». Cela passe notamment par la CCS. L'extension de ligne A dans B ou de nouvelles lignes A dans B de production aseptique conventionnelle sera désormais impossible.

Aujourd'hui, il est donc difficilement envisageable voire inacceptable de fabriquer des produits stériles hors des isolateurs, des RABS ou des BFS (pour les collyres par exemple).

Il y a un peu plus d'un an, l'ensemble des inspecteurs de l'Europe a été formé à cette nouvelle Annexe. Il faut savoir que dans certains pays comme la Belgique, les inspecteurs des autorités belge commencent déjà à poser des questions sur des points de l'Annexe 1 alors qu'elle n'est pas officielle ni opposable. La seule qui l'est encore est la version de 2008. C'est également le cas en France.

Les industries sont donc dans une situation assez inconfortable et complexe car les inspecteurs attendent des réponses concrètes sur une norme non opposable actuellement. Il pose ainsi des questions sans nécessairement avoir le niveau suffisant pour comprendre les évolutions et les réponses apportées par les industriels. La plupart des inspecteurs manquent de pragmatisme et se contentent d'appliquer de façon stricte les règles décrites dans les BPF en imposant leur mise en place sans analyse de la situation dans sa globalité. En effet, les textes sont rédigés pas des régulateurs sans expérience ou connaissance poussée ni mesure des réalités du terrain. La plupart des inspecteurs n'ont jamais exercé au cœur d'une unité de production stérile (et non même jamais mis les pieds dans un laboratoire pharmaceutique) et sont en décalage avec les contraintes industrielles liées à un « bloc » stérile.

Leur vision très bureaucratique axée purement qualité va obligatoirement générer des écarts auxquels les laboratoires pharmaceutiques auront du mal à répondre. Cela peut donner lieu à des déconvenues et des incompréhensions entre les parties. Seulement pour certains points de la nouvelle Annexe 1, la question de leur application se pose réellement face aux difficultés que rencontrent les industriels pour leur mise en œuvre.

Prenons deux exemples concrets rapportés par des laboratoires pharmaceutiques :

- **Le tubing du contrôle particulière** : dans les nouvelles exigences, la longueur ne doit pas excéder un mètre, mais pour beaucoup de laboratoires celui-ci s'apparente plus à un véritable « serpent » . Pour autant, les inspecteurs demandent à prouver qu'il mesure moins d'un mètre. À moins de casser les murs pour rentrer en conformité avec l'Annexe 1, il est difficile de voir comment cela est réalisable.
- **Les BFS** : si l'on suit la norme, l'enceinte du BFS est classée en zone A ce qui théoriquement implique un monitoring obligatoire de l'environnement par l'intermédiaire d'un contrôle microbiologique et le positionnement d'une boîte de sédimentation au niveau de la mâchoire de formation des contenants en plastique. Cependant nous sommes face à une incohérence technique. Comment procéder sachant, qu'à titre de comparaison, cela équivaldrait à placer une boîte de Pétri dans un moule à gaufre, de changer la boîte toutes les quatre heures sans endommager la gaufre et sans générer de risque de contamination. L'équation est impossible à résoudre, pour autant sa non-application a généré un écart critique pour le laboratoire de la part de l'inspecteur de l'ANSM lors d'une inspection, qui a eu toutes les difficultés à justifier, par la suite, ses pratiques.

Il apparaît donc évident qu'une discussion doit avoir lieu entre laboratoire pharmaceutique et régulateur pour savoir jusqu'où le réglementaire et la technique doivent se rejoindre et

jusqu'où cela devient ubuesque. Il n'y aura pas de rétropédalage de la part des autorités mais il me semble important de procéder à quelques adaptations.

Les autorités sont là pour surveiller le risque pour le patient donc il est tout à fait normal que les laboratoires pharmaceutiques soient sanctionnés en cas de problème qualité mais il faut aussi qu'ils puissent travailler et mettre les produits sur le marché. Ne faut-il pas préférer un laboratoire qui respecte à 90% la norme, qui apporte des justifications robustes pour les 10% d'écarts sans risque patient et qu'ils mettent le produit sur le marché ; ou le forcer à respecter 100% de la norme au risque qu'il ne sache pas l'atteindre et bloquer la libération de produits pour lesquels les risques patients ne sont pas engagés ?

En effet, que ce soit pour les « big pharma » ou les façonniers les enjeux réglementaires sont importants car tout risque détecté sur le produit et encouru par le patient, en lien avec le non-respect d'un point de la nouvelle annexe conduira à des points de non-conformité critiques compliquées à soulever pour les industriels, à une suspension de production voire à des suspensions d'autorisation de la mise sur le marché. À l'heure actuelle, les laboratoires pharmaceutiques ont de plus en plus de mal à justifier d'une contamination microbienne dans une zone classique A dans B pour permettre la libération d'un lot. Demain cela deviendra impossible sans avoir un risque assessment robuste et suffisant pour écarter l'impact qualité et sécurité patient.

L'Annexe 1 est à la fois très courageuse et exprime clairement le niveau du savoir-faire attendu aujourd'hui en termes d'assurance de la stérilité. Il aura fallu attendre près de dix années avant qu'elle ne soit aboutie mais la marche n'est-elle pas trop haute ? Cette évolution aurait dû arriver au fil de l'eau des exigences réglementaires et des avancées technologiques, plutôt que d'inonder les industriels d'un document aussi ambitieux. Pour certains laboratoires pharmaceutiques, les exigences qui seront développées vont être très compliquées à mettre en œuvre, nécessitant des moyens humains, financiers, organisationnels et temporels faramineux alors qu'ils n'en ont pas obligatoirement. Cette approche « par étape » aurait forcé les industriels à investir régulièrement dans l'« up grade » de leur outil de production. Le fait de ne pas avoir investi de façon régulière a généré une obsolescence de l'outil de production conduisant à un gap entre les évolutions.

La remise en conformité des unités de production aseptique au regard de l'Annexe 1 va demander des efforts d'investissement colossaux aux laboratoires pharmaceutiques. Entre 3 et 5 millions d'investissement pour une ligne, à l'échelle industrielle, cela ne paraît pas énorme, notamment pour un big pharma, mais pour un façonnier c'est un investissement important qu'il n'absorbera pas comme cela.

Seul les big pharma ont la capacité d'avoir une assise solide face à cette problématique pour plusieurs raisons:

- Ils ont les moyens techniques et financiers de se soustraire aux difficultés liées à la production d'un médicament injectable qui ne leur serait pas rentable ou compliqué à produire en ayant recours au sous-traitant. Ce sera donc au sous-traitant de résoudre l'adéquation de l'Annexe 1 avec leur produit qui n'est pas suffisamment rentable pour eux et qui sera donc difficilement rentable pour le sous-traitant.

- Contrairement aux « big pharma », les CDMO sont dépendants de leurs clients pour les investissements car ils n'ont pas assez de souplesse financière pour engager des fonds propres sur l'achat d'une ligne par exemple : ils n'investissent que si le client est prêt à payer l'investissement (équipement ou les modifications sur l'équipement ou la ligne).
- Pour le CDMO, l'investissement est assujéti à une obligation de volumes. Ce n'est pas le cas des « Big pharma » qui possèdent les volumes de leurs produits pour pouvoir investir.
- Le CDMO est multiproduits et multiclients : le montant de l'investissement doit être répercuté sur les différents clients en fonction de paramètres tels que le CA, le prix du produit, les volumes de production, le taux d'occupation, etc. Deux situations sont alors possibles :
 - les clients n'acceptent pas : il a possibilité de partir sur une décroissance ou un risque d'arrêt de production, de perte de produit, de transfert du produit vers la concurrence (*transférer une ligne injectable prend du temps*) jusqu'à la fermeture d'un site de production. La difficulté est d'avoir une unanimité entre les clients.
 - les clients acceptent : cela relance la compétitivité de l'entreprise. Avec de nouvelles installations de hautes technologies, le laboratoire peut prétendre rentrer de nouveaux produits et donc des nouveaux volumes, sachant que le nombre de sous-traitant à avoir de telle installation ne seront pas nombreux.
- Les big pharma sont déjà à la pointe des nouvelles technologies avec dix ans d'avance. Ils n'ont pas attendu l'arrivée de l'Annexe 1 pour cela. Il y a clairement une confrontation entre les deux modèles économique et structurel :
 - Les big pharma ont des taux d'investissements faramineux sur des systèmes de production toujours plus performant afin de devancer les nouvelles technologies. Ils cherchent constamment à être à la pointe. Par conséquent, ils sont prêts à mettre vingt millions d'investissement d'un coup sur des isolateurs, sur des lignes de répartition aseptique pour préparer les quinze années à venir. Ce sont des paris et des investissements pris sur l'avenir.
 - Les CDMO ont une démarche diamétralement opposée: ils vont utiliser les équipements jusqu'à leur niveau d'obsolescence maximum afin de les rentabiliser et ne les changer qu'au dernier moment.

Souvent, les régulateurs et ceux qui écrivent les textes sont influencés par les représentants des groupes ou associations pharmaceutiques dont les leaders d'opinion font partie des « big pharma ». Pourquoi ? Parce qu'ils possèdent des corporate importants avec des experts qui vont participer à ces groupes. Quant aux CDMO, leur participation est plus anecdotique avec un avis plus difficile à donner et une voix plus difficile à faire entendre. Nous avons donc deux populations qui se décalent complètement. Ce sont finalement les « Big pharma » qui font les règles du futur. Si nous poussons plus loin la réflexion, on peut même être amené à penser que lorsqu'ils proposent ces règles, ici les exigences de l'Annexe 1, la plupart du temps elles sont déjà en cours de mise en place au sein de leur site de production, laissant à la traîne les sous-traitant.

Un autre point à discuter est la question de la flexibilité. Celle-ci est dans l'ADN d'un sous-traitant qui en a besoin pour survivre. Or l'Annexe 1 impose au sous-traitant, au travers des RABS et des isolateurs, plus de rigidité de leurs modes de productions, en ayant recours aux lignes dédiées. Il est clair que les sous-traitants ne s'aligneront pas sur ce point. La conséquence directe sera la mort des « petits produits » ou « produit de niche » (exemple des ampoules) :

- Les CDMO ne dédieront pas des lignes de produit pour un volume de trois lots par an ;
- Le transfert chez un autre façonnier sera trop onéreux pour le détenteur de l'AMM pour l'enclencher, ce qui induira l'arrêt du produit ;
- Au-delà de l'aspect technique, c'est l'obsolescence des dossiers d'AMM qui va poser question : nécessite la remise à niveau du dossier pour qu'il réponde aux attentes réglementaires du CTD actuel (revalidation , stabilité ...).

Face à ce constat, beaucoup de laboratoires pharmaceutiques, particulièrement les CDMO, vont souffrir de cette nouvelle Annexe 1: arrêt d'activité, perte de produit, ou production à l'étranger. Il ne serait donc pas étonnant que certains laboratoires prennent le parti (même si l'Annexe 1 à une portée mondiale et qu'elle sera signée par les PIC/S), de produire en dehors de l'UE comme en Inde pour s'affranchir des coûts de production et des impacts HSE.

En France, l'incapacité des laboratoires pharmaceutiques à rentrer en conformité avec l'Annexe 1, va entraîner à terme des problèmes de disponibilité, des risques de rupture de stock et tension d'approvisionnement, notamment sur les Médicaments d'Intérêts Thérapeutiques Majeurs (MITM) qui font déjà l'objet de difficultés d'approvisionnement de plus en plus importantes. Cela risque d'engendrer de réel problème de santé publique car les MITM sont des médicaments pour lesquels il n'existe pas d'alternative thérapeutique sur le marché français. L'action des autorités de santé est aussi centrée sur la gestion des ruptures et des risques de rupture de stock des MITM pour une éviction au maximum. Ce point ne semble pas avoir fait partie des d'impacts évalués par les régulateurs lors de la rédaction de l'Annexe 1.

Au dire des régulateurs, ces nouvelles exigences permettraient d'atténuer les ruptures de produits injectables à terme. Or, un rapport d'information de M. Jean-Pierre DECOOL, fait au nom de la Mission d'Information du Sénat sur la pénurie de médicaments et de vaccins, déposé le 27 septembre 2018 stipule que « ...les spécialités injectables apparaissent comme les plus vulnérables, en raison de la complexité de leur processus de fabrication. En 2017, les spécialités injectables constituaient la moitié des MITM signalés en tension ou en rupture auprès de l'ANSM »(56). Cela semble donc difficile à croire pour le moment car aujourd'hui encore, sur l'ensemble des produits stériles, les ruptures de stocks (liés à des problèmes industriels, qualité, difficulté de production ou des problèmes industriels ponctuelle) s'élèvent à 58,46% et les tensions d'approvisionnement à 42,47%. Ces valeurs sont issues de l'étude que j'ai réalisée sur les pénuries relatives aux produits stériles à partir du site de l'ANSM (57).

Peut-être que dans vingt ans les laboratoires pharmaceutiques arriveront enfin aux attendus des régulateurs à ce sujet. Cependant, je pense que la priorité des industriels des quinze prochaines années est de réussir l'implémentation de cette nouvelle Annexe 1 sur leur site de production, tout en conservant les niveaux de productivité qu'ils ont réussi à atteindre avec les zones conventionnelles.

Il est évident que les laboratoires qui n'ont pas commencé à travailler sur le sujet et qui attendent la publication de la norme pour commencer (en existe-t-il encore ?) ne pourront plus aborder le virage au moment de son effectivité et subiront « les foudres » des instances réglementaires. Cependant, tous les laboratoires ne sont pas au même stade : les Big pharma tels que Sanofi, GlaxoSmithKline ou Pfizer ont déjà répondu à l'Annexe 1 au niveau de leurs différents sites et sont dans la phase de démarrage/réalisation alors que les CDMO sont dans la phase de projet. Pour ceux qui arriveront à passer le cap, il est certain que l'avenir est assuré.

Maintenant, il subsiste des questions que tout professionnel du stérile se pose:

- Comment les autorités vont-elles, à leur tour, faire appliquer les nouvelles exigences de l'Annexe 1 ? Il y aura nécessairement une phase de tolérance et une phase d'application mais de combien de temps. Même si l'Annexe 1 a gagné en précision, il reste encore beaucoup de points qui peuvent être interprétables.
- Les autorités vont-elles uniquement se baser sur ce qui est écrit ou vont-elles considérer que ce sont les exigences minimales attendues, dans le cadre de l'amélioration continue du système pharmaceutique ? Ce point signifie qu'elles risquent d'aller plus loin à terme dans leur demande (il ne faut pas oublier que les BPF ont toujours été présentées comme les exigences minimales à respecter par les industriels).
- Finira-t-on par ne plus se poser de question sur le risque de contamination et considérer que la découverte d'une CFU (Unité Formant Colonie) signifie la destruction systématique du lot pour atteindre le zéro risque ? Il semble là aussi que ce soit l'évolution naturelle d'un changement de visage de l'industrie pharmaceutique.
- Un rééquilibrage peut-il avoir lieu entre compliance, supply et risque qualité? C'est potentiellement le futur des industriels du stérile à partir de 2023.

On ose espérer que les inspecteurs de l'ANSM seront plus ou moins indulgents en fonction de ce qu'ils savent de la situation des différents laboratoires et de leurs difficultés à mettre en œuvre l'Annexe 1, notamment pour les petits façonniers, en adaptant leur niveau d'exigence. Rome ne s'est pas faite en un jour, et il en sera de même pour la remise en conformité des unités de production aux regards de l'Annexe 1. C'est quand même la réalité des choses.

CONCLUSION

L'Annexe 1, version 15, relative à la fabrication des produits stériles est l'une des évolutions réglementaires les plus attendues et les plus importants du paysage pharmaceutique international de ces dix dernières années. Prévue pour septembre 2022, sa publication officielle va être empreinte d'impacts conséquents pour les laboratoires pharmaceutiques et signera le top départ d'une course de fond type «compliance » qui risque de durer quelques années.

Parmi les évolutions majeures portées par le Draft de l'Annexe 1 , la CSS, le PQS et les systèmes barrières tels que les isolateurs ou les RABS induisent un changement définitif des modes de réflexion et de production des produits stériles, du plus petit des façonniers au plus grand nom de l'industrie pharmaceutique du stérile. La principale conséquence qui en découle est la restructuration des sites de production et la disparition à terme des zones de production dites conventionnelle.

La nouvelle mouture de l'Annexe 1 marque clairement la volonté des régulateurs d'établir une barrière franche à la contamination en isolant l'opérateur du processus de fabrication, tout en renforçant considérablement le principe de maîtrise de la contamination par sa gestion et son contrôle. L'objectif est d'obtenir la meilleure compréhension possible des activités afin de maîtriser le risque de dérives et donc de contamination.

Les investissements nécessaires à cette transition réglementaire et technologique ainsi que la complexité de mise en application des nouvelles exigences touchent particulièrement les sous-traitants, pour lesquels les enjeux oscillent entre pérennité et décroissance de l'entreprise. Aussi, pour certaines exigences ils devront trouver des solutions « intermédiaires » pour se mettre en conformité avec l'Annexe 1, avant la mise en place des solutions plus pérennes et plus productives.

Aujourd'hui, la tolérance des autorités sanitaire vis-à-vis de possibles risques de contamination diminue drastiquement pour tendre vers zéro et cela s'en ressentira sûrement lors des premières inspections réglementaires liées à l'Annexe 1. Les inspecteurs de l'ANSM attendaient plus que les BPF qu'ils n'estimaient pas assez définies, laissant la part à l'interprétation ainsi qu'à des lectures différentes. La nouvelle Annexe 1 répond à cette prérogative en apportant détails et précisions. Pour autant, des points d'incompréhension persistent et seront sûrement éclaircis au fur et à mesure de son application.

Aussi, quelles seront les prochaines évolutions et version de l'Annexe 1 ? Le passage au « tout automatisé » avec plus aucun contact avec le produit ? Un indice est donné dans l'introduction du Draft de l'Annexe 1, version 12 qui laisse entrevoir un élargissement de son champ application aux médicaments non stériles, avec pourquoi pas les formes sèches.

À l'heure des scandales sanitaires que traversent les géants de l'agroalimentaire tel que Buitoni relatifs à la présence de contaminations microbiologique type listeria, Salmonelle ou Escherichia Coli, les exigences réglementaires concernant les produits stériles semblent très loin d'être aberrantes et l'Annexe 1 représente un mal nécessaire.

ANNEXES

Annexe 1 : Participants à la première consultation publique de l'Annexe 1 des GMP

Participants		Nombres contribution
À titre individuel	Données personnelles non disponibles	6
Autorités	– Turkish Medicines and Medical Devices Agency – The Newcastle Specials pharmacy production unit agréée par la MHRA – NHS Pharmaceutical Quality Control Laboratory (Nord-Est de l'Angleterre) – NHS : National Health Service au Royaume Unis – NHS ATMP Working party – sous- groupe de NHS Pharmaceutical QA Committee – PMDA – FDA – Scottish National Blood Transfusion	8
Organisations	– A3P – AMMI – AESGP – APIC CEPIC – AQPA – ASENMCO – ASPEC – Assogenerici – BPF IOA – Bio-process Système Alliance – BioPhorum Operations Group – BPCI – BPOG – Contamination Control society India – EAHP – EANM – ECA – EFPI – EIPG – Farmindustria – German Pharmaceutical Industry Association – Hospital Pharmacies in Denmark – IFF – ISPE – Leem – Medicines for Europe – Particule Measuring système – PDA – Pharmaceutical Manufacturing Association of Turkey – Pharmig – Pharmig UK – PHSS Equip manufacturers – PHSS-Pharma industry GMP consultants – PMDA Research Team – PPTA – The Danish Association Pharmaceutical Industry – UPPIP VAPI – US TAG ISO TC 209	41

Annexe 2 : Extrait de la Gap Analyse relative au Draft de l'Annexe 1 des GMP

	N°	ÉLÉMENT	ÉLÉMENT		TRADUCTION	CONTRAINTE	APPLICABILITÉ	APPLI-CATION	COMMENTAIRE / DOCUMENT ASSOCIÉ	ÉCART	DEPICT	REPERT	SYSTÈME	TECHNIQUE	PRÉCIS	INNOV	DOCU	RÈGLES	DOP / R	TRACAB	Détail de l'écart	BILAN ÉCART	Capex	GRAVITÉ	PROBABILITÉ	BUSINESS (effort)	Noté	CRITICITÉ	DÉCISION	PLANS D'ACTION / RESPONSABLE D'ACTION	STATUT ACT			
Traité	3.14	Pharmaceutical Quality System	Pharmaceutical Quality System		iv. Risk management is applied in the development and maintenance of the CCS, to identify, assess, reduce/ eliminate (where applicable) and control contamination risks. Risk management should be documented and should include the rationale for decisions taken in relation to risk reduction and acceptance of residual risk.		Obligation	Applicable	Non Appliqué	PRGMP-00306 CCS non dispo	Non	Oui		Non	Non	Non		Oui	Non	Non	Le CCS n'est pas disponible	écart	Projet	Impact indirect sur le produit	3	100% de non-conformité/ Action exigée non exécutée	4	Effort faible; Quick win	1	12	risque critique	Mise en œuvre	Réaliser le CCS et justifier des risques associés Responsable POC	En cours
Traité	3.15	Pharmaceutical Quality System	Pharmaceutical Quality System		v. The risk management outcome should be reviewed regularly as part of on-going quality management, during change control and during the periodic product quality review.		Obligation	Applicable	Applicatif Partiellement	PRGMP-00306, fréquence? Le SORT se réunit au moins une fois par mois. Cette réunion permet la revue des indicateurs de la qualité, pendant le change contrôle et lors de l'examen périodique de la qualité des produits.	Non	Oui		Non	Oui	Non		Non	Oui	Oui	mettre en place une revision du risque de contamination µ et P à examiner: 1) A la revue de CCS 2) lors des CC (intégrer dans la sop) 3) en revue de direction	écart	OPEX	Sans impact (Maj documentaire / impact client)	1	Interprétation de la demande	3	Effort modéré nécessitant une planification	3	3	non critique	Non engagement	Mettre en place un système plus adapté pour les QRM avec possibilité de connaître l'évolution (motif de révision) et réaliser une révision "systématique"	N/A
A reprendre	3.16	Pharmaceutical Quality System	Pharmaceutical Quality System		vi. Processes associated with the finishing and transport of sterile products should not compromise the sterile product. Aspects that should be considered include: container integrity, risks of contamination and avoidance of degradation by ensuring that products are stored and maintained in accordance with the registered storage conditions.		Obligation	Applicable	Applicatif Partiellement	Le transport et le stockage??? Partiel car non maîtrisé	Non évalué	Oui		Non évalué	Non évalué	Non évalué		Non évalué	Non évalué	Non évalué	Le risque associé au transport des injectables n'est pas pris en compte (responsabilité client) > A traiter	écart	NA	Sans impact (Maj documentaire / impact client)	1	Non-conformité d'une action requise/ recommandée OU test d'évaluation conforme	1	#N/A	1	1	non critique	NA	analyse à faire	A lancer
Traité	4.01	Premises	Premises		The manufacture of sterile products should be carried out in appropriate cleanrooms, entry to which should be through changing rooms that act as airlocks for personnel and airlocks for equipment and materials. Cleanrooms should be maintained to an appropriate cleanliness standard and supplied with air which has passed through filters of an appropriate efficiency. Controls and monitoring should be scientifically justified and capable of evaluating the state of environmental conditions for cleanrooms, airlocks and pass-throughs used for material and equipment transfer.		Obligation	Applicable	Applicatif Partiellement	DOPGMP-01872 : V.1. Entrée du personnel salle 524, via le sas 525 & V.2. Entrée du matériel sas 525 – salle 524 DOPGMP-00122 : IV.1. Généralités	Non	Non		Oui	Non	Non		Oui	Non	Non	Les SAS personnel et Matières ne sont pas séparés en Salle 525	écart	CAPEX	Impact indirect sur le produit	3	Interprétation de la demande	3	Effort de gestion du site	5	9	risque critique	Planification à long terme	séparation PAL MAL 525 OAI à lancer Phasage projet à prévoir	A lancer
Traité	4.012	Premises	Premises		The manufacture of sterile products should be carried out in appropriate cleanrooms, entry to which should be through changing rooms that act as airlocks for personnel and airlocks for equipment and materials. Cleanrooms should be maintained to an appropriate cleanliness standard and supplied with air which has passed through filters of an appropriate efficiency. Controls and monitoring should be scientifically justified and capable of evaluating the state of environmental conditions for cleanrooms, airlocks and pass-throughs used for material and equipment transfer.		Obligation	Applicable	Applicatif Partiellement	Pour les classe B la justification scientifique de l'ensemble des salles, airlock ont été justifié par au moins un test de fumée, cette pratique n'est pas démontrée scientifiquement pour les classes C	Non	Non		Oui	Non	Non		Non	Non	Non	Pour les contrôles d'environnements réalisés en classe C n'ont pas la pertinence de leur localisation scientifique démontrée (par des tests de fumée)	écart	Projet	Impact sur un paramètre des 5M	2	Interprétation de la demande	3	Effort modéré nécessitant une planification	3	6	mineur	Planification à long terme	tests de fumée et justification scientifique pour les SAS classe C Voir à faire une QRM pièce par pièce pour simplification de la pratique (Chartier/ Rault)	A lancer
Traité	4.02	Premises	Premises		The various operations of component preparation, product preparation and filling should be carried out with appropriate technical and operational separation measures within the cleanroom or facility to prevent mix up and contamination.		Obligation	Applicable	Applicatif Partiellement	Lestockage des capes et bouchons en 517 pourrait être source d'écart sur ce point suivant interprétation	Non	Non		Oui	Non	Non		Non	Oui	Non	Les composants (cape/bouchons...) en ZAC 517 ne sont pas suffisamment séparés pour éviter les risques de contamination croisée	écart	Projet	Impact sur un paramètre des 5M	2	Interprétation de la demande	3	Effort modéré nécessitant une planification	3	6	mineur	Mise en œuvre	Amélioration continue à engager (Sterio/ Rault) mais plus fondamentalement pb de place dans le stockage couloir 517>> CAPEX (non traité)	Amélioration Continue
Traité	4.03	Premises	RABS		Restricted Access Barrier Systems (RABS) and isolators are beneficial in assuring the required conditions and minimizing the microbial contamination associated with direct human interventions in the critical zone. Their use should be scientifically justified. Any alternative approaches to the use of RABS or isolators should be justified.		Requis	Applicable	Non Appliqué	ZAC de type conventionnelle	Non	Non		Oui	Non	Non		Non	Non	Non	Il n'y a pas de RABS sur les lignes de remplissage	écart	CAPEX	Impact direct sur le produit	4	QRM justifiant l'écart existant	2	Effort lourd (cost>500K, FTE>100, >4 Services)	7	8	risque critique	Planification à long terme	A prévoir sur les 3 lignes + en sortie autoclave	A lancer
Traité	4.03	Premises	RABS		Restricted Access Barrier Systems (RABS) and isolators are beneficial in assuring the required conditions and minimizing the microbial contamination associated with direct human interventions in the critical zone. Their use should be scientifically justified. Any alternative approaches to the use of RABS or isolators should be justified.		Obligation	Applicable	Non Appliqué	La justification du RABS ne pourra avoir lieu que sur une période de projet /	Non	Oui		Non	Non	Non		Non	Oui	Non	L'approche alternative à des RABS ou Isolateur doit être démontrée dans le CCS	écart	Projet	Sans impact (Maj documentaire / impact client)	1	QRM justifiant l'écart existant	2	Effort faible; Quick win	1	2	non critique	Mise en œuvre	QRM de justification du conventionnel sur la période de projet (Chartier/ POC)	A lancer
Traité	4.08	Premises	Premises		Ceilings should be designed and sealed to prevent contamination from the space above them.		Obligation	Applicable	Applicatif	pas de preuve dans ce sens ni dop ni tracabilité (peut être dossier technique???)	Non évalué	Non évalué		Non évalué	Non évalué	Non évalué		Non évalué	Non évalué	Oui	A ce jour, nous n'avons pas apporté la preuve que les plafonds de ZAC sont scellés.	écart	NA	Sans impact (Maj documentaire / impact client)	1	Non-conformité d'une action requise/ recommandée	1	Effort faible; Quick win	1	1	non critique	NA	actuellement aucune doc ne spécifie cette exigence et pas de tracabilité à apporter sur ce point > action bâtiment à engager pour justifier la qualité de scellage des plafonds ZAC	Amélioration Continue

1. **Comité OMS d'experts des Spécifications relatives aux préparations pharmaceutiques.** Bonnes pratiques de fabrication des produits pharmaceutiques. OMS, Série de rapports techniques, N° 823, annexe 1, Genève, 1992.
2. **Commission Européenne.** Directive 2003/94/CE de la Commission du 8 octobre 2003 établissant les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication concernant les médicaments à usage humain et les médicaments expérimentaux à usage humain [Internet]. JO L262.2013 p. 22-6. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/dir/2003/94/oj/fra>
3. **OMS.** Bonnes pratiques de fabrication des produits pharmaceutiques : grands principes. Technical Report Series 986; 2014.
4. **Pr Odou P.** La stérilisation - Les notions de stérilisation [Internet]. [cité 4 févr 2022]. Disponible sur: http://unt-ori2.crihan.fr/unspf/2009_Lille_Odou_Sterilisation/co/Cours2.html
5. **Dunne C.** Réduire le risque de contamination : une priorité pour la nouvelle génération de techniques de production aseptique. La Vague. 26 oct 2021;(71):41-3.
6. **Pharmacopée Européenne.** Préparations parentérales : monographie des formes pharmaceutiques. In: Pharmacopée Européenne. 10^e éd. EDQM, Conseil de l'Europe; 2022. p. 6037-40.
7. **Pharmacopée Européenne.** Préparations ophtalmiques: monographie des formes pharmaceutiques. In: Pharmacopée Européenne. 10^e éd. EDQM, Conseil de l'Europe; 2022. p. 6382-4.
8. **Faure M.** Endotoxines présentes dans un environnement de travail. INRS DMT Doss Méd-Tech. 2e trimestre 2011;(N° 126):225-40.
9. **Pharmacopée Européenne.** 2.6.14. Essai des endotoxines bactériennes: monographie Ph.Eur. 2.6.14. In: Pharmacopée Européenne. 10^e éd. EDQM, Conseil de l'Europe; 2021. p. 225-9.
10. **Pharmacopée Européenne.** 5.1.1. Méthodes de préparation des produits stériles: monographies Ph.Eur. 5.1.1. In: Pharmacopée Européenne. 10^e éd. EDQM, Conseil de l'Europe; 2022. p. 669-72.
11. **ANSM.** LD.1. Fabrication des médicaments stériles (Annexes-Lignes directrices particulières). In: Guide des Bonnes pratiques de fabrication de médicaments à usage humain [Internet]. 2020 [cité 18 janv 2022]. p. 253. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/reference/bonnes-pratiques-de-fabrication-de-medicaments-a-usage-humain>
12. **ANSM.** Glossaire. In: Guide des Bonnes pratiques de fabrication de médicaments à usage humain [Internet]. 2020 [cité 18 janv 2022]. p. 408. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/reference/bonnes-pratiques-de-fabrication-de-medicaments-a-usage-humain>
13. **ANSM.** LD.1. Fabrication des médicaments stériles (Annexes-Lignes directrices particulières). In: Guide des Bonnes pratiques de fabrication de médicaments à usage humain. 2020. p. 254;257.
14. **ANSM.** LD.1. Fabrication des médicaments stériles (Annexes-Lignes directrices particulières). In: Guide des Bonnes pratiques de fabrication de médicaments à usage humain. 2020. p. 267.
15. **ANSM.** PARTIE II Bonnes pratiques de fabrication pour les substances actives utilisées comme matières premières dans les médicaments. In: Guide des Bonnes pratiques de fabrication de médicaments à usage humain [Internet]. 2020 [cité 18 janv 2022]. p. 105. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/reference/bonnes-pratiques-de-fabrication-de-medicaments-a-usage-humain>
16. **Piettre D.** La stérilisation-Première partie: stérilisation et stérilité-Chapitre 2 : les lois de la stérilisation. 2007 p. 11-8.
17. **ANSM.** LD.1. Fabrication des médicaments stériles (Annexes-Lignes directrices particulières) - Stérilisation. In: Guide des Bonnes pratiques de fabrication de médicaments à usage humain. 2020. p. 264.
18. **ISO.** ISO 11140-1:2014(fr) Stérilisation des produits de santé — Indicateurs chimiques — Partie 1: Exigences générales [Internet]. 2014 [cité 13 févr 2022].
19. **Pharmacopée Européenne.** 2.6.1. Stérilité: monographie Ph.Eur. 2.6.1. In: Pharmacopée

Européenne. 10^e éd. EDQM, Conseil de l'Europe; 2022. p. 205-8.

20. **EDQM** (Direction européenne de la qualité du médicament & soins de santé). La Pharmacopée européenne -Contexte & mission [Internet]. 2022 [cité 19 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.edqm.eu/fr>
21. **Rivlin E.** Manufacture of Sterile Medicinal Products: revised Annex I of EU GMP [Internet]. 2008 [cité 25 févr 2022]. Disponible sur: <https://slideplayer.com/slide/8510544/>
22. **GMP/GDP Inspectors Working Group (EMA), PIC/S.** Concept paper on the revision of annex 1 of the guidelines on good manufacturing practice – manufacture of sterile medicinal products. EMA/INS/GMP/735037/2014; 2015.
23. **Commission européenne.** Agence décentralisée - Agence européenne des médicaments (EMA) - En bref [Internet]. 2022 [cité 27 févr 2022]. Disponible sur: https://european-union.europa.eu/institutions-law-budget/institutions-and-bodies/institutions-and-bodies-profiles/ema_fr
24. **OMS.** Constitution de l'organisation mondiale de la santé. Documents fondamentaux, supplément à la quarante-cinquième édition; 2006.
25. **OMS, Groupe de travail des états membres.** Rôle de l'OMS concernant les mesures visant à assurer la disponibilité de produits médicaux de qualité, sûrs, efficaces et d'un prix abordable. A/SSFFC/WG/2; 2011.
26. **European Commission.** Annex 1 Manufacture of Sterile Medicinal Products (corrected version). In: EudraLex : The Rules Governing Medicinal Products in the European Union Volume 4 : EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use [Internet]. 2008 [cité 26 févr 2022]. Disponible sur: https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-4_en
27. **EMA, PIC/S, WHO.** EU GMP Annex 1 Revision: Manufacture of Sterile Medicinal Products (Draft) [Internet]. EU Commission; 2020 [cité 28 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.gmp-compliance.org/guidelines/gmp-guideline/eu-gmp-annex-1-revision-manufacture-of-sterile-medicinal-products-draft>
28. **Besson M, Amadio, S, Triquet J, Hurtubise E.** Congrès International A3P 2018 : restitution des messages clés de la table ronde sur la révision de l'Annexe 1. La Vague. janv 2019;(60):16-20.
29. **Damgé M.** Derrière l'expression « Big Pharma », des milliards de dollars mais une réalité plus complexe. Le Monde.fr [Internet]. 26 nov 2020 [cité 2 mars 2022]; Disponible sur: https://www.lemonde.fr/les-decodeurs/article/2020/11/26/big-pharma-que-pesent-les-grands-acteurs-de-l-industrie-du-medicament-et-des-vaccins_6061237_4355770.html
30. **Pharmapro France.** Plus grands laboratoires pharmaceutiques du monde (chiffre d'affaires) - « Big Pharma » - Année 2021 [Internet]. 2022 [cité 2 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.pharmapro.ch/fr/N2768/plus-grands-laboratoires-pharmaceutiques-du-monde-chiffre-d-affaires.html>
31. **Alcimed.** Enjeux et perspectives des producteurs pour tiers de principes actifs et de médicaments Dix actions proposées pour renforcer la compétitivité de la France [Internet]. ministère de l'Economie et des Finances (Direction générale des entreprises). 2017 [cité 2 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.entreprises.gouv.fr/fr/presse/industrie/filieres/producteurs-pour-tiers-de-principes-actifs-et-de-medicaments-10-actions>
32. **ICH.** Overview of ICH - International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use [Internet]. 2022 [cité 7 mars 2022]. Disponible sur: <https://ich.org/>
33. **Roché Y.** Les nouveaux concepts de gestion de la qualité pharmaceutique ICH Q8, Q9 et Q10. 2011;27.
34. **ICH.** ICH Harmonised tripartite guideligne - Quality Risk Managemet Q9. 2005.
35. **Donon-Maigret J.** Mise en place d'un système qualité pharmaceutique en conformité avec l'ICH Q10 : "pharmaceutical quality system. La Vague - Cahier Pratique [Internet]. [cité 8 mars 2022];(37). Disponiblesur:https://www.a3p.org/wpcontent/uploads/2013/04/article_scientifique_vague37_0pdf_articles_37pdf5.pdf
36. **ICH,** éditeur. ICH Harmonised tripartite guideligne - Pharmaceutical Quality System Q10 -. 2008.
37. **Unger B.** An Analysis Of MHRA's Latest Annual GMP Inspection Deficiencies Report [Internet]. Pharmaceutical online. 2021 [cité 8 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.pharmaceuticalonline.com/doc/an-analysis-of-mhra-s-latest-annual-gmp-inspection->

38. **Keen D.** Le rôle en pleine évolution de la stratégie de contrôle de contamination dans l'Annexe 1 [Internet]. the-evolving-role-of-a-contamination-control-strategy-in-annex-1. 2021 [cité 8 mars 2022]. Disponible sur: <https://fr-ca.ecolab.com/articles/2021/01/the-evolving-role-of-a-contamination-control-strategy-in-annex-1>
39. **Johnson L, Hansy C,** April 28. Establishing a Contamination Control Strategy/Program: From Global Development to Site Implementation [Internet]. American Pharmaceutical Review. 2020 [cité 9 mars 2022]. Disponible sur: <http://www.americanpharmaceuticalreview.com/Featured-Articles/564173-Establishing-a-Contamination-Control-Strategy-Program-From-Global-Development-to-Site-Implementation/>
40. **Stérigène** (Ingénierie des procédés propres et stériles). Technologies barrières : Isolateurs et RABS [Internet]. STERIGENE. [cité 10 mars 2022]. Disponible sur: <https://sterigene.com/expertises/infos-techniques/technologies-barrieres-isolateurs-et-rabs/>
41. **Roupioz A.** L'automatisation s'impose dans les lignes de production d'injectables. L'Usine Nouvelle [Internet]. 1 avr 2018 [cité 11 mars 2022]; Disponible sur: <https://www.usinenouvelle.com/article/l-automatisation-s-impose-dans-les-lignes-de-production-d-injectables.N1461962>
42. **Choudhary A.** Blow Fill Seal (BFS) and Form Fill Seal (FFS) Technology in Sterile Manufacturing [Internet]. Pharmaceutical Guidelines. [cité 11 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.pharmaguideline.com/2013/12/blow-fill-seal-bfs-and-form-fill-seal-ffs-in-sterile-production.html>
43. **Ljungqvist B, Reinmüller B, Löfgren A.** Current Practice in the Operation and Validation of Aseptic Blow-Fill-Seal Processes. PDA J Pharm Sci Technol. 2006;60(4):7.
44. **Morris T (PDA), Jornitz M (G C, Gori G (GSK), Baseman H (ValSource).** PUPSIT and the Annex 1 Revision. PDALetter (Parenteral Drug Association) [Internet]. 29 août 2019 [cité 16 mars 2022]; Disponible sur: <https://www.pda.org/pda-letter-portal/home/full-article/pupsit-and-the-annex-1-revision>
45. **Department of Justice, U.S. Attorney's Office, District of Massachusetts.** Former Supervisory Pharmacist of Defunct New England Compounding, Center Resentenced in Connection with 2012 Fungal Meningitis Outbreak. 2021 jul [cité 24 mars 2022]; Disponible sur: <https://www.justice.gov/usao-ma/pr/former-supervisory-pharmacist-defunct-new-england-compounding-center-resentenced>
46. **Institute for Safe Medication Practices (ISMP).** Sterile Compounding Tragedy is a Symptom of a Broken System on Many Levels [Internet]. Institute For Safe Medication Practices. 2012 [cité 24 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.ismp.org/resources/sterile-compounding-tragedy-symptom-broken-system-many-levels>
47. **Centers For Disease Control and Prevention.** Multistate Outbreak of Fungal Meningitis and Other Infections [Internet]. 2015 [cité 24 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/hai/outbreaks/meningitis.html>
48. **Williams S.** Risks Associated with Compounded Sterile Products - Tip of the Iceberg? [Internet]. Centre for Biopharmaceutical Excellence. 2019 [cité 24 mars 2022]. Disponible sur: <https://cbe-ap.com.au/news/article/risks-associated-with-compounded-sterile-products-csps-tip-of-the-iceberg>
49. **Cleanroom technology.** Third baby death confirmed from infected parenteral nutrition product [Internet]. 2014 [cité 24 mars 2022]. Disponible sur: https://www.cleanroomtechnology.com/news/article_page/Third_baby_death_confirmed_from_infected_parenteral_nutrition_product/99857
50. **ANSM.** Rapport d'activité 2020 - Assuré la qualité des produits de santé [Internet]. sept 2021 [cité 28 mars 2022] p. 74-5. Disponible sur: <https://ansm-rapport-annuel.fr/.2020/#page=1>
51. **ANSM.** Informations de sécurité - Liste des informations de sécurité de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 9 avr 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/informations-de-securite>
52. **EMA.** Annual reports and work programmes - Annual Report 2020-The European Medicines Agency's contribution to science, medicines and health in 2020 [Internet]. 2021 [cité 10 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/annual-reports-work-programmes>
53. **Jimenez L.** Analysis of FDA Enforcement Reports (2012-2019) to Determine the Microbial Diversity in Contaminated Non-Sterile and Sterile Drugs [Internet]. American Pharmaceutical Review.

2019 [cité 9 avr 2022]. Disponible sur: <http://www.americanpharmaceuticalreview.com/Featured-Articles/518912-Analysis-of-FDA-Enforcement-Reports-2012-2019-to-Determine-the-Microbial-Diversity-in-Contaminated-Non-Sterile-and-Sterile-Drugs/>

54. **Skowronek K.** Safe Drugs, Happy Consumers: Sterility Assurance Programs [Internet]. The American Association of Homeopathic Pharmacists. 2019 [cité 23 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.theaahp.org/compliance/safe-drugs-happy-consumers-sterility-assurance-programs/>

55. **Sierakowski D, Jerome P.** Répartition aseptique sous isolateur ou RABS? Évaluation des coûts totaux: investissement et fonctionnement. Vague- Cah Prat. (33).

56. **Decool JP.** Pénuries de médicaments et de vaccins : renforcer l'éthique de santé publique dans la chaîne du médicament [Internet]. 2018 [cité 16 juill 2022]. Disponible sur: https://www.senat.fr/rap/r17-737/r17-737_mono.html

57. **ANSM.** Disponibilités des produits de santé de type médicaments [Internet]. 2022 [cité 22 mars 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/disponibilites-des-produits-de-sante/medicaments>

ENGAGEMENT DE NON-PLAGIAT

Je, soussignée Fatia BENHARRAT- TAZEKRITT

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :



SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Étudiant : 20403783

N° Thèse : 60

Nom et Prénom : BENHARRAT- TAZEKRITT Fatia

Sujet : Évolution de l'Annexe 1 des Bonnes Pratiques de Fabrication: impact sur la production des médicaments stériles

Tours, le : 13 Septembre 2022

Le(s) Directeur(s) de Thèse :

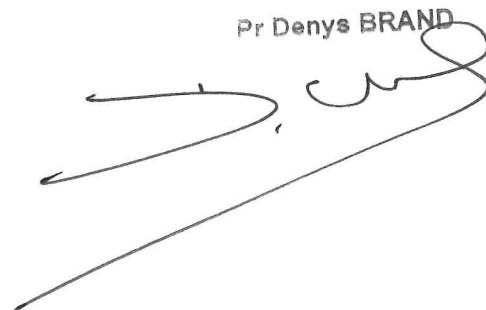
 EMAO



Vu et Transmis :
Le Doyen

Le directeur de la Faculté
des Sciences Pharmaceutiques

Pr Denys BRAND



NOM, PRÉNOM de l'étudiant : BENHARRAT-TAZEKRITT Fatia

N° 60

TITRE DE LA THÈSE

EVOLUTION DE L'ANNEXE 1 DES BONNES PRATIQUES DE FABRICATION : IMPACT SUR LA PRODUCTION DES MEDICAMENTS STÉRILES

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Les BPF sont en constante évolution et des révisions voient régulièrement le jour afin de maintenir un niveau de qualité des médicaments toujours plus important. L'Annexe 1 des BPF relative à la fabrication des médicaments stériles n'avait pas été entièrement revue depuis une vingtaine d'années. Avec cette nouvelle mouture, plus stricte et plus complète, c'est un véritable tournant qui s'engage pour les fabricants de médicaments stériles, du « Big Pharma » aux sous-traitants, qui doivent repenser leurs usines de production afin qu'elles s'adaptent aux nouvelles exigences des autorités réglementaires. La mise en place de nouvelles technologies barrières telles que les RABS et les isolateurs, ou l'évolution du concept de système qualité pharmaceutique au travers de la CCS, visent à maximiser la sécurité des produits stériles en faisant écran à toutes contaminations possibles. Mais il est évident que cette révolution réglementaire qu'est l'Annexe 1 ne va pas sans impacts plus ou moins majeurs pour les industriels du secteur. Aussi, cette thèse vise à présenter les principales évolutions portées par cette directive et à mettre en lumière un panel d'impacts qu'elle va occasionner à moyen et long terme sur les laboratoires pharmaceutiques.

MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY

Annexe 1, BPF, GMP, médicaments stériles, production, évolution réglementaire, restructuration, Quality Risk management, système qualité pharmaceutique, CCS, impacts industriels, big pharma, sous-traitants

JURY

PRÉSIDENT : Dr Laurence DOUZIECH-EYROLLES - Responsable de la filière industrie et Maître de conférences en Affaire Réglementaire et Management de la Qualité – Faculté de Pharmacie –Tours

MEMBRES :

Dr Éric MAO – Pharmacien Responsable/ Directeur Qualité Fareva Amboise – Amboise – Codirecteur de thèse industriel

Dr Pascal BARTHES - Pharmacien Responsable/ Directeur Qualité – Nextpharma – Ploërmel

Dr Virginie Paille – Pharmacien assurance qualité opérationnelle – Récipharm –Monts

DATE ET LIEU DE SOUTENANCE : le 08 SEPTEMBRE 2022 à TOURS