

La Vague

LE MAGAZINE DE LA PHARMA ET DES BIOTECHS

N° 57 | Avril 2018
Trimestriel



Annexe 1

Data
Integrity

Programme A3P BioProduction 2018, 27 & 28 juin à Genève

- **EU Annex 1 draft. Propositions du GIC A3P Annexe1**
- **Data Integrity : vers la mise en place d'un Data Management**
- **Le lien entre réglementation, système qualité & Data Integrity**
- **Migration dans le Cloud & Data Integrity**

www.a3p.org

ISSN 1298-047



Sommaire

N°57 // Avril 2018

L'édito I	3
Ils ont participé à ce numéro I Les contributeurs	4
Billet d'humeur I Coche et côcher : armés pour avancer demain !	5
Réglementaire I Toutes les actualités	6
Actualités I A3P Métrologie	8
Actualités I A3P Formation	9
Actualités I A3P Forum Cosmétique	10
Actualités I A3P Validation du Nettoyage	11
Actualités I Programme A3P BIOPRODUCTION	12
Annexe 1 I EU Annex 1 draft. Propositions du GIC A3P Annexe 1	15
Data Integrity I Data Integrity : vers la mise en place d'un Data Management	27
Data Integrity I Le lien entre réglementation, système qualité & Data Integrity	31
Data Integrity I Migration dans le Cloud & Data Integrity	37
Data Integrity I Incidences du calcul de la PDE en tant que limite d'exposition pour l'analyse de risques dans des installations partagées	42
Dispositifs Médicaux I L'IVDR signale la refonte de l'industrie de diagnostic in vitro	46
Techno/Process I Tungsten in the production of prefillable syringes. Also possible without tungsten	49

La Vague

Revue trimestrielle N° 57 - Avril 2018

• Editeur
A3P Association
30, rue Pré Gaudry - 69007 Lyon
Tél. 04 37 28 30 40
E-mail : a3p@a3p.asso.fr
Prix de vente au numéro : 10€

• Directeur de la Publication
Didier MEYER, Vice-Président A3P
E-mail : dgastonmeyer@gmail.com
• Rédactrice en Chef
Anne RIGOULOT
E-mail : anne.rigoulot@sanofi.com
• Comité scientifique
G. ECOTIERE, F. MOREL, J. NAVELLOU,
E. PETAT
• Coordinateur
Frédéric ESTASSY
E-mail : festassy@a3pservices.com
• Conception & graphisme
Sophie TORGUE
E-mail : storgue@a3pservices.com

• Impression
2PRINT - 42000 Saint-Étienne

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

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

OUI, je m'abonne à La Vague (4 n° + le site + newsletters) pour une durée de 1 an

40€ TTC

Je souhaite acheter le N° du mois de et de l'année

10€ TTC

Vos coordonnées

Mme/M. Nom Prénom

Fonction Email

Société Adresse

Code postal Ville

SIRET CODE NAF

Date et signature

Compléter et renvoyer ce bulletin avec votre règlement sous enveloppe affranchie à A3P Association 30, rue Pré-Gaudry 69007 Lyon

Chèque à l'ordre d'A3P Association A réception de facture Par virement FR76 18707 00220 08019033490 75 Swift CCBPFRPPVER



L'Édito

Par Jean-Louis JOUVE - COETIC

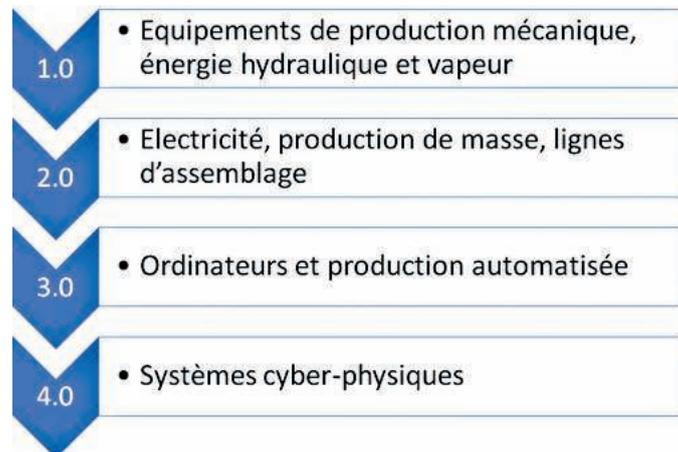


Figure 1 : Evolution des modes industriels vers des systèmes cyber-physiques.
Un système cyber-physique (sigle : CPS) est un système où des éléments informatiques collaborent pour le contrôle et la commande d'entités physiques (Source Wikipedia).

A lors que le gouvernement Français se propose de lancer un plan en faveur du développement de l'Intelligence Artificielle ("IA") sur notre territoire en constituant un réseau de recherche et d'expérimentation, en engageant une politique d'ouverture des données, de financement de projets et en engageant un débat politique et éthique sur ce sujet, nos industries réglementées mettent en œuvre de façon progressive et raisonnée des technologies toujours plus sophistiquées en matière de production, de contrôle de la qualité et de distribution sécurisée des produits réglementés.

Les termes les plus divers sont ainsi utilisés : objets connectés ("Internet of Things" ou IoT), radio-étiquettes ("Radio Frequency IDentification" ou RFID), informatique dans les nuages ("Cloud computing"), technologie de stockage et de transmission d'informations sans organe de contrôle ("Blockchain"), données massives ("Big data")... Car il s'agit pour nos industries d'un enjeu majeur pour l'amélioration sensible de leurs produits et procédés par :

- **Une haute disponibilité.** La connexion des équipements permet une meilleure visibilité de son statut, de ses défaillances potentielles, une meilleure gestion du flux de production...
- **Une meilleure compréhension des processus.** Les systèmes utilisés aujourd'hui, tels que les systèmes de surveillance et d'automatisation, les systèmes d'exécution de fabrication (MES) et les systèmes de gestion de laboratoire (LIMS) sont conçus pour garantir le bon traitement des données des lots. Cependant, les données générées par ces systèmes ne sont généralement pas consolidées et agrégées d'une manière qui permet une meilleure prise de décision. Pour obtenir une vision holistique des performances de l'usine et des processus, les industriels doivent déverrouiller les données de ces silos d'information.
- **Une plus grande robustesse et une meilleure productivité.** À mesure que les données deviennent plus facilement disponibles, la compréhension des sources de variabilité dans les processus de fabrication devient plus facile. L'analyse des données permet également d'identifier les opportunités d'amélioration des processus et la mise en œuvre des changements pour augmenter la productivité. Il n'est pas rare de constater que les résultats d'un processus de bioproduction peuvent être significativement améliorés par l'optimisation des paramètres de contrôle dans les plages déjà déposées et approuvées par les autorités réglementaires.
- **Une conformité facilitée.** Lorsque la connectivité entre les systèmes et les données est exploitée pour activer de nouvelles applications, l'intégrité des données devient encore plus importante et les dispositions techniques, organisationnelles et humaines pour la préserver deviennent critiques.

Ainsi, la machine se rapproche ainsi de l'humain et l'humain en "s'augmentant" à l'aide des mêmes technologies pour modifier ses caractéristiques et ses capacités existantes ne se rapproche-t-il pas de la machine ? Mais cela est un autre débat qui nous entrainerait trop loin.

Soyez-en certains, A3P au travers de ses différentes instances de travail : Groupement d'Intérêt Commun (GIC), Comité Scientifique et Technique, Conseil d'Administration, Conférences et Ateliers... est au cœur de ce qui fait et sera notre futur industriel et continuera de vous donner l'information scientifique et technologique la plus actuelle et la plus pertinente possible.

Merci à nos Contributeurs

Ils ont participé à ce numéro



Jean-Louis Jouve, rédacteur en chef, invité de ce numéro spécial "eCompliance"

Directeur COETIC

Depuis novembre 2004, Jean-Louis JOUVE est le gérant et consultant principal de COETIC, une société d'expertise et de conseil dédiée aux industries réglementées telles que l'industrie pharmaceutique et cosmétique, les fabricants de dispositifs médicaux, les sociétés de biotechnologie, les producteurs de principes actifs pharmaceutiques. Les missions de COETIC sont focalisées sur l'aide au choix, l'assistance à maîtrise d'ouvrage, l'expertise produit, la validation des systèmes, processus et procédés de ses clients selon les référentiels US FDA, EU GMP et les standards industriels de type GAMP 5 ou ISO/TR 80002-2:2017. Avant la création de COETIC, Jean-Louis JOUVE était le directeur général d'une société spécialisée dans l'informatisation des processus qualité de sociétés réglementées: plus de 50 systèmes pour environ 30 clients nationaux et internationaux ont été mis en œuvre dans cette période. Jean-Louis JOUVE possède un diplôme d'ingénieur de l'Ecole Supérieure de Chimie Industrielle de Lyon (CPE LYON) et un Diplôme d'Études Approfondies (DEA) en Chimie Analytique de l'université de LYON I.



Jean-Sébastien DUFASNE

BAXTER



Gregory FRANCKX

BAXTER



Jean-Louis JOUVE

COETIC

Rédacteurs de "Incidences du calcul de la PDE en tant que limite d'exposition pour l'analyse de risques dans des installations partagées."

Currently Worldwide Responsible for IT Quality and Compliance at Baxter Healthcare including Global Data Integrity Program across Manufacturing plants. During Twenty three years, Jean-Sébastien has confirmed his leadership and deep competence by multiplying successful experiences in the fields of medical devices and Hospital-Renal Products (Baxter), in Biological company (GSK Vaccines), Chemical manufacturing and banking industries. Jean-Sébastien is recognized at Baxter as a top talent and as a company expert in Computerized system and Data Integrity.

Actuellement IT Validation Manager EMEA, Gregory Franckx travaille depuis plus de 10 ans pour Baxter World Trade, étant en charge de la validation des infrastructures et des applications GxP pour l'Europe. Spécialiste Computer System Integrity & Data Integrity. Il est aussi certifié en tant que "Lead Auditor" pour les fournisseurs Software / Data Center / Cloud.



Marc BESSON

Rédacteur de "EU Annex 1 draft Propositions du GIC A3P Annexe 1"

G Pharmacien, a travaillé 30 ans dans l'industrie Pharmaceutique dont 25 ans chez SANOFI où il a occupé différents postes dont la Direction Qualité pendant plusieurs années sur un site de production de médicaments injectables sous isolateur pour les USA, le Japon et l'EU. Il a aussi participé au niveau des Opérations Qualité Corporate à des projets de développement de nouvelles unités de production stérile sur les sites du groupe SANOFI en Chine, Russie et Inde. Il collabore notamment au sein de l'A3P à différents groupes de travail et anime le GIC consacré à la nouvelle version de l'Annexe 1.

Philippe CHARBON

APSA LYS

Rédacteur de "Le lien entre Réglementation, Système Qualité et Data Integrity"

Spécialisé dans le domaine des systèmes d'information et de la qualité pour les entreprises des sciences de la vie, Philippe Charbon a été successivement : directeur technique d'une SSII, responsable Qualité des Systèmes d'Information d'un laboratoire pharmaceutique, directeur informatique de plusieurs entreprises pharmaceutiques puis fondateur en 2005 d'Apsalys, cabinet spécialisé dans l'accompagnement Qualité et la mise en conformité sur les systèmes d'Information des entreprises des Sciences de la vie.



Lionel PELLETIER

AKTEHOM

Rédacteur de "Data Integrity : vers la mise en place d'un Data Management"

Titulaire d'une maîtrise de chimie analytique et d'un 3è cycle en qualité du médicament, Lionel PELLETIER travaille depuis 20 ans comme consultant auprès de l'industrie pharmaceutique. Il a rejoint AKTEHOM en 2006, et conseille ses clients dans le domaine du Data Management et de validation des systèmes informatisés, mais également sur des problématiques de qualification d'équipements ou de monitoring environnemental. Il est membre du GIC e-compliance de l'A3P.



Matthieu CHAREYRE

SOCOSUR CHEM



Beatriz CARRERO

AZIERTA

Rédacteurs de "Incidences du calcul de la PDE en tant que limite d'exposition pour l'analyse de risques dans des installations partagées."

Docteur en Pharmacie & HEC - Directeur Général de la Socosur Chem. et investisseur dans les sciences de la Vie. Après un début de carrière chez Pfizer, puis au Global Pharmaceuticals Operations d'Abbott Business Unit, Matthieu Chareyre a repris la direction de la Socosur Chem tout en devenant investisseur "hands on"; il est ainsi Executive Vice President - Worldwide Pharmaceutical Operations de la biotech Regulaxis. Une nouvelle Business Unit "Toxicological Expertise", a été créée en 2016, en partenariat avec le groupe Azierta.

European registered toxicologist (ERT) & EUROTOX Individual member. Beatriz Carrero joined Azierta group in 2015 and is now Head of Toxicology Department. She is responsible of all developments of pharmaceutical toxicological and pre-clinical summaries (briefings and documents for protocol assistance or scientific advice, as well as justification documents in response to Regulatory Agencies inquiries).

Brian MOAN

MAETRICS

Norm RABIN

MAETRICS

Rédacteurs de "L'IVDR signale la refonte de l'industrie de diagnostic in vitro"

A highly qualified industry expert, Brian is a proven leader with a strong track record in regulatory compliance as well as product quality and design. With over 20 years of experience working with medical device manufacturers, Brian previously held the post of Head of a European based Notified Body, and has extensive experience in the areas of CE Marking, Post Market Surveillance (PMS) and conformity assessments in compliance, including auditing, effective Technical File development and maintenance, and clinical evaluations.

Norman Rabin is a Director of Solutions Delivery, with experience in the technical and managerial aspects of the life science industries. He has over 30 years of experience in pharmaceutical manufacturing, quality and compliance. Prior to Maetrics, Mr. Rabin was employed as a Senior Manager of Quality Systems at Roche Diagnostics. Before that, he worked for Eli Lilly, Gilead Sciences, and Rhone-Poulenc Rorer in managerial and director level positions within the manufacturing and compliance sectors.

ERRATUM

Dans le précédent numéro, trois des quatre rédacteurs de l'article "ASTM E2500 Let's cross the bridge !" n'ont pas été cités :

- Jacqueline BESSET - jbesset@assystem.com
- Maëlle DESREUMAUX - mdesreumaux@assystem.com
- Stéphane BERTRAND - bertrand_stephane@lilly.com

Veuillez nous excuser.



Bernd ZEISS

BERRESHEIMER BUNDE GmbH

Rédacteur de "Tungsten in the production of prefilled syringes - Also possible without tungsten"

Bernd Zeiss, Dipl.-Biol. studied biology, microbiology and chemistry at the University of Göttingen, Germany. He works in the Gerresheimer Centre of Excellence for prefilled syringes as Manager Technical Support. His main areas of work are investigating possible interactions between syringe components and drug as well as the evaluation of innovations like COP syringes in comparison to glass. Bernd also carries out inhouse functionality studies on prefilled syringes and prepares technical documentation for customers called "Technical Bulletins"...

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

Billet d'Humeur
Par Gérard Écotière - Président A3P

Coche et côcher : armés pour avancer demain !



LA TRANSMISSION DU SAVOIR

Oh la sagesse éternelle des proverbes !

Il en est un, espagnol, qui nous enseigne qu' "avancer puis reculer, c'est faire deux fois le chemin". Une pensée marquée au sceau de l'intelligence, et que devrait faire leur, tous ceux qui, en commun, président aux destinées d'une association ! Car si le monde de l'entreprise, peut, à la rigueur, corriger des erreurs de jugements, celui de l'associatif, financièrement plus fragile, dépendant de l'altruisme de ses bénévoles et soumis aux vicissitudes de pressions extérieures versatiles, ne peut se le permettre. Ici, hésiter, douter, reculer, se tromper sur ce que sera l'avenir, peut devenir rapidement mortifère !

Alors, me direz-vous, comment avancer sans se tromper ?

Le seigneur De La Palisse, s'il eut été parmi nous, nous l'aurait dit : "pour avancer il faut coche et côcher !"

Encore faut-il que ceux-ci soient armés, pour faire face à une route sinueuse et chaotique, traversant des paysages peu sûrs et rapidement changeants.

C'est le challenge que s'est donné A3P en portant sur les fonds baptismaux le projet A3P 2020.

Le côcher nous l'avons : c'est notre Conseil d'Administration !

Nous l'avons réellement armé pour affronter demain. Trente administrateurs formant un groupe étudié, de femmes, d'hommes, de jeunes, épaulés de plus anciens, représentant tous les domaines scientifiques et techniques régissant le monde du propre et du stérile.

Il a une mission claire : faire de notre association une des plus reconnues et écoutées d'Europe !

Quant au coche !

La 2 places de l'an 2000, A3P Services, est devenue un redoutable tout terrain de quatorze permanents. Ils sont en charge de la logistique de nos événements, de notre communication, de nos développements à l'étranger (Espagne et Italie pour 2018).

La mission là aussi est claire : mettre en place le plus efficacement possible ce que décide le Conseil d'Administration.

L'attelage a de l'allure, gageons qu'il saura nous rendre la route plus sûre et plus belle !

Réglementaire

By AKTEHOM

À ne pas manquer !

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

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

Fabrication - Manufacturing

Publication de la révision de l'Annexe 1 des GMP pour consultation

Release for consultation of GMP Annex 1

Origine	Titre	Type	Date
EMA	Work plan for the GMP/GDP Inspectors Working Group for 2018 - EMA/INS/GMP/504401/2017 <i>Publication du planning 2018 des nouvelles lignes directrices et révisions</i>	Agenda	14/02/2018
EU	Questions and Answers related to the United Kingdom's withdrawal from the European Union with regard to the medicinal products for human and veterinary use within the framework of the Centralised Procedure <i>Précisions en vue de mieux accompagner les industriels aux conséquences de la sortie du Royaume Uni de l'Union Européenne</i>	Q&A	29/01/2018
EU	Detailed Commission guidelines on good manufacturing practice for investigational medicinal products for human use, pursuant to the second subparagraph of Article 63(1) of Regulation (EU) No 536/2014 <i>Bonnes pratiques de fabrication des médicaments expérimentaux en complément de la directive 2017/1569</i>	Final	08/12/2017
EU	Safety Features for Medicinal Products for Human Use <i>Clarifications sur les requis concernant les dispositifs de sécurité appliqués au conditionnement</i>	Q&A	22/11/2017
FDA	Q11 Development and Manufacture of Drug Substances (Chemical Entities and Biotechnological/Biological Entities) <i>Clarifications sur les requis ICH Q11</i>	Q&A	23/02/2018
FDA	<i>Guidance Agenda New & Revised Draft Guidances CDER Plans to Publish During Calendar Year 2018</i> <i>Publication du planning 2018 pour les guides</i>	Agenda	19/01/2018
FDA	Mixing, Diluting, or Repackaging Biological Products Outside the Scope of an Approved Biologics License Application - Guidance for Industry <i>Lignes directrices pour le reprocessing de produits biologiques</i>	Final	18/01/2018
PIC/S	Annex 1 Manufacture of Sterile Medicinal Products <i>Révision de l'Annexe 1 des GMP relative à la fabrication des médicaments stériles</i>	Draft	20/12/2017

Système Qualité – Quality system

Publication de l'ICH Q12 en step 2b et des Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance ANSM

Release of ICH Q12 Draft Step 2b guideline and ANSM Good Pharmacovigilance Practices

Origine	Titre	Type	Date
FDA	Definitions of Suspect Product and Illegitimate Product for Verification Obligations Under the Drug Supply Chain Security Act – Guidance for Industry <i>Clarifie les définitions de "suspect product" et de "illegitimate product"</i>	Draft	28/02/2018
ANSM	Bonnes pratiques de pharmacovigilance <i>Nouvelle édition des Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance qui se substitue à celle de 2005</i>	Final	02/02/2018
ICH	<i>Guideline Q12 on technical and regulatory considerations for pharmaceutical product lifecycle management</i> <i>Publication en step 2 du guide ICH Q12 sur la gestion des changements post-autorisation</i>	Draft	18/12/2017
MHRA	<i>GxP Data Integrity Guidance and Definitions - Revision 1</i> <i>Mise à jour de l'interprétation de la MHRA des attendus en regard de l'intégrité des données</i>	Final	09/03/2018

Analytique - Analytical

Révision du guide MHRA sur les investigations suite à OOS/OOT
Revised MHRA Guidance on OOS & OOT Investigations

Origine	Titre	Type	Date
MHRA	Out of Specification & Out of Trend Investigations - Guidance <i>Révision des lignes directrices pour le déroulement des investigations suite à OOS et OOT</i>	Final	28/02/2018
USP	Stimuli to the revision process Measurement Uncertainty for the Pharmaceutical Industry <i>Introduction aux concepts de la mesure de l'incertitude pour l'industrie pharmaceutique</i>	Draft	02/01/2018

Inspection

Rapports sur les déficiences constatées lors des inspections
Reports on Inspection Deficiency

Origine	Titre	Type	Date
EMA	Annual report of the Good Manufacturing and Distribution Practice Inspectors Working Group 2016 - EMA/INS/GMP/131704/2017 <i>Bilan des activités 2016</i>	Rapport	04/12/2017
EMA	Questions & answers on the impact of Mutual Recognition Agreement between the European Union and the United States as of 1 March 2018 - EMA/112354/2018 <i>Mise à jour Q&A du 1er novembre 2017 relatif à l'implémentation du MRA EU – FDA. Reconnaissance de la capacité à réaliser des inspections GMP de 4 états européens supplémentaires (République Tchèque, Grèce, Hongrie et Roumanie)</i>	Q&A	01/03/2018
EU	Décision n° 1/2017 du comité institué par l'accord entre la communauté européenne et la confédération Suisse relatif à la reconnaissance mutuelle en matière d'évaluation de la conformité <i>Reconnaissance des résultats des inspections BPF effectuées par les services d'inspection compétents de l'autre partie dans des pays tiers</i>	Final	07/12/2017
FDA	FY 2017 Inspectional Observation Summaries <i>Publication annuelle des observations 483 de la FDA – Confirmation des observations liées au système qualité</i>	Rapport	04/01/2018
MHRA	MHRA GDP Inspection Deficiency Data 2016 <i>Bilan des non-conformités relevées sur le périmètre GDP. Les principales causes de déficience proviennent du système qualité</i>	Rapport	13/12/2017
WHO	<i>Global Surveillance and Monitoring System for Substandard and Falsified Medical Products</i> <i>Analyse des conséquences des produits falsifiés ou de mauvaise qualité sur la supply chain mondiale</i>	Rapport	14/02/2018
Health Canada	Risk classification guide for drug good manufacturing practices observations (GUI-0023) <i>Description de la méthodologie de classification des observations émises par les inspecteurs et information sur les situations jugées inacceptables</i>	Final	28/02/2018

Développement - Development

Draft de la mise à jour du Guidance sur la notification des modifications apportées à un BLA approuvé.
Draft of Revised Guidance on Reporting Changes to an approved BLA.

Origine	Titre	Type	Date
EMA	European Medicines Agency post-authorisation procedural advice for users of the centralised procedure - EMEA-H-19984/03 Rev. 75 <i>Mise à jour du Q&A relatif aux variations dans le cadre de la procédure centralisée</i>	Q&A	11/12/2017
FDA	Regulatory Classification of Pharmaceutical Co-Crystal - Guidance for Industry <i>Informations sur la classification des produits contenant un co-cristal</i>	Final	14/02/2018
FDA	Good ANDA Submission Practices - Guidance for Industry <i>Recommandations pour la soumission d'un ANDA</i>	Draft	03/02/2018
FDA	Chemistry, Manufacturing, and Controls Changes to an Approved Application: Certain Biological Products - Guidance for Industry <i>Recommandations pour les variations sur les produits biologiques</i>	Draft	21/12/2017
FDA	Drug Products, Including Biological Products, that Contain Nanomaterials - Guidance for Industry <i>Recommandations pour le développement de produits contenant des nanomatériaux.</i>	Draft	15/12/2017
FDA	Refuse to File: NDA and BLA Submissions to CDER - Guidance for Industry <i>Clarification des conditions dans lesquelles la FDA peut refuser l'enregistrement d'un NDA ou d'un BLA</i>	Draft	12/12/2017

Actualités

A3P Métrologie

3 juillet à Lyon


MANAGEMENT

**Problématiques
grandeurs**

**Internalisation
Externalisation**

Métrologie

 Lyon // France
 3 juillet 2018

Le 3 juillet 2018 à Lyon, pour la première fois, A3P organise, en partenariat avec le Collège Français de Métrologie (CFM), une journée consacrée à la métrologie.

"La Métrologie, un levier de performance pour l'industrie pharmaceutique."

En effet, l'industrie pharma a sa réglementation avec ses particularités et travaille sur un nombre limité de grandeurs, mais qui sont au combien critiques dans la maîtrise des procédés. La métrologie, fonction stratégique, est un levier de cette maîtrise et de la performance.

Cette journée organisée de conférences, d'une table ronde et d'une exposition, est basée sur des retours d'expérience. Elle permettra aux participants d'échanger sur les problématiques actuelles et futures autour de la métrologie des procédés pharmaceutiques de fabrication ou de contrôle.

Programme & inscription www.a3p.org



5 domaines spécifiques au "Propre et Stérile"

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

Annexe1 // Validation du Nettoyage // Data Integrity // Media Fill Test // Lyophilisation // Stérilisation // Isolateur // Biotech // ISO14644 // Quality by Design // Boucle d'eau // Cloud computing // ICH // Bio-nettoyage // ZAC // MTI // Rouging // Validation des procédés // Transfert de technologie // IT-IS // Chaîne du froid // Analyse de risque // Biofilms

23 formateurs-experts reconnus dans chacun de leur domaine

37 sessions différentes toute l'année



Approfondissement
& Maîtrise des
Connaissances



Tout le calendrier des sessions et infos pratiques sur www.a3p.org ou flashez le code ci-dessous

Validation des systèmes informatisés : des bases à l'optimisation <i>par Jean-Louis Jouve</i>	15 mai SIO3
Evaluation et maîtrise des risques de Data Integrity <i>par Jean-Louis Jouve</i>	7 juin SIO5
Audit des systèmes informatisés et des enregistrements associées <i>par Jean-Louis Jouve</i>	28 juin SIO6



Toutes les infos en flashant ce code !
www.a3p.org

*Note moyenne donnée par les stagiaires des sessions précédentes: 1^{er} janvier au 20 septembre 2017

A3P Cosmétique

29 mai à Lyon



Exigences
microbiologiques



Norme ISO 16128
MP naturelles



Naturel & Bio



Forum
Cosmétique

Lyon // France
29 Mai 2018

Les suspicions, plus ou moins fondées, de toxicité ou d'effets indésirables de certains composés chimiques déstabilisent le consommateur et le rendent méfiant vis-à-vis des produits industriels. Il est donc prévisible que certains d'entre eux reportent leur confiance sur des produits réputés plus naturels, avec l'intuition qu'ils seront plus sûrs pour leur santé.

Le Forum A3P Cosmétique 2018 propose de faire un point sur la tendance "bio" et sur ses conséquences tant sur la formulation des produits, que sur les nécessaires adaptations des méthodes d'analyses, liées aux spécificités des ingrédients naturels et biologiques. Cette édition se concentrera également sur le contenu de la nouvelle norme ISO 16128, et tentera d'illustrer la complémentarité entre normalisation et label de certification.

Un focus particulier sera consacré aux exigences microbiologiques, puisque, par définition, les ingrédients naturels ou biologiques contiennent des charges microbiennes incontournables. Plusieurs témoignages d'industriels viendront présenter leurs expériences et pour certains confirmer que la cosmétique "traditionnelle" a recours à des ingrédients naturels sans pour autant valoriser cette pratique en allégation.

**Venez participer au Forum A3P Cosmétique
le 29 mai à l'Espace Tête d'Or de Lyon !**

Info & Inscription
www.a3p.org

Actualités

A3P Validation du nettoyage

5 & 6 juin à Lyon

**Maîtrise de la
contamination**



Bionettoyage



Inspection



PDE



**Validation
du Nettoyage**

Lyon // France
5 & 6 Juin 2018

Les modifications de l'Annexe 15 chapitre 10 des GMP européennes, applicables depuis le 1^{er} octobre 2015 pour tous les établissements fabricants de médicaments pharmaceutiques et vétérinaires, ont considérablement renforcé la réglementation sur la **Validation du Nettoyage**. La dernière version en date de 2001 ne contenait que 7 paragraphes sur le sujet, quand cette nouvelle en contient 15 ! Tous les secteurs (vétérinaire, pharmaceutique, stérile/non stérile, cosmétique, biotechnologie, produit biologique...) sont concernés.

Comment intégrer cette nouvelle version sur vos sites industriels ?

Comment gérer les valeurs PDE ?

Comment les Autorités de Santé se positionnent lors des inspections ?

Depuis septembre 2016, le GIC A3P "Validation du Nettoyage" travaille sur ces sujets. Un guide d'interprétation est en cours de publication. Il s'adresse à tous les sites industriels certifiés GMP ainsi qu'aux sites cosmétiques souhaitant se positionner par rapport à ce référentiel.

A3P a décidé de consacrer un événement sur ce sujet pleinement d'actualité, les **5 et 6 juin prochains à Lyon**. Durant 2 jours, vous aurez l'occasion d'échanger sur des problématiques concrètes, via des conférences, des ateliers pratiques, une exposition et une table ronde. Cette dernière permettant aux membres du GIC de répondre à toutes les questions que vous vous posez.

Venez participer à cet événement !

Nous serons ravis d'échanger avec vous sur un sujet en pleine réflexion !

Info & Inscription
www.a3p.org

Actualités

A3P Bioproduction

27 & 28 juin à Genève



 **BioProduction**
International congress
Genève // Suisse
27 & 28 Juin 2018

14 lectures, 6 workshops, 1 exhibition

The agenda has been drafted to present case studies & testimonies from users with a solid industrial experience and who can provide a valuable feedback about the gains and the pains they encountered during some recent projects execution.

The 3 topics we have selected for 2018 are:

- GMP Bioproduction
- Scale up, Scale down and Scale out
- Purification & Chromatography

Our audience is coming from Process Dev, Manufacturing, Engineering & QA/Regulatory people. The 2 days program has been designed to provide a good balance between plenary lectures delivered by key opinion leaders, interactive workshops co-animated by a tandem of biotech users & trusted suppliers and direct interactions at the supplier's booths. The multidisciplinary nature of the congress as well as the unique interactive atmosphere of all the A3P events, are creating THE real differentiating factors among other existing forum.

Indeed, each congress section has been thought to generate fruitful exchanges between speakers, animators, users, suppliers, experts, facilitators through panel's discussions, interactive workshops, coffee breaks, lunch and cocktails at the supplier booths.

Info & Inscription
www.a3p.org



14 Conferences

- # Developing a platform for the expression and purification of antibody fragments
Joana PECH, PX'THERAPEUTICS
- # mAb purification process intensification: evaluation of a fully-connected DSP process operated in flow-through mode
Nicolas LAROUDIE, MERCK
- # Addressing the need for increased productivity in mAb downstream bioprocessing
Annika FORSS, GE HEALTHCARE LIFE SCIENCES
- # Challenges and Advances in Cleaning Ultrafiltration membranes
Beth KROEGER, STERIS
- # New approaches for Upstream scale-up transfer
Flavien THUET, MERCK
- # Scale down model: strategy for implementation - learning and feed back from a case study on adherent cells culture and viral culture with Poliovirus
Aurélien DUFOSSE & Romaric LEFEVRE, SANOFI PASTEUR
- # Comparability: the lifeline for your product development and beyond
Jean-Pierre FONTA, AUCTRIS
- # Relevance of ASTM and ISTA Standard Shipping Simulation studies for the validation of real-world shipping of Drug Substances and scientific basis to set the right testing cycles
Elisabeth VACHETTE, SARTORIUS & Victor HUART, METROPACK
- # Reducing Variability in Human Performance by Integration of Lean to Increase Productivity and Quality in Biopharma Downstream Manufacturing
Michael MOEDLER, LONZA
- # Productivity improvement for the manufacturing process of biological drug
Gilles BOURDIN, UCB
- # From the process to installation how to make a workshop flexible and agile
Marc BERTRAND, TECHNIP

Exhibition

Sociétés exposantes déjà inscrites : Sartorius, JAG Jakob Prozesstechnik, ILC Dover, Pall Biotech, VWR International, Meissner, Thermofisher, Repligen, Ezi-Dock Systems, Bioquell, Confarma, Ermaflux, Aseptic Technologies, Purolite, SGS France Life Sciences, Steris, Associates of Cape Cod, Chiral, Azbil Testar, NNE, Symbiose Environnement, Borer Chemie AG, Merck, Optima, Baccinex, Polyplus Transfection, ...

Info & Inscription
www.a3p.org



6 Workshops

W1 # Using the BPSA best practices guide "design, control, and monitoring of single-use systems (SUS) for integrity assurance" to build a robust Container Closure Integrity (CCI) Strategy from supplier to end-user.

GSK VACCINES & SARTORIUS

This workshop will discuss how BPSA recommendations can be implemented in real conditions (illustrated by case studies) to build an appropriate and comprehensive CCI strategy all along the Single-Use System life cycle. It will show that integrity assurance is a shared responsibility between supplier and end-user, which should be built on Quality by Design (QbD), Quality Risk Management (QRM), process validation and in-process controls. This approach, based on the understanding of the leak size and microbial ingress mechanisms, is supported by supplier integrity testing and end-user point-of-use leak testing. Attendees will have the opportunity to practice a risk analysis to identify the potential issues for SUS integrity and to set their own CCI strategy based on risk management. They will also learn about two main testing methods: pressure decay leak test and Helium integrity test. Open discussion around further developments (regulatory positioning, bacterial challenge studies, post-use testing) will also be organized.

W2 # Single Use Systems and supplier selection: how to define your user requirements, control your process from end to end, and secure your supply-chain?

BOEHRINGER INGELHEIM & THERMOFISHER

Single-use systems (SUS: single - use systems) are developing significantly in order to meet the needs of industry: ease and speed of implementation, indirect response to the cleaning validation issues, flexibility, CAPEX reduced... The use of such technologies leads to outsourcing and delegation to the provider of an important part of the process control that can impact, between other, product quality, supply chain and cost. It is therefore important to set up a strong partnership with the selected suppliers. In this workshop, we propose to review the selection criteria for your future provider of SUS (writing of the User Requirements Specifications and the specifications). Once this exercise will be conducted, it is important to implement actions to secure the supply chain and control process in which in SUS are used. During various exchanges and exercises, we will define a common approach to answer to these questions. We will also briefly present the results of the Common Group of Interest on Single Use.

W3 # Particulates in Biologics Under the Spotlights!

LFB & SGS

Protein drugs, which are the fastest growing sector of the biopharmaceutical industry, could contain traces of protein aggregates or exogenous particles which are clearly identified as one of the potential immunity-provoking factors. Ensuring the safety and efficacy of Biopharmaceuticals requires a good understanding of any correlation between the amount and characteristics of aggregates and adverse immune response in patients. To this aim Regulatory agencies are demanding more and more information (size, morphology, ...) on the nature of particles within a pharmaceutical product. New guidance has recently been issued which provides a harmonized approach between US and EU requirements but some confusing interpretation remains. During this Workshop we will discuss the best practices in terms of analytical tools, quality control, particle characterization and setting acceptance criteria to comply with Agency's requirements and expectations.

W4 # Cleaning validation including Concentration/Ultra Filtration membrane: a Quality by Design approach.

GSK & STERIS

The workshop focuses on the cleaning validation and monitoring of the UF/DF membranes. During the workshop, we will discuss a risk-based method to define the Critical Quality Attributes (CQA) and Critical Cleaning Process (CCP) for the UF/DF cleaning validation and monitoring. Also, during the workshop the attendees will have the opportunity through an exercise to develop a risk-based assessment to determine the CPP and monitoring program to put in place to ensure robust and reproducible cleaning and lifetime of the UF/DF membranes. In addition, the objective is also to share the supplier side and an end-user side regarding UF/DF cleaning validation and strategy and program (cleaner choice, qualification of the UF/DF, extractible and leachable, cleaning validation, hold time, lifetime...) including the routine and on-going monitoring. Finally, you could advise/share on the lessons learned or failure that might happen during validation and routine use.

W5 # Quality by Design : the good, the bad and the ugly.

ABCONSULTING & R-PHARM

QbD has been "launched" mainly by FDA several years ago. There are still a lot of misconceptions, fears, rejections or adoptions in different parts of the pharma industry. This workshop will aim at "demystifying" the concepts, explain how QbD works and can be implemented in a smooth way in order to use a more scientific, risk-based, holistic and proactive approach to pharmaceutical development. We will illustrate how a QbD based technical development promotes understanding of the product and manufacturing process and ensure that quality is built in, as opposed to being tested at the end. Ultimately we will demonstrate that an appropriate QbD approach, intimately integrated into a process development project, can create very significant value.

W6 # Reducing production operator errors and deviations through an effective training program strategy.

MERCK & SOURCIN

Training is mandatory in the biopharma industry. However, the increasing level of complexity of the technologies used creates a very demanding environment for the operators. Operation managers are re-thinking their training strategy. The objective is to move from the "read & sign" model to implement operator training programs promoting effective acquisition of competences. Through experience sharing, the workshop will review the factors contributing to errors and deviations in production. Ways of improving training effectiveness and knowledge retention will be explored. This session will also be the occasion for attendees to get insights of educational methods enhancing training experience and facilitating knowledge retention.

EU Annex 1 draft

Propositions du GIC A3P Annexe 1.

Par Marc BESSON
marcbesson@aol.com

Le 20 Décembre 2017, après plusieurs mois d'attente, EMA, PIC/s et WHO publiaient enfin le draft de la nouvelle version de l'Annexe 1 relative à la production des médicaments stériles, tant attendu par les industriels. Ce draft fait suite à la publication le 2 Février 2015 du "Concept paper on the revision of Annex 1 of the guidelines on good manufacturing practice – manufacture of sterile medicinal product". Ce concept paper introduisait les raisons et objectifs de la revue de l'Annexe 1.



1. Historique Annexe 1 et processus de revue par les autorités (EMA/PICs/WHO)

La version actuelle de l'Annexe 1 en vigueur depuis Mars 2009 (mais publiée le 25 Novembre 2008) est la dernière version réactualisée d'une série de mises à jour en 1996, 2003, 2005 et 2007 depuis la parution de la version initiale. Cependant le document n'ayant jamais été revu dans sa globalité, les autorités allemandes (ZLG) ont demandé en 2012 une révision complète au groupe de travail Inspections (IWG) de l'EMA. Un groupe de travail de 16 représentants (EMA/PICs/WHO) a donc été mis en place en 2014 dont le leader est Andrew Hopkins, inspecteur MHRA, GDMP expert. Le draft publié le 20 Décembre 2017 propose un document de 50 pages (au lieu des 16 pages de la version 2008) composé de 11 chapitres dont certains introduisent de nouveaux concepts ou nouvelles technologies (Pharmaceutical Quality System, Contamination Control Strategy, RABS, closed systems, Single Use Systems) et d'autres une restructuration complète comme le chapitre 9 regroupant monitoring viable/non viable et Aseptic Process Simulation. Un glossaire a été rajouté (chapitre 11).

2. Rappel des chapitres du draft Annexe 1 et des points développés

Chapitres	Principes généraux
1. Scope	La nouvelle version fournit des indications pour les médicaments stériles et les API stériles, mais est également applicable à d'autres produits qui ne sont pas destinés à être stériles mais pour lesquels la réduction et le contrôle de la contamination microbienne des particules et pyrogènes sont jugés importants.
2. Principes	Principes généraux appliqués à la fabrication de médicaments stériles en insistant sur les exigences d'une stratégie de contrôle de la contamination pour minimiser les risques de contamination microbienne, particulière et par les substances pyrogènes.
3. Pharmaceutical Quality Systems (PQS)	Souligne la nécessité d'une mise en oeuvre proactive et approfondie de la gestion des risques qualité tout au long du cycle de vie du produit. Souligne le besoin de processus d'enquête en temps réel, de façon approfondie et scientifique avec un accent particulier sur l'évaluation d'impact de produit.
4. Personnel	Orientation sur les exigences en matière de formation, de connaissances et de compétences spécifiques. Donne également des conseils sur la qualification / disqualification du personnel et de l'habillement. Introduit l'exigence obligatoire pour les lunettes dans les zones critiques.
5. Premises	Référence à la nouvelle version ISO 14644 avec suppression des particules > 5 µm pour la classification des zones et à l'Annexe 15 pour la qualification des zones. Introduction de limites microbiennes pour la qualification Clarification des exigences sur les technologies barrières (introduction de RABS). Renforce le besoin de tendances en temps réel, et d'actions en cas de résultats hors tendance.
6. Equipment	Exigences sur la conception et le fonctionnement des équipements.
7. Utilities	Exigences particulières sur les systèmes tels que l'eau, l'air, le vide, la vapeur propre et les systèmes de refroidissement. Considérations spéciales pour la prévention et l'élimination des biofilms dans les systèmes d'eau.
8. Production and specific technologies	Introduit les exigences sur les différents procédés de stérilisation. Introduit également des exigences sur de nouvelles technologies telles que système clos, système à usage unique et clarifie certaines exigences spécifiques sur la lyophilisation et BFS / FFS.
9. Viable and non-viable environmental and process monitoring	Introduit les exigences pour le monitoring des viables et non viables dans le cadre de la surveillance des zones contrôlées, la définition des limites/niveaux d'alerte/actions et l'examen des données sur les tendances. Introduit l'utilisation de méthodes microbiennes rapides. Approfondit les exigences en matière de simulation de procédé aseptique.
10. Quality Control	Rappelle et renforce les exigences spécifiques du contrôle de qualité relatives aux médicaments stériles.
11. Glossary	Définitions de certains termes clés utilisés dans le document.

Le draft a été ouvert pour consultation publique jusqu'au 20 mars 2018.

3. Contributions du GIC A3P Annexe 1

Le GIC Annexe 1 créé début 2014 et regroupant industriels, consultants et fournisseurs avait déjà transmis ses propositions de modifications en réponse au concept paper du 2 février 2015 sur la révision de l'Annexe 1 en produisant 15 commentaires généraux et environ 120 commentaires spécifiques. Suite à la publication du draft le 20 décembre 2017 le GIC a été réactivé début janvier 2018 pour la revue complète du document.

Le GIC Annexe 1 ayant procédé à la revue du draft était composé des membres suivants :

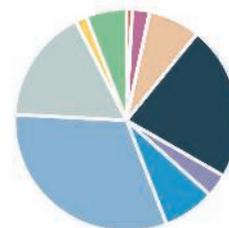
Sophie Amadio (Lilly), **Patrick Balériaux** (Aseptitech), **Marc Besson** (ex SANOFI et leader GIC Annexe 1), **Lydia Breteau** (Boiron), **Olivier Chancel** (Merial BI), **Pierre Devaux** (UPS Consultants), **Philippe Duhem** (Intertek), **Jean-François Dulière** (Technip), **John Hargreaves** (JHAC), **Eric Hurtubise** (Theapharma), **Benoit Ramon** (Sanofi), **Philippe Robin** (Groupe NOX), **Jonnathan Tafforin** (Recipharm), **Julien Triquet** (GSK), **Patrick Turlier** (ex GSK), **Dominique Weill** (Délégué France AFNOR, CEN ISO).

Les 11 chapitres du draft ont été répartis entre 5 sous groupes d'experts. Les sous groupes ont travaillé pendant 2 mois par téléconférence. La restitution et la consolidation des propositions ont été validées en réunion plénière début mars.

Lors de la revue et dans ses propositions le GIC a souhaité avoir une vision industrielle pragmatique et innovante tout en conservant l'esprit GMP nécessaire à l'assurance de stérilité des médicaments stériles.

Au total 9 commentaires généraux et 120 commentaires spécifiques ont été proposés en réponse au draft Annexe 1. Les commentaires spécifiques se répartissent de la façon suivante en fonction des 11 chapitres :

Répartition commentaires spécifiques A3P



■ scope (1)	■ Principes (3)
■ PQS (0)	■ Personnel (9)
■ Premises (27)	■ Equipment (4)
■ Utilities (9)	■ Prod & Specific Technologies (38)
■ Viable/non viable/APS (20)	■ QC (2)
■ Glossary (7)	

3.1 Commentaires généraux

1 / Le draft de l'Annexe 1 utilise le mot "should" dans presque tous les chapitres et "shall" dans très peu de cas (par exemple § 5.16). A3P suggère de donner une définition claire de la signification de "should" dans ce document, car généralement (et notamment dans les normes EN) "should" est considéré comme une recommandation alors que "shall" doit être utilisé pour indiquer une exigence qui est obligatoire, qui doit être mise en œuvre et sa mise en œuvre vérifiée.

2 / A3P apprécie pleinement l'introduction d'un glossaire mais A3P pense que certaines définitions importantes sont toujours manquantes ou devraient être réaffectées telles que (liste non exhaustive) :

- Interventions inhérentes / correctives (§ 9.36 a / b) : A3P suggère d'ajouter des définitions selon la PDA TR 22.
- Les termes LIMITES d'alerte / action sont largement utilisés dans le document. Cependant, seuls les NIVEAUX d'alerte / d'action sont définis dans le glossaire.
- Vapeur pure / propre : la vapeur "pure" et la vapeur "propre" sont toujours utilisées par les fabricants. A3P suggère d'ajouter une clarification dans le document et dans le glossaire pour confirmer le terme à utiliser pour la vapeur nécessaire à la stérilisation des parties en contact avec le produit et pour différencier la vapeur utilisée pour les parties non en contact produit.
- RABS : le glossaire fournit uniquement une définition de RABS "ouvert". Le glossaire devrait également fournir une définition de RABS "fermé" car ce type de RABS est également utilisé dans l'industrie. A3P suggère que des définitions soient également fournies pour différencier RABS fermé / ouvert par conception et RABS fermé / ouvert en fonctionnement.
- Classification des zones contrôlées : A3P suggère d'avoir toutes les définitions des classes A, B, C et D dans le glossaire et non dans le § 5.3 de façon à être cohérent avec la structure du document. Par exemple, ces classes sont largement mentionnées dans la section 4 (personnel) alors que les définitions ne sont proposées qu'à la section 5 (Locaux). De plus le terme "grade A / B" est largement utilisé dans le document (ex. Lignes 196, 202, 204, 263, 281, 356, 381...) sans définition claire.
- Disqualification du personnel : A3P suggère de différencier la disqualification et la suspension du personnel lorsque la suspension est due à une absence prolongée et la disqualification due à des écarts répétés lors de la surveillance du personnel ou de l'environnement ou à une participation à un Media Fill non conforme ou à des techniques / pratiques aseptiques inadéquates.

3 / Le draft de l'Annexe 1 devrait clarifier l'étendue du document et confirmer si la version approuvée s'appliquera aux médicaments à usage humain et vétérinaire car certaines exigences peuvent ne pas s'appliquer aux deux types de produits. Par exemple, le § 8.26 exige que tous les récipients remplis de produits parentéraux soient inspectés individuellement pour détecter une contamination externe ou d'autres défauts. Dans le contexte de produits vétérinaires, des échantillons (pas toutes les unités individuelles) doivent être vérifiés pour la contamination externe ou d'autres défauts en utilisant des méthodes validées et conformément aux principes de gestion des risques Qualité. A3P suggère qu'une déclaration claire soit incluse dans le scope du document.

4 / Promotion des principes de gestion des risques qualité (QRM)

Le draft de l'Annexe 1 introduit les principes QRM dans plusieurs

chapitres mais le principe (lignes 46-48) que les mesures et vérifications décidées en interne doivent respecter **ou dépasser** les exigences de l'Annexe n'est pas cohérent avec les concepts QRM et peut être soumis à interprétation. L'Annexe 1 devrait préciser que les résultats de l'évaluation des risques (basée sur des considérations scientifiques) sont acceptables lorsqu'ils satisfont **au moins** aux exigences énumérées dans l'Annexe 1.

5 / Promotion des technologies barrière

A3P considère que l'utilisation des technologies barrière devrait être promue plus spécifiquement pour les nouvelles lignes et les nouveaux procédés lorsque la répartition aseptique est utilisée pour des produits stériles exposés dans un environnement de classe A. Lors de la conception de nouveaux RABS, l'Annexe 1 devrait souligner la nécessité de concevoir des RABS et des procédés / équipements associés pour un fonctionnement en routine avec des portes fermées autant que possible.

6 / Test d'intégrité des filtres produits stérilisés (PUPSIT)

Le draft de l'Annexe 1 (§ 8.84) considère toujours que le filtre stérilisant produit doit être testé **après stérilisation et avant utilisation**. Cette exigence peut impliquer que l'intégrité du filtre soit testée en ligne. A3P considère que ce test devrait être évalué au cas par cas par une évaluation des risques objective. Pour certaines installations et certains procédés en place, le PUPSIT peut ajouter des risques en nécessitant des manipulations en aval du filtre stérilisé. L'ER doit tenir compte des aspects suivants : risques de contamination en aval du filtre dus à des manipulations supplémentaires, risque de colmatage du média filtrant dû à la formulation du produit, risque de détérioration du média filtrant lors de la stérilisation, impact du PUPSIT sur la dilution du produit, risque de modification des lignes existantes pour mettre en place le PUPSIT... Si les résultats de l'ER démontrent que la mise en œuvre du PUPSIT n'entraîne pas de risque supplémentaire pour la stérilité du produit, la modification des lignes existantes devrait être planifiée et réalisée. Par contre si l'évaluation des risques établit que le PUPSIT augmente le risque de compromettre la stérilité du produit **et** qu'il est démontré qu'une perte d'intégrité du filtre (tout au long de son utilisation) sera toujours détectée lors du test d'intégrité du filtre **après utilisation**, alors le PUPSIT ne devrait pas être mis en œuvre. Cependant A3P confirme que la mise en place du PUPSIT devrait être pleinement intégrée lors de la **conception de nouvelles lignes**.

7 / Considérations sur les agents chimiques utilisés pour la décontamination et la stérilisation

Le peroxyde d'hydrogène vaporisé (VH₂O₂) est largement utilisé avec succès pour la décontamination des surfaces dans les isolateurs. Il est reconnu que cet agent est utilisé comme agent de décontamination de surface mais n'est pas revendiqué comme agent stérilisant. Cependant, des cycles de décontamination robustes au VH₂O₂ peuvent être développés pour obtenir plus de 6 log de réduction pour les spores *Geobacillus stearothermophilus*. Lorsqu'un nettoyage de surface efficace et validé est réalisé avant la décontamination, un cycle VH₂O₂ validé et robuste permet d'éliminer la biocharge microbienne des surfaces en contact avec le produit et les composants primaires de façon à être conformes aux exigences du §6.6. A3P suggère que l'Annexe 1 reconnaisse l'efficacité des agents chimiques couramment utilisés pour la décontamination et la stérilisation des surfaces, précise les exigences pour leur utilisation et clarifie notamment ce qui est attendu pour les surfaces de contact des composants primaires dans les isolateurs tels que bols bouchons ou convoyeurs.

8 / NIVEAUX d'alerte / action vs LIMITES d'alerte / Action

Le draft de l'Annexe 1 utilise alternativement les termes **limites** et **niveaux** dans de nombreux paragraphes. L'A3P suggère que la

signification de ces deux termes soit clarifiée dans l'Annexe 1. Comme précisé dans le point 2 des commentaires généraux, les définitions des LIMITES d'alerte / d'action devraient être ajoutées dans le glossaire. A3P considère que les LIMITES maximales recommandées proposées dans le draft de l'Annexe 1 ne devraient pas être considérées comme une extension des "spécifications produit" car il n'y a pas de relation systématique entre les excursions environnementales et la contamination des produits. Chaque fabricant devrait établir ses propres NIVEAUX d'alerte / d'action en fonction des données de qualification et des tendances historiques dans le but de surveiller continuellement ses procédés validés. Cependant, A3P confirme que toute contamination microbiologique dans l'environnement d'une classe A (voire d'une classe B adjacente) doit faire l'objet d'une investigation et d'une analyse d'impact pour le produit avant sa libération.

9 / Considération des particules > 5 µm pour le monitoring des zones en grade A, B, C et D : Le draft de l'Annexe 1 a supprimé les mesures de particules > 5 µm lors de la **classification** selon la nouvelle version de la norme ISO 14644-1 mais considère toujours ces particules pour le **monitoring** des particules non viable en grades A, B, C et D. Certaines exigences sont également contradictoires, par exemple le § 9.13, note 2 qui stipule que les limites d'alerte doivent être définies sur la base des données historiques et de **qualification**. A3P suggère que la surveillance de ces particules soit **recommandée** (et non requise comme indiqué au § 9.2). Chaque site de fabrication devrait établir sa propre stratégie de surveillance basée sur les principes QRM et cette stratégie devrait faire partie de la stratégie globale de contrôle de la contamination du site. Les niveaux d'alerte / d'action doivent être définis en fonction de chaque ligne / procédé de fabrication spécifique et, par conséquent, les limites recommandées pour les particules > 5 µm dans le tableau 5 devraient être supprimées dans l'Annexe 1.

3.2 Commentaires spécifiques

La revue détaillée du draft a donné lieu à 120 commentaires spécifiques allant de la simple correction (faute de frappe, ponctuation...) à des changements majeurs dans le texte proposé. Chaque modification a été étayée par une justification et une nouvelle proposition de texte a été proposée (en rouge dans le texte).

Les tableaux ci-après reprennent certaines propositions majeures du GIC pouvant avoir des conséquences significatives pour les industriels en terme de modifications de locaux, de process, d'investissements ou d'organisation. Les commentaires spécifiques faisant référence aux commentaires généraux (par exemple PUPSIT ou Particules > 5µm) ne sont pas tous repris dans ces tableaux.

Chapitre Ligne(s) draft Annexe 1	§2 Principe / lignes 44-48
Texte initial	Processes, equipment, facilities and manufacturing activities should be managed in accordance with QRM principles that provide a proactive means of identifying, scientifically evaluating and controlling potential risks to quality. Risk assessments should be used to justify alternative approaches to those specified in this Annex only if these alternative approaches meet or surpass the intent of this Annex.
Commentaire/ rationnel GIC	<i>Selon les principes QRM, les résultats de l'évaluation des risques (basée sur des considérations scientifiques) sont acceptables lorsqu'ils satisfont au moins aux exigences énumérées dans l'Annexe 1.</i>
Nouveau texte proposé	Processes, equipment, facilities and manufacturing activities should be managed in accordance with QRM principles that provide a proactive means of identifying, scientifically evaluating and controlling potential risks to quality. QRM and scientific rationale should be used to justify alternative approaches to those specified in this Annex only if these alternative approaches at least meet or surpass the intent of this Annex.

Chapitre Ligne(s) draft Annexe 1	§ 4.2 Personnel / lignes 181-186
Texte initial	Only the minimum number of personnel required should be present in cleanrooms. The maximum number of operators in critical areas should be determined based on QRM principles, documented in the contamination control strategy, and validated during activities such as initial qualification and aseptic process simulations, so as not to compromise sterility assurance. This is particularly important during aseptic processing. Inspections and controls should be conducted outside the clean areas as far as possible.
Commentaire/ rationnel GIC	<i>Introduire la différenciation entre zones conventionnelles (A/B) et l'utilisation des technologies barrière. Délocaliser le plus possible les opérations de contrôles en dehors de la zone critique (grade A).</i>
Nouveau texte proposé	Only the minimum number of personnel required should be present in cleanrooms. The maximum number of operators in critical areas should be determined based on QRM principles, documented in the contamination control strategy, and validated during activities such as initial qualification and aseptic process simulations, so as not to compromise sterility assurance. This is particularly important during aseptic processing with human intervention in the absence of Barrier technologies . Inspections and controls should be conducted as far as possible outside the critical areas

Chapitre Ligne(s) draft Annexe 1	§ 4.4 Personnel / lignes 205-206
Texte initial	This monitoring should take place immediately after completion of a critical intervention and upon each exit from the cleanroom.
Commentaire/ rationnel GIC	<i>Précisions sur les contrôles différenciés entre gants et tenues pour le contrôle du personnel. Les interventions faisant l'objet d'un contrôle de gants doivent être sélectionnées par QRM. Les tenues sont contrôlées en sortie de zones de grade A/B. Les méthodes de prélèvements ne doivent pas induire de risque supplémentaire ou de faux positif.</i>
Nouveau texte proposé	This Monitoring of gloves should take place immediately after completion of a critical intervention and monitoring of garments upon each exit from the cleanroom grade A/B areas . The nature of critical interventions subject to this monitoring and the sampling methods should be defined according to the QRM principles.

Chapitre Ligne(s) draft Annexe 1	§ 4.4 Personnel / lignes 210-215
Texte initial	There should be systems in place for disqualification of personnel from entry into cleanrooms, based on aspects including ongoing assessment and/or the identification of an adverse trend from the personnel monitoring program. Once disqualified, retraining and requalification is required before permitting the operator to have any further involvement in aseptic practices. This should include consideration of participation in a successful Aseptic Process Simulation (APS).
Commentaire/ rationnel GIC	<i>La disqualification du personnel doit être spécifique des interventions ou opérations concernées par les tendances/résultats non conformes et non systématiquement étendue à l'entrée d'une zone propre.</i>
Nouveau texte proposé	There should be systems in place for disqualification of personnel from entry into cleanrooms or participation to part or all manufacturing operations , based on aspects including ongoing assessment and/or the identification of an adverse trend from the personnel monitoring program and/or a participation in a failed APS . Once disqualified, retraining and requalification is required before permitting the operator to have any further involvement in aseptic practices. This should include consideration of participation in a successful Aseptic Process Simulation (APS).
Chapitre Ligne(s) draft Annexe 1	§ 4.12 b Personnel / lignes 258-261
Texte initial	Grade C: Hair, beards and moustaches should be covered. A single or two-piece trouser suit gathered at the wrists and with high neck and appropriately disinfected or sterilized shoes or overshoes should be worn. They should shed virtually no fibres or particulate matter.
Commentaire/ rationnel GIC	<i>Précision sur la nature des chaussures décontaminées ou dédiées. Recommandation sur le port de gants de façon à réduire la biocharge de l'environnement si les conditions du process le permettent.</i>
Nouveau texte proposé	Grade C: Hair, beards and moustaches should be covered. A single or two-piece trouser suit gathered at the wrists and with high neck and appropriately disinfected or sterilized-dedicated shoes or overshoes should be worn. They should shed virtually no fibres or particulate matter. Non-powdered rubber or plastic gloves are also recommended unless not suitable for specific manufacturing operations
Chapitre Ligne(s) draft Annexe 1	§ 5.3 Premises/ ligne 320
Texte initial	...a localised air flow protection, such as laminar air flow work stations or
Commentaire/ rationnel GIC	<i>Pour l'ensemble du document le terme " laminar " devrait être remplacé par " unidirectional "</i>
Nouveau texte proposé	"... a localised air flow protection, such as laminar unidirectional air flow work station ..."
Chapitre Ligne(s) draft Annexe 1	§ 5.3 Premises/ lignes 321-322
Texte initial	Unidirectional air flow systems should provide a homogeneous air speed in a range of 0.36 – 0.54 m/s (guidance value), the point at which the air speed
Commentaire/ rationnel GIC	<i>Comme il est difficile d'anticiper toutes les situations et que le flux d'air est UNIDIRECTIONNEL, il n'est pas nécessaire que la vitesse du flux d'air obéisse à une plage de vitesses fixe tant qu'il est démontré la protection de la zone critique dans une plage de vitesses établie lors de la qualification.</i>
Nouveau texte proposé	Unidirectional air flow systems should provide a homogeneous air speed in a range of 0.36 – 0.54 m/s (guidance value) ; the
Chapitre Ligne(s) draft Annexe 1	§ 5.3 Premises/ lignes 334-336
Texte initial	Grade B: For aseptic preparation and filling, this is the background environment for the grade A zone. In general, only grade C cleanrooms should interface with the grade B aseptic processing area.
Commentaire/ rationnel GIC	<i>Les lignes de remplissage (via mouseholes) peuvent s'interfacer avec les zones de classification inférieure à C pour les sorties d'unités remplies et bouchées.</i>
Nouveau texte proposé	Grade B: For aseptic preparation and filling, this is the background environment for the grade A zone. In general, only grade C cleanrooms should interface with the upstream of grade B aseptic processing area. Lower grades could be considered in interfacing areas where stoppered/closed units are transferred only if the grade B aseptic processing area is protected from any contamination
Chapitre Ligne(s) draft Annexe 1	§ 5.6 Premises/ ligne 351
Texte initial	Materials liable to generate fibres should not be permitted in clean areas.
Commentaire/ rationnel GIC	<i>Exigence trop stricte qui condamnerait l'entrée de vêtements ou d'autres matériels tels que chiffonnettes dans les zones classées.</i>
Nouveau texte proposé	The use of materials liable to generate particulate in clean areas should be evaluated based on QRM principles

Chapitre Ligne(s) draft Annexe 1	§ 5.9 Premises/ lignes 365-367
Texte initial	The final stage of the airlock should, in the at-rest state, be the same grade as the area into which it leads. The use of separate changing rooms for entering and leaving clean areas is generally desirable.
Commentaire/ rationnel GIC	- " same grade " ne s'applique pas à tous les sas. Par exemple, les sas de sortie des isolateurs peuvent être classés B avec une zone environnante D ou C classée. Cette exigence est valable pour les sas personnel. - " separate changing rooms " ne considère pas la conception des installations et la gestion des risques dépendant de l'activité.
Nouveau texte proposé	For entering a clean area the final stage of the airlock should, in the at-rest state, be the same grade as the area into which it leads. Entrance and exit flow of the changing room should be justified based on QRM principles. Where appropriate, the use of separate changing room for entering and leaving clean areas is generally desirable should be the preferred approach
Chapitre Ligne(s) draft Annexe 1	§ 5.20 Premises/ lignes 469-470
Texte initial	Where items are introduced to the isolator after disinfection then a higher grade of background should be considered.
Commentaire/ rationnel GIC	La classification de la zone environnante des isolateurs (ouverts à pression positive) doit être basée sur l'analyse des risques liés aux procédés d'introduction des éléments dans l'isolateur. Par exemple l'introduction de matériels stériles via porte DPTE (canisters) ne nécessite pas une classification > grade D.
Nouveau texte proposé	Where items are introduced to the isolator after disinfection, a higher grade of background should be considered based on a documented QRM
Chapitre Ligne(s) draft Annexe 1	§ 5.21 Premises/ lignes 472-478
Texte initial	Glove systems, as well as other parts of an isolator, are constructed of various materials that can be prone to puncture and leakage. The materials used shall be demonstrated to have good mechanical and chemical resistance. Integrity testing of the barrier systems and leak testing of the isolator and the glove system should be performed using visual, mechanical and/or physical methods. They should be performed at defined periods, at a minimum of the beginning and end of each batch, and following any intervention that may affect the integrity of the unit.
Commentaire/ rationnel GIC	L'Annexe 1 doit différencier les méthodes et fréquences de tests d'intégrité des ensembles gant/manchette des autres parties d'un isolateur sujet à fuite.
Nouveau texte proposé	Glove systems, as well as some other parts of an isolator, are constructed of various materials that can be prone to puncture and leakage. The materials used shall be demonstrated to have good mechanical and chemical resistance. Integrity testing of the barrier systems and Leak testing of the potentially leaking isolator parts should be performed as part of the maintenance program or after intervention that may affect the integrity of the unit. Integrity testing of the glove system should be performed using visual, mechanical and/or physical methods at defined periods as determined by a QRM of the process at a minimum: A visual inspection of the glove system should be performed with every use, at the beginning and end of each batch or manufacturing campaign, and following any intervention that may affect its integrity
Chapitre Ligne(s) draft Annexe 1	§ 5.27 Premises/ ligne 544 (table 2) + § 9.31 viable monitoring/ ligne 1746 (table 6)
Texte initial	Recommended limits for microbial contamination for grade A = 1/ footnote(b) It should be noted that for grade A the expected result should be 0 cfu recovered; any recovery of 1 cfu or greater should result in an investigation.
Commentaire/ rationnel GIC	La limite de contamination microbienne pour le grade A fixée à 1 entraîne une ambiguïté sur les actions à mener en cas d'atteinte de cette limite. Cette limite n'est pas cohérente avec la note b des tableaux 2 et 6 qui suggère aucune contamination en grade A.
Nouveau texte proposé	Limit for microbial contamination in grade A should be < 1
Chapitre Ligne(s) draft Annexe 1	§ 5.29 Premises/ lignes 558-561
Texte initial	Clean rooms should be requalified periodically and after changes to equipment, facility or processes based on the principles of QRM. For grade A and B zones, the maximum time interval for requalification is 6 months. For grades C and D, the maximum time interval for requalification is 12 months.
Commentaire/ rationnel GIC	Les fréquences exigées pour les requalifications sont contradictoires avec les principes QRM.
Nouveau texte proposé	The rationale for the frequency of requalification should be documented according to the principles stated in the Annex 15

Chapitre Ligne(s) draft Annexe 1	§ 6.2 Equipment/ lignes 597-598
Texte initial	Equipment monitoring requirements should be determined during qualification. Process alarm events should be reviewed and approved and evaluated for trends.
Commentaire/ rationnel GIC	<i>L'objectif d'une qualification est de valider (et non de déterminer) des paramètres préalablement définis lors des URS et étapes de pré-qualification.</i>
Nouveau texte proposé	Equipment monitoring requirements should be defined in User Requirements and during early stages of development and confirmed during qualification. Process alarm events should be reviewed and approved and evaluated for trends.
Chapitre Ligne(s) draft Annexe 1	§ 6.6 Equipment/ ligne 619
Texte initial	All critical surfaces that come into direct contact with sterile materials should be sterile.
Commentaire/ rationnel GIC	<i>L'Annexe 1 devrait clarifier ce qui est attendu notamment pour les surfaces dans les isolateurs telles que convoyeurs, bols bouchons ... en contact avec les composants primaires. Si le peroxyde d'hydrogène est largement utilisé pour la décontamination des isolateurs, la conception des isolateurs en place ne permet pas toujours à ce jour un démontage des parties en contact composants pour une stérilisation à la vapeur puis un remontage aseptique. De plus A3P estime que ces manipulations entraîneraient plus de risque d'introduction de contaminants. D'autre part si le VH_2O_2 n'est pas un agent de stérilisation, le développement de cycles robustes permettant une réduction de spores d'au moins 6 log permet d'atteindre les exigences attendues.</i>
Nouveau texte proposé	All critical surfaces that come into direct contact with sterile materials should be sterile or should have a maximum bioburden reduction comparable to the level of sterility achieved by a validated decontamination or disinfection process (i.e. process using VH_2O_2)
Chapitre Ligne(s) draft Annexe 1	§ 7.8 Water systems / lignes 672-676
Texte initial	Water for injections (WFI) should be produced from purified water, stored and distributed in a manner which prevents microbial growth, for example by constant circulation at a temperature above 70°C. Where the WFI is produced by methods other than distillation further techniques post Reverse osmosis (RO) membrane should be considered such as nanofiltration, and ultra-filtration.
Commentaire/ rationnel GIC	<i>Les sources d'eau et les techniques possibles pour produire l'EPPI sont rajoutées en conformité avec les Pharmacopées. L'utilisation de sous boucles d'EPPI refroidies (< 70°C) devrait aussi être clarifié en matière de prévention des biofilms.</i>
Nouveau texte proposé	Water for injections (WFI) should be produced from drinking water or preferably from purified water, stored and distributed in a manner which prevents microbial growth, (e.g. by constant circulation at a temperature above 70°C). Where the WFI is produced by methods other than distillation further techniques post Reverse osmosis (RO) membrane should be considered such as nanofiltration, ultra-filtration and electro-deionisation to meet the required parameters and attributes of the relevant Pharmacopeia.
Chapitre Ligne(s) draft Annexe 1	§ 7.13 Water systems / lignes 691-696
Texte initial	To prevent the formation of biofilms, sterilization or disinfection or regeneration of water systems should be carried out according to a predetermined schedule and also when microbial counts exceed action and alert limits. Disinfection of a water system with chemicals should be followed by a validated rinsing procedure. Water should be analyzed after disinfection/regeneration; results should be approved before the start of use of the water system.
Commentaire/ rationnel GIC	<i>La stérilisation, la désinfection, la régénération des systèmes d'eau sont utilisées pour traiter les biofilms lorsqu'ils se produisent. Sinon, une température élevée et des flux turbulents sont très efficaces pour réduire la prolifération du biofilm. Des actions plus extrêmes telles que la stérilisation ou la désinfection chimique ne doivent être prises que des données de surveillance de routine indiquent une possible dérive et non sur un programme de routine.</i>
Nouveau texte proposé	Periodic sanitization (thermal or chemical) of water systems should be carried out to mitigate the formation of biofilms if the system is not kept in a continuously sanitizing condition (temperature greater than 70°C and turbulent circulation flow). Other actions, such as disinfection of distribution piping or re-generation, may also be used in response to adverse trends in the routine monitoring Data or altering process events. The use of chemicals for this purpose should be validated by rinsing procedure or should be followed by sampling to ensure their removal before the start of use of the water system.
Chapitre Ligne(s) draft Annexe 1	§ 7.15 Water systems / lignes 701-708
Texte initial	Regular ongoing chemical and microbial monitoring of water systems should be performed with alert limits based on the qualification that will identify an adverse trend in the performance of the systems. Sampling should include all outlets and user points at a specified interval. A sample from the worst case sample point, e.g. the end of the distribution loop return, should be included each time the water is used for manufacturing and manufacturing processes. A breach of an alert limit should trigger review and follow-up, which might include investigation and corrective action. Any breach of an action limit should lead to a root cause investigation and risk assessment.
Commentaire/ rationnel GIC	<i>Le terme "point of use" devrait être utilisé à la place de "outlets". Les systèmes d'eau ont généralement un certain nombre de points dans les zones techniques qui sont utilisés pour le drainage complet du système et ces points ne requièrent généralement pas un échantillonnage à la même fréquence. En outre, la fin de la boucle peut ne pas être l'emplacement le plus défavorable. Un point d'utilisation complexe sera souvent une condition pire que le retour de boucle dans le cas de contaminants microbiologiques, qui sont peu susceptibles d'être uniformément distribués. Une clarification ou une reformulation devrait également être fournie au sujet de l'intention d'échantillonner les points le plus défavorables "chaque fois que l'eau est utilisée". Les limites d'alerte sont initialement calculées en fonction de la qualification, mais doivent être révisées en fonction des données de surveillance régulières en cours. Une clarification est nécessaire entre le QRM (fait prospectivement) et l'évaluation d'impact (effectuée après un événement afin de déterminer l'impact).</i>
Nouveau texte proposé	Regular ongoing chemical and microbial monitoring of water systems should be performed with alert limits based on qualification or historical results so that will identify any adverse trends in the performance of the system would be identified. Sampling should include all outlets and user points points of use at a specified interval. QRM should be used to determine potential worst case sampling locations and the appropriate sampling frequency (e.g. pre-treatment first steps, production, storage, start and end of the loop...). A sample from the worst case sample point, e.g. the end of the distribution loop return, should be included each time the water is used for manufacturing and manufacturing processes. A breach of an exceeded alert limit level should trigger review and follow-up, which might include investigation and corrective action. Any breach of an exceeded action limit level should lead to a root cause investigation and risk impact assessment.

→

Chapitre Ligne(s) draft Annexe 1	§ 7.17 Water systems / lignes 715-716
Texte initial	Purified water, with a low level of endotoxin, should be used as the minimum quality feed water for the pure steam generator.
Commentaire/ rationnel GIC	<i>L'exigence concernant le "faible niveau d'endotoxines" est subjective et ne répond pas aux spécifications de la Pharmacopée européenne pour l'eau purifiée. De plus, les générateurs de vapeur propres bien conçus n'ont pas de problème pour l'élimination des endotoxines.</i>
Nouveau texte proposé	Purified water, with a low level of endotoxin , should be used as the minimum quality feed water for the pure steam generator.
Chapitre Ligne(s) draft Annexe 1	§ 8.15 Aseptic preparation / lignes 848-850
Texte initial	The final sterile filtration should be carried out as close as possible to the filling point and downstream of aseptic connections wherever possible.
Commentaire/ rationnel GIC	<i>A3P considère que la distance entre le filtre stérilisant et le point critique (de remplissage) ne doit pas être une exigence dans la mesure où ce filtre est placé après toutes les connexions aseptiques (dans la mesure du possible).</i>
Nouveau texte proposé	The final sterile filtration should be carried out as close as possible to the filling point and downstream of aseptic connections wherever possible
Chapitre Ligne(s) draft Annexe 1	§ 8.18 Finishing of sterile products / lignes 883-890
Texte initial	Containers should be closed by appropriately validated methods. Containers closed by fusion, e.g. Form-Fill-Seal Small Volume Parenteral (SVP) & Large Volume Parenteral (LVP) bags, glass or plastic ampoules, should be subject to 100% integrity testing. Samples of other containers should be checked for integrity utilising validated methods and in accordance with QRM, the frequency of testing should be based on the knowledge and experience of the container and closure systems being used. A statistically valid sampling plan should be utilized. It should be noted that visual inspection alone is not considered as an acceptable integrity test method.
Commentaire/ rationnel GIC	<i>Les " systèmes clos " remplis à travers des membranes à re-fermeture automatique sont clos puis davantage sécurisés en refermant la membrane pour assurer le niveau d'assurance d'intégrité de fermeture requis. Par conséquent, de tels processus doivent être distingués des processus dans lesquels les conteneurs ouverts sont fermés par fusion uniquement.</i>
Nouveau texte proposé	Containers should be closed by appropriately validated methods. Containers closed by fusion, e.g. Form-Fill-Seal Small Volume Parenteral (SVP) & Large Volume Parenteral (LVP) bags, glass or plastic ampoules, should be subject to 100% integrity testing. Closed containers filled through a self-reclosing membrane that is further resealed, should not be 100% tested for closure integrity provided the sealing process is validated and subject to 100% parametric release. Samples of other containers should be checked for integrity utilising validated methods and in accordance with QRM, the frequency of testing should be based on the knowledge and experience of the container and closure systems being used. A statistically valid sampling plan should be utilized. It should be noted that visual inspection alone is not considered as an acceptable integrity test method.
Chapitre Ligne(s) draft Annexe 1	§ 8.49 Sterilization by heat / lignes 1076-1079
Texte initial	Each heat sterilization cycle should be recorded on a time/temperature chart with a sufficiently large scale or by other appropriate equipment with suitable accuracy and precision. Monitoring and recording systems should be independent of the controlling system.
Commentaire/ rationnel GIC	<i>La proposition actuelle ne répond pas à la norme EN 285 (2016) et pourrait créer des difficultés lorsqu'un stérilisateur est utilisé pour des produits pharmaceutiques ou des dispositifs médicaux. Les deux philosophies ne sont acceptables que si le système d'enregistrement est strictement indépendant du système de contrôle. La surveillance pourrait être considérée comme faisant partie du contrôle ou entièrement indépendante.</i>
Nouveau texte proposé	Each heat sterilization cycle should be recorded on a time/temperature chart with a sufficiently large scale or by other appropriate equipment with suitable accuracy and precision. Recording systems should be independent of the controlling system. Monitoring must be clearly linked either to controlling or to recording system.
Chapitre Ligne(s) draft Annexe 1	§ 8.95 Blow-Fill-Seal technology / lignes 1410-1412
Texte initial	Shuttle and Rotary-type equipment used for aseptic production which is fitted with an effective grade A air shower should be installed in at least a grade C environment, provided that grade A/B clothing is used.
Commentaire/ rationnel GIC	<i>A3P propose de différencier les 2 types de technologies pour une meilleure compréhension et de ne pas imposer un habillement de type grade A compte tenu de la classification de la zone environnante.</i>
Nouveau texte proposé	Shuttle-type equipment used in aseptic production which is fitted with an effective grade A air shower should be, at least , installed in a grade C environment. The appropriate grade clothing surrounding air shower needs to be a grade C at a minimum. Rotary-type equipment used for aseptic production which is fitted with a "sterile-filtered overpressure air" should be, at least , installed in a grade C environment. The appropriate grade clothing surrounding sterile-filtered overpressure air needs to be a grade C at a minimum.

Chapitre Ligne(s) draft Annexe 1	§ 8.99 Blow-Fill-Seal technology / lignes 1427-1429
Texte initial	In addition, for Shuttle-type designs, the area between parison cutting and mould sealing should be covered by a flow of HEPA filtered or sterile air of appropriate quality to provide grade A at the critical zone.
Commentaire/ rationnel GIC	<i>Reformulation suggérée selon PDA TR 77.</i>
Nouveau texte proposé	Within open parison machines, the area between parison cutting and mold sealing in the BFS process may be considered as "a zone of protection". This pressurized grade A filling zone is supplied with HEPA-filtered or sterilized air to provide enhanced protection.
Chapitre Ligne(s) draft Annexe 1	§ 9.7 Environmental monitoring / lignes 1621-1623
Texte initial	For grade A monitoring, it is important that sampling should be performed at locations posing the highest risk of contamination to the sterile equipment surfaces, container-closures and product in order to evaluate maintenance of aseptic conditions during critical operations.
Commentaire/ rationnel GIC	<i>Il devrait être ajouté une attention particulière pour considérer que le lieu d'échantillonnage et les pratiques de prélèvement ne doivent pas comporter de risque pour l'assurance de la stérilité du produit / procédé et de l'environnement.</i>
Nouveau texte proposé	For grade A monitoring, it is important that sampling should be performed at locations posing the highest risk of contamination to the sterile equipment surfaces, container-closures and product in order to evaluate maintenance of aseptic conditions during critical operations. However, sampling location and methods should not impact sterility of exposed material/product and should not add a risk for the environment in grade A.
Chapitre Ligne(s) draft Annexe 1	§ 9.11 Environmental monitoring / lignes 1637-1639
Texte initial	Surfaces and personnel should be monitored after critical operations. Results from monitoring should be considered when reviewing batch documentation for finished product release.
Commentaire/ rationnel GIC	<i>Les surfaces doivent être prélevées à la fin de chaque équipe (ou lot) pour être représentatives de la durée de la production. S'il y a un échantillonnage après chaque intervention critique suivie d'une décontamination du point de prélèvement, le risque de contamination de l'environnement de remplissage critique pourrait être augmenté et pourrait être incompatible avec l'assurance de la stérilité. Ceci est encore plus discutable pour des équipements en contact produit direct comme les aiguilles de remplissage.</i>
Nouveau texte proposé	Surfaces monitoring should take place at the end of each filling period and personnel should be monitored if justified after critical operations if not leading to additional contamination risk during sampling operations. Personnel should be monitored after critical operations. The way in which surface and personnel monitoring is conducted should be performed based on QRM principles. Results from monitoring should be considered when reviewing batch documentation for finished product release.
Chapitre Ligne(s) draft Annexe 1	§ 9.27 Viable monitoring / lignes 1728-1733
Texte initial	Continuous monitoring in grade A and B areas should be undertaken for the full duration of critical processing, including equipment (aseptic set up) assembly and filling operations (i.e., an understanding of function and interactions of each clean area). The monitoring should be performed in such a way that all interventions, transient events and any system deterioration would be captured and any risk caused by interventions of the monitoring operations is avoided.
Commentaire/ rationnel GIC	<i>A3P suggère de différencier la zone de grade B environnante à une zone de grade A pour laquelle le programme de contrôle environnemental (EM) serait équivalent à une zone de grade A et la zone de grade B non environnante sans intervention critique où le programme de monitoring serait allégé. Il semble important aussi de clarifier la méthode utilisée pour le contrôle en continu (passive vs active) à moins que des méthodes rapides de contrôles microbiologiques innovantes et validées soient mises en place.</i>
Nouveau texte proposé	Continuous passive air monitoring in grade A and B areas should be undertaken for the full duration of critical processing, including equipment (aseptic set up) assembly and filling operations. The monitoring should be performed in such a way that all interventions, transient events and any system deterioration would be captured and any risk caused by interventions of the monitoring operations is avoided. Continuous passive air monitoring should also be undertaken in grade B area when this area is surrounding grade A area and where critical interventions may occur as determined by QRM (i.e. an understanding of function and interactions of each clean area). For grade B areas not surrounding grade A areas and where no critical intervention occurs less frequent monitoring is possible based on QRM principles.
Chapitre Ligne(s) draft Annexe 1	§ 9.33 Viable monitoring / lignes 1768-1772
Texte initial	If microorganisms are detected in a grade A or B zone, they should be identified to species level and the impact of such microorganisms on product quality (for each batch implicated) and state of control should be evaluated. Consideration may also be given to the identification of grade C and D contaminants and the requirements should be defined in the contamination control strategy.
Commentaire/ rationnel GIC	<i>Les exigences d'identification des micro-organismes au niveau de l'espèce pour les résultats des échantillons prélevés à partir du grade B devraient dépendre du niveau de contamination et devraient être soutenues par les principes QRM.</i>
Nouveau texte proposé	If All microorganisms are detected in a grade A or B zone, they should be identified to species level and. Isolates from grade B should be adequately characterized (e.g. by microscopy and/or gram staining) and identified or not to the species level supported by QRM principles. The impact of such microorganisms on product quality (for each batch implicated) and state of control should be evaluated.

→

Chapitre Ligne(s) draft Annexe 1	§ 9.35 c/ Aseptic process simulation (APS) / lignes 1796-1797
Texte initial	Aseptic manufacturing performed in a strict anaerobic environment should be evaluated with an anaerobic media in addition to aerobic evaluation.
Commentaire/ rationnel GIC	<i>Certains procédés de fabrication combinent des conditions anaérobies (stockage de solutions dans des cuves stérilisées sous azote) avec des conditions de remplissage aérobies. Pour ces processus, A3P considère que les étapes les plus risquées sont celles associées aux étapes de remplissage. Par conséquent, seuls les milieux aérobies tels que le TSB devraient être utilisés pour simuler l'ensemble du processus. La sélection des médias devrait être justifiée par un QRM.</i>
Nouveau texte proposé	Aseptic manufacturing performed in a strict anaerobic environment should be evaluated with an anaerobic media in addition to aerobic evaluation.

Chapitre Ligne(s) draft Annexe 1	§ 9.38 Aseptic process simulation (APS) / lignes 1838-1840
Texte initial	The volume filled per container, which should be sufficient to ensure that the media contacts all equipment and component surfaces that may directly contaminate the sterile product.
Commentaire/ rationnel GIC	<i>Il devrait y avoir un volume suffisant pour permettre une détection visuelle de la contamination mais assez d'espace libre pour permettre la croissance de tous les micro-organismes potentiels.</i>
Nouveau texte proposé	The volume filled per container, which should be sufficient to ensure that the media contacts all equipment and component surfaces that may directly contaminate the sterile product. The volume used should provide sufficient headspace to support potential microbial growth. The appropriate volume should be validated during growth promotion studies.

Chapitre Ligne(s) draft Annexe 1	§ 9.45 Aseptic process simulation (APS) / lignes 1925-1926
Texte initial	Filled APS units should be incubated in a clear container to ensure visual detection of microbial growth.
Commentaire/ rationnel GIC	<i>L'Annexe 1 devrait clarifier les exigences pour les contenants qui ne sont pas transparents. Dans certains cas, des récipients opaques peuvent être utilisés (par exemple des flacons en plastique ophtalmiques, des tubes de pommade). L'Annexe 1 devrait autoriser l'utilisation de contenants clairs de même configuration pour les APS.</i>
Nouveau texte proposé	

Chapitre Ligne(s) draft Annexe 1	§9.43 + 9.47 Aseptic process simulation (APS) / lignes 1911-1918 + 1935-1942
Texte initial	
Commentaire/ rationnel GIC	<i>A3P suggère de combiner les 2 paragraphes et de préciser les règles pour déterminer le nombre d'APS à répéter en cas d'APS non conforme.</i>
Nouveau texte proposé	The target should be zero growth and any contaminated unit should result in an investigation to determine the root cause (if possible) and to identify appropriate CAPA. In the case of a failed process simulation there should be a prompt review of all appropriate records relating to aseptic production since the last successful process simulation. The outcome of the review should include a QRM of the non-sterility for batches manufactured since the last successful process simulation, and the justification for the disposition of batches of product affected. Production should resume only upon further successful APS unless adequately justified. The number of APS to be repeated should be determined using QRM principles taking into consideration the number and type of CAPA and the level of contamination found in the failed APS. Typically 3 successful consecutive repeat APS would be expected when the root cause is not established. One repeat APS would be sufficient when a clear root cause is identified and associated CAPA implemented. The number of repeat APS should be clearly justified prior to repeat performance.

Chapitre Ligne(s) draft Annexe 1	§ 9.48 Aseptic process simulation (APS) / lignes 1944-1945
Texte initial	Where results indicate that an operator may have failed qualification, actions to restrict entry of the operator to the aseptic processing areas should be taken.
Commentaire/ rationnel GIC	<i>A3P suggère de différencier la suspension de participation d'un opérateur à des opérations aseptiques correspondant à l'APS non conforme du maintien de son autorisation pour l'entrée en zone classifiée.</i>
Nouveau texte proposé	Where results indicate that an operator may have failed qualification, actions to restrict entry of the operator to the aseptic processing areas participation of the operator to the aseptic processing operations should be taken.

→

Chapitre Ligne(s) draft Annexe 1	§ 10.6 Quality Control (QC / lignes 1974–1976)
Texte initial	The sterility test should be performed under aseptic conditions, which are at least consistent with the standard of clean room required for the aseptic manufacture of pharmaceutical products.
Commentaire/ rationnel GIC	A3P suggère de clarifier les exigences de classification de la zone dans laquelle sont situés les isolateurs pour tests de stérilité.
Nouveau texte proposé	The sterility test should be performed under aseptic conditions, which are at least consistent with the standard of clean room required for the aseptic manufacture of pharmaceutical products. When sterility testing isolators are used, they can be located in an unclassified area.
Chapitre Ligne(s) draft Annexe 1	§ 10.10 Quality Control (QC / lignes 2002–2005)
Texte initial	Environmental monitoring Data generated in grade A and B areas should be reviewed as part of product batch release. A written plan should be available that describes the actions to be taken when Data from environmental monitoring are found out of trend or out of specification.
Commentaire/ rationnel GIC	Toutes les zones de grade B ne présentent pas le même risque ou impact que les zones de grade A et ne doivent donc pas être considérées comme équivalentes. A3P suggère de préciser que seules les zones de grade B entourant les zones critiques doivent être traitées de la même manière que les zones de grade A en ce qui concerne la revue des données pour libération des lots.
Nouveau texte proposé	Environmental monitoring Data generated in Grade A and surrounding Grade B should be reviewed as part of product batch release. A written plan should be available that describes the actions to be taken when Data from environmental monitoring are found out of trend or out of specification exceeding the maximum recommended limits
Chapitre Ligne(s) draft Annexe 1	§ 11 Glossary / lignes 2076–2087
Texte initial	Clean Non Classified (CNC) area - An area that does not meet any of the formal pre-determined grades of cleanliness included in the Annex, i.e. grades A to D, but where a manufacturer defined level of microbial control is still required. The area should be subject to a formal cleaning/disinfection regime and formal environmental monitoring program to achieve the defined level of control. The level, type and frequency of both the cleaning program and the environmental monitoring program (including contamination limits) should be based on a formal risk assessment (captured within the wider contamination control strategy) and should be commensurate with the specific risks to the processes and product performed manufactured within each CNC area.
Commentaire/ rationnel GIC	Les zones " propres non classifiées " devraient avoir des procédures en place pour contrôler l'habillement, la désinfection et les flux de personnel / matériel afin de s'assurer que tout transfert de contamination potentielle dans les zones classifiées est minimisé. Il est cependant excessif d'exiger que ces zones soient surveillées périodiquement à des niveaux arbitraires non spécifiques. Les résultats de la surveillance environnementale pour les zones de grade D et C adjacentes sont la meilleure indication de l'efficacité des contrôles en place et sont beaucoup plus fréquents et fiables. De plus, A3P suggère de reformuler la dernière phrase car il n'y a normalement pas de processus de fabrication dans les zones zones " propres non classifiées ".
Nouveau texte proposé	Clean Non Classified (CNC) area - An area that does not meet any of the formal pre-determined grades of cleanliness included in the Annex, i.e. grades A to D, but where a manufacturer defined level of environmental control is still required. The area should be subject to a formal cleaning/disinfection regime and formal gowning and access control environmental monitoring program to achieve the defined level of control. The level, type and frequency of both the cleaning program and the environmental monitoring program (including contamination limits) should be based on a formal QRM (captured within the wider contamination control strategy) and should be commensurate with the specific risks to the processes and product performed manufactured within each CNC area.

5. Prochaines étapes

Les réponses A3P ont été soumises à l'EMA le 19 mars 2018. L'agence européenne devrait recevoir de nombreuses contributions de différentes associations telles que PHSS, ISPE, LEEM... A ce jour, il n'est pas possible de connaître le processus exact de revue au sein de l'IWG et la date de parution de la version finale de la nouvelle Annexe 1 (compte tenu notamment des contraintes de déménagement de l'Agence suite au Brexit).

Néanmoins une table ronde devrait être organisée lors du congrès international A3P de Biarritz du 13 au 15 novembre 2018 au cours de laquelle un état d'avancement de la révision et une sélection de points clés de l'Annexe 1 pourraient être discutés entre représentants des autorités, du GIC Annexe 1 et industriels.



sartorius stedim
biotech

ambr[®] 250

+ MFCS | SIMCA MVDA

+ BIOSTAT STR[®]

Quality by Design

Connect Upstream for Quality by Design

Quickly establish your design space with our ambr[®] 250 minibioreactors. Easily scale up to BIOSTAT STR[®] bioreactors with our new conversion tool. Simplify data analysis and knowledge management across scales with our MFCS SCADA and integrated Umetrics Suite for DoE and MVDA. www.connect-upstream.com



Speed to Clinic

Increased Titers

Quality by Design

Robust Production

Data Integrity : vers la mise en place d'un Data Management.

Par Lionel PELLETIER - AKTEHOM
lionel.pelletier@aktehom.com

La publication en mars 2018 par la MHRA de son nouveau guide sur le sujet est l'occasion de rappeler l'objectif principal de la *Data Integrity* : avoir confiance dans la qualité et l'intégrité des données générées, et être capable de reconstruire les activités. Cet article propose une interprétation des principales exigences et un éclairage sur leur mise en application. La maîtrise de la *Data Integrity* est devenue une préoccupation majeure des autorités de santé, et pas moins de 6 guidelines¹ ont été publiés depuis 2016 sur le sujet par différentes



instances réglementaires. Ces lignes directrices, dont quelques-unes sont toujours sous forme de *draft*, montrent une certaine convergence dans les attendus. La détection par le passé de nombreuses violations des bonnes pratiques de fabrication en termes de maîtrise des données, ainsi que de fraudes caractérisées, ont conduit les inspecteurs à clarifier leur position sur le sujet, et à s'y former. Le nombre de *Warning Letters*, de *Non Compliance Reports* et autres injonctions sur ce point a ainsi considérablement augmenté ces dernières années.

Data Integrity

L'intégrité des données se définit communément comme étant la mesure dans laquelle les données critiques restent complètes, cohérentes et exactes (*complete, consistent and accurate*) tout au long de leur cycle de vie. Si cette notion n'est pas récente - l'IEEE la définissait déjà selon la même formulation dans les années 1990, et on trouve des *Warning Letters* émises par la FDA dans les mêmes termes au début des années 2000 - sa maîtrise passe néanmoins par des dispositions nouvelles, du fait de la digitalisation grandissante des processus, de la mondialisation des activités et de la multiplication des systèmes informatisés par lesquels transitent les données.

Reliable Decision-Making

Pour qu'une décision soit robuste, l'intégrité

des données qui la supportent doit être garantie. Quelle confiance peut-on accorder à une décision pharmaceutique prise sur la base de données erronées ?

Il est alors fondamental que le système qualité d'une organisation puisse permettre l'identification et la mise sous contrôle des points de vulnérabilité des données critiques, que ces données soient électroniques ou enregistrées sur un support papier.

ALCOA

Les autorités s'accordent à considérer que le *Data Integrity* est couvert lorsque les données respectent les exigences ALCOA (*Attributable, Legible, Contemporaneous, Original et Accurate*). Cet acronyme résume les caractéristiques qui démontrent que les événements subis par les données ont été correctement documentés

Attributs	Attentes	Exemples de moyens de contrôle
A - Attributable (Attribuable)	Il est possible d'identifier l'individu ou le système qui a généré ou modifié la donnée, ou traité l'activité	- Enregistrement d'un identifiant informatique - Signature manuscrite
L - Legible (Lisible)	Il est possible de lire ou interpréter la donnée après son enregistrement	- Bonnes pratiques documentaires - Contrôles sur les modifications des données - Audit Trail - Logbook (Registre permettant l'enregistrement des événements ou activités liés à un équipement (ex : maintenance, métrologie ...)) - Archivage
C - Contemporaneous (Contemporaine)	La donnée est enregistrée au moment où elle est générée, ou au plus près de l'évènement générateur	- Enregistrement des données sur le support définitif - HoraDatage - Synchronisation horaire - Limitation des mémoires temporaires
O - Original (Originale)	La donnée est conservée dans son état original ou en 'copie certifiée'. Elle conserve le contenu et le sens	- Conservation des données et métadonnées dans leur statut initial (ex : données dynamiques) - Systèmes de sauvegarde
A - Accurate (Exacte)	La donnée reflète exactement l'activité ou la mesure effectuée La donnée est vérifiée si nécessaire, les modifications sont expliquées	- Calibration des instruments de mesure - Revue des données et des métadonnées - Contrôles sur les données

Tableau 1. Attendus ALCOA

et que celles-ci peuvent être utilisées pour supporter une décision. On trouve également dans certaines publications la notion de ALCOA+, qui précise un peu plus les attendus en ajoutant les termes *Complete, Consistent, Enduring* (durable) et *Available* (disponible).

La *Data Integrity* est ainsi un requis essentiel du système qualité pharmaceutique, et l'attendu principal est que les principes ALCOA soient respectés pour toutes les activités régies par les GxP (voir tableau 1).

Les fabricants, distributeurs ou exploitants doivent donc être en mesure de détecter les failles, dans l'organisation ou les systèmes, qui peuvent mener à une altération des données, et entraîner une décision erronée. Ces détectations prennent en compte **les altérations volontaires** ou involontaires des données, et s'appliquent aux **supports électroniques et papier**.

Les différentes lignes directrices émises sur la *Data Integrity* ont introduit une terminologie qu'il est important d'assimiler, bien que certaines définitions puissent varier légèrement d'un texte à l'autre. L'interprétation correcte de certains termes conduit à une meilleure maîtrise de l'intégrité des données.

Métadonnées

Les *métadonnées* sont les informations liées à une donnée, qui apportent un élément de contexte et permettent de mieux en comprendre le sens. L'intégrité de ces métadonnées doit être assurée. Par exemple, le lien entre une donnée et son horodatage (la date et heure de son acquisition) est toujours maintenu, et cet horodatage respecte lui-même les attendus ALCOA.

Enregistrements statiques et dynamiques

Les instances réglementaires, et en particulier la FDA, distinguent les enregistrements statiques des enregistrements dynamiques. Sur un enregistrement statique, les données

sont figées, et n'ont pas de raison d'être modifiées. C'est le cas, bien souvent, d'un enregistrement papier ou d'une image électronique. Un ticket de pesée, par exemple, ne nécessite généralement pas de traitement par un utilisateur pour être exploitable et contient a priori toutes les informations nécessaires à l'interprétation du résultat.

Ce n'est pas le cas d'un format d'enregistrement dynamique qui, lui, autorise une interaction avec un utilisateur en vue de son exploitation. Sur un chromatogramme, par exemple, les paramètres d'intégration peuvent être modifiés, un pic apparaissant alors plus ou moins large. Le caractère dynamique d'un enregistrement doit ainsi être préservé, afin de pouvoir retrouver le même résultat sur la base des mêmes données. Dans le cas du chromatogramme, cela signifie qu'une impression après intégration peut ne pas être suffisante pour interpréter un résultat, et qu'un accès aux données stockées électroniquement doit être maintenu.

Audit trail

L'*audit trail* est un journal d'évènements sécurisé, traçant de manière horodatée les modifications apportées sur un système, et généré par le système lui-même. L'objectif de l'audit trail est de pouvoir reconstituer les événements liés à toute création, modification ou suppression d'une donnée critique.

L'audit trail est considéré comme une métadonnée car il permet de connaître le "quand", le "qui", le "quoi" et le "pourquoi" d'une modification.

Sauvegarde et archivage

La sauvegarde est une copie des données, des métadonnées et des paramètres de configuration conservée dans l'optique d'une restauration en cas de perte des données originales.

L'archivage est le stockage des données sur le long terme, dans l'optique de pouvoir consulter les données tout au long de leur période de rétention.

L'intégrité des données sauvegardées, comme archivées, doit être maintenue.

Data Lifecycle

Le *Data Lifecycle* (cycle de vie des données) est l'ensemble des phases du processus par lequel les données sont enregistrées, traitées, revues, rapportées, conservées, récupérées et soumises à des revues. Il s'étend depuis la génération ou l'acquisition d'une donnée ou d'un ensemble de données, jusqu'à leur destruction ou effacement.

L'intégrité des données doit être garantie tout au long de leur cycle de vie. Ceci implique la maîtrise du *Data Lifecycle*. En d'autres termes, toutes les étapes de chaque donnée ou enregistrement critique sont identifiées et comprises (ex : création, stockage, transfert, modification, archivage), de façon à être en mesure de détecter tout risque de modification ou d'altération. La revue du *Data Lifecycle* permet ainsi de comprendre toutes les manipulations subies par les données (ex : calculs, exclusions), et de remonter jusqu'aux données brutes. Cette revue fait partie du système de *Data Governance*.

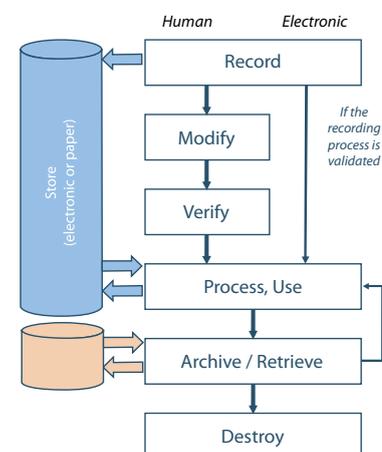


Figure 1. Data Risk Assessment

Data Governance

La *Data Governance* correspond à l'ensemble des dispositions qui visent à garantir que les données, quel que soit le format dans lequel elles sont générées, sont enregistrées, traitées, conservées et exploitées de façon à garantir un enregistrement complet, cohérent et exact tout au long de leur cycle de vie.

La *Data Governance* fait partie intégrante du système qualité pharmaceutique et s'appuie sur les 3 piliers que sont le **comportement**, l'**organisation** et la **technique**.

Un comportement aligné sur les principes de *Data Integrity* implique notamment :

- la compréhension de l'importance du sujet par l'ensemble du personnel concerné (au moyen par exemple d'un code de conduite, ou d'un code d'éthique),
- l'implication du management,
- la remontée et le traitement, correctes des déviations.

Les dispositions organisationnelles peuvent être, par exemple :

- une approche fondée sur le risque,
- la mise en place de procédures,
- la formation du personnel,
- la ségrégation des rôles,
- la revue des données et les vérifications de routine,
- les revues périodiques et la surveillance du système.

Les dispositifs techniques concernent, entre autres, les sujets suivants :

- l'utilisation de systèmes informatisés ou automatisés validés,
- l'implémentation d'*Audit Trails*,
- la sécurisation des supports d'enregistrement,
- le contrôle des accès,
- la mise en place de systèmes de sauvegarde et d'archivage.

La revue du système de *Data Governance* permet d'évaluer la bonne interaction, au sein des services, entre les comportements, les mesures organisationnelles et les dispositifs techniques.

Le sujet *Data Integrity* ayant été assimilé pendant longtemps à une problématique informatique, les dispositifs techniques sont bien souvent en place, qu'il s'agisse de fonctionnalités informatiques de sécurisation et de contrôle, ou d'automatisation de processus, destinée à limiter les erreurs liées aux interventions humaines.

La mise en place de solutions techniques n'est cependant pas suffisante si elles ne sont pas exploitées de manière appropriée et efficiente. L'*audit trail*, par exemple, doit faire l'objet d'une revue, pour garantir

qu'aucune modification non contrôlée n'a été effectuée. Cette revue ne se fait pas de façon exhaustive sur tous les événements survenus sur le système mais se focalise sur les écarts observés dans le fonctionnement du processus d'obtention de la donnée, et ce uniquement sur les données critiques. La présence d'un *audit trail* au sein d'un système ne garantit donc pas à elle seule l'absence de modifications contrôlées, encore faut-il que les règles d'exploitation de celui-ci soient définies et suivies, comme la mise en place d'une procédure de revue systématique de certains événements, ou l'utilisation validée d'un rapport de revue par exception.

L'aspect organisationnel de la *Data Integrity* suppose une certaine maturité sur le sujet, avec une bonne implication des métiers et du management, et une prise de conscience des risques au niveau de l'entreprise, ce qui nécessite parfois une évolution de la culture.

La *Data Governance* suit une approche basée sur le risque, pour identifier les données critiques (*Data Criticality*) et les risques d'altération qui leur sont associés (*Data Risk*), afin d'ajuster les efforts de contrôle au juste nécessaire, et de manière équilibrée avec les autres activités qualité. Le niveau d'effort à apporter pour maîtriser les données est fixé en fonction de la criticité de celles-ci et de leur impact sur les CQA (*Critical Quality Attributes*) ou les données libératoires. De même, la graduation de l'effort est proportionnelle à la possibilité de détecter une altération des données. L'efficacité des dispositions en place est enfin pilotée et revue périodiquement.

Data Criticality

Pour déterminer la criticité d'une donnée, les questions suivantes se posent :

- "Quelle décision la donnée influence-t-elle ?"
- "Quel est l'impact des données sur la qualité ou la sécurité du produit ?"

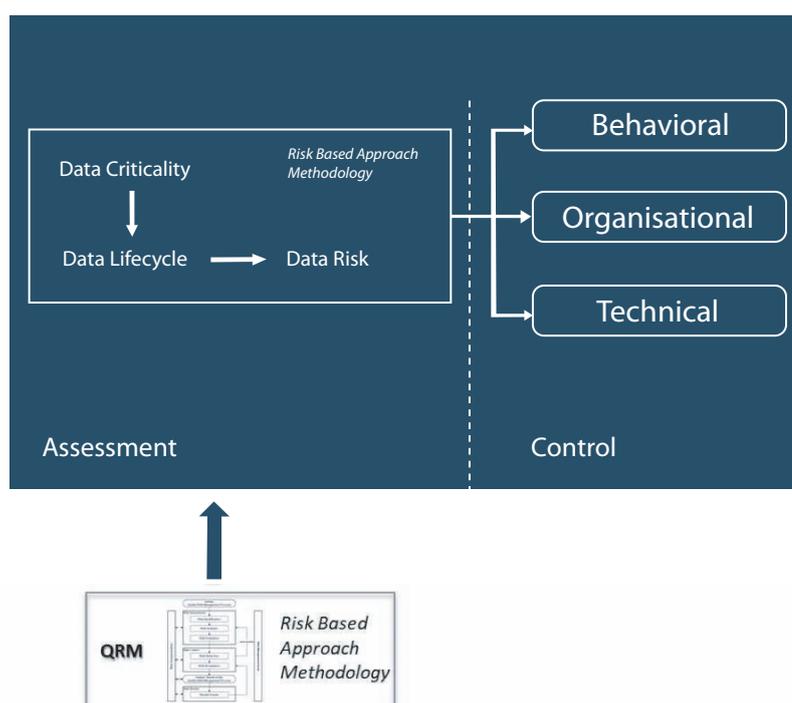
Les décisions sur lesquelles les données ont une influence différent en importance, et l'impact des données sur une décision varie également. L'effort se focalise sur les données les plus critiques.

Data Risk

Le degré de vulnérabilité d'une donnée, en regard d'une modification non contrôlée (volontaire ou non), est évalué au travers d'une analyse de risques. Les facteurs à prendre en compte pour cette analyse peuvent être la complexité du processus analysé, son degré d'automatisation ou la subjectivité de l'interprétation des résultats. L'évaluation est réalisée au périmètre du processus exploitant, et non pas uniquement sur des fonctionnalités ou technologies informatiques, de façon à prendre en compte les interactions avec les utilisateurs ou les interfaces entre les systèmes, à chaque étape du cycle de vie.

La validation des systèmes informatisés, si elle est toujours nécessaire, n'est plus suffisante aujourd'hui pour garantir une maîtrise des risques sur l'intégrité des données.

C'est ici que réside la principale évolution de l'approche à considérer : la mise en place d'un *Data Management* (voir *Graphique 2*).



Graphique 2. Du cycle en V au Quality Data Management



Data Management

Initialement, la maîtrise de la *Data Integrity* reposait sur la validation des systèmes informatisés. Chaque système suivait un cycle en V, au cours duquel les fonctions étaient définies, développées et testées, et le rapport de validation portait la compliance du système. Puis l'approche a évolué vers une maîtrise des risques en intégrant l'environnement du système et son cycle de vie. Cette Risk-Based Approach, portée notamment par le GAMP5², prenait en compte la vérification de la mise en place de divers aspects organisationnels pour l'exploitation (formations, procédures...), mais restait située au niveau du système.

Aujourd'hui, la multiplication des systèmes informatisés, bien souvent interfacés entre eux, ainsi que leur niveau de configuration élevé, corrélé à la complexité des flux, rendent cette approche obsolète. Il devient nécessaire de passer d'un modèle focalisé sur les systèmes à un modèle focalisé sur les données, avec la mise en place d'un *Quality Data Management*, structuré et piloté par le risque, et garantissant une cohérence de traitement au sein d'une organisation. Ce modèle porte une sensibilisation continue à l'intégrité des données sur l'ensemble des processus critiques, en considérant les données électroniques, les données papier, les interfaces entre les deux au cours du cycle de vie, et non plus seulement sur les systèmes critiques.

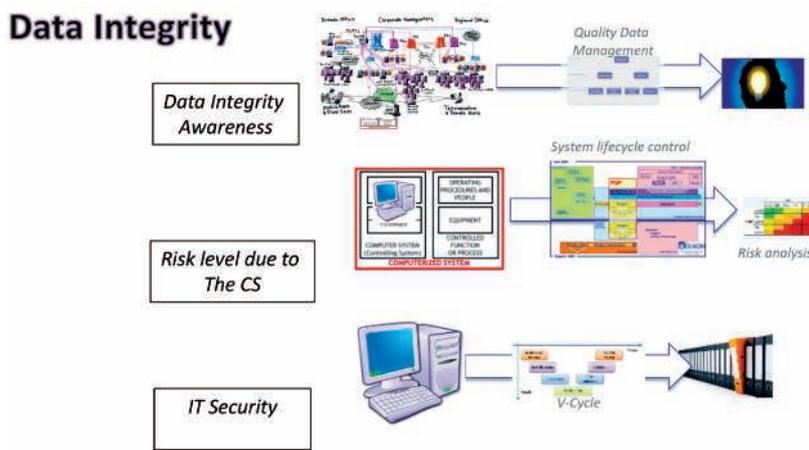


Figure 1. Data Management

Le *Data Management* est piloté par un référent, le *Quality Data Manager*, dépendant de la Qualité, et en lien avec tous les services gérant ou manipulant des données critiques supportant des décisions pharmaceutiques. Ce référent, garant des principes et des règles de *Data Integrity*, en pilote l'implémentation, apporte son support aux opérationnels et tient le management informé des risques les plus élevés.

Conclusion

Les bonnes pratiques de Data Management et de Data Integrity donnent confiance dans la robustesse des décisions pharmaceutiques et font partie intégrante du système qualité. Les risques d'altération des données doivent être pilotés au même titre que les risques sur les produits, car la qualité d'un produit pharmaceutique est étroitement liée à la qualité de ses enregistrements de traçabilité.

Bibliographie

- (1) EMA Questions and answers: Good Manufacturing Practice - Data Integrity (August 2016)
- PIC/S Draft Guidance PI 041-1: Good Practices for Data Management and Integrity in Regulated GMP/GDP Environments (August 2016)
- FDA Draft Guidance for Industry: Data Integrity and Compliance with CGMP (April 2016)
- WHO Technical Report Series No. 996, 2016 - Annex 5: Guidance on Good Data and Record Management Practices
- MHRA GxP Data Integrity Guidance and Definitions, Revision 1, March 2018
- CFDA Draft Drug Data Management Standard, October 2016
- (2) GAMP5, A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computerized Systems, ISPE, 2008

Le lien entre réglementation, système qualité & Data Integrity.

Par Philippe CHARBON - APSALYS
p.charbon@apsalys.com

L'émérgence des nouveaux textes sur l'intégrité des données (Data Integrity), et l'interprétation qui en est faite au travers d'audits et d'inspections, n'occulte en rien les éléments préexistants de la réglementation et particulièrement l'Annexe 11 des EU-GMP. Comme précisé il ne s'agit pas à proprement parlé d'une nouvelle réglementation, mais plutôt d'"... une nouvelle approche dans la gestion et le contrôle des données...". Cette nouvelle orientation permet de mettre en avant des aspects déjà évoqués dans les textes existants et de rappeler que les pratiques ont fait l'objet d'écarts soit du fait d'une mauvaise application de la réglementation, soit parfois de faits délibérément délictueux.

DONNÉE



Figure 1. Caractéristiques de la donnée

Si le périmètre de l'intégrité des données est censé recouvrir toutes les données, quel que soit leur nature, nous traiterons plus particulièrement ici des données dans leur nature électronique, et surtout des données comprises et manipulées par les systèmes d'informations.

Le caractère novateur des textes relatifs à l'intégrité des données relève donc aussi bien d'une prise de conscience que d'une nouvelle façon d'entrevoir la responsabilité des entreprises. Nous montrerons en quoi les concepts peuvent parfois reprendre des points déjà largement évoqués dans les textes pré-existants, et particulièrement l'Annexe 11 des EU-GMP⁽⁵⁾, et en quoi, certaines positions apportent un éclairage tout particulier. Nous examinerons également l'impact de la mise en œuvre de la Data Integrity, sur le système

qualité existant et les évolutions qu'il est nécessaire d'envisager pour y répondre. Mais avant tout, nous identifierons ce qui relève de nouveaux éclairages ou de sujets déjà largement débattus.

1. Les grands principes de l'Intégrité des Données

Le concept général commence à être maintenant bien connu notamment au travers de l'acronyme ALCOA^(2 - § III 1. A) ou de sa version étendue (voir ALCOA+). L'explication détaillée et commentée de chacune des lettres est suffisamment documentée aussi nous nous accorderons plutôt à identifier les concepts nouveaux.

....>

1.1 Data, Méta-Data, Trail, Static-Dynamic

Au travers de l'intégrité des données, on constate que leur vision devient plus globale. La donnée n'est pas une et autonome. Toute donnée signifiée dépend d'autres signifiantes. Ainsi, un poids par exemple, n'est qu'un chiffre mais qui n'a aucune valeur sans que les métadonnées qui signifient son unité, ne sont pas accolées. Le concept de données évolué, la donnée n'est plus uniquement le signifié, mais l'ensemble des données qui le compose. Cette donnée peut aussi, selon les circonstances évoluer. L'historique d'évolution de cette donnée, ainsi que les différents états successifs, sont aussi indissociables. Dès lors, il faut réviser notre concept de données pour considérer que la donnée est alors l'ensemble du signifié, des métadonnées qui constituent les signifiants et des historiques et audit-trail qui y sont associés. L'ensemble devient indissociable et devient la donnée. On comprend aussi, qu'en fonction de la nature des données, certaines d'entre elles restent immuables après leur création en relation avec leur support (on parle de données statiques comme par exemple les données "papier") et d'autres peuvent interagir avec l'utilisateur (données dites dynamiques comme les données électroniques) qui peut éventuellement les retraiter en vue d'une meilleure exploitation.

Ces trois notions, dont l'association indestructible représente une nouvelle vision, sont bien mises en avant dans les textes qu'il s'agisse du document de la FDA ^(2 - III - 1 - b,c et d), du guide du PIC/S ^(3 - 7.5, 8.11.2) ou du document du MHRA, qui de façon plus nette qualifie de donnée statique un document au format papier et de dynamique un enregistrement au format électronique ^(4 - 6.3, 6.7, 6.13).

Cette intrication (voir Fig.1) définit une nouvelle unité qui est alors *La Donnée*.

1.2 Gouvernance et comportement

Un autre point majeur apparaît rapidement à la lecture des textes, c'est celui de l'implication souhaitée au plus haut niveau de l'organisation ^("Highest levels or organisation" 4 - § 3.3, ou "Senior Management should be accountable" 4 - § 6.5) de la prise en charge du sujet de l'intégrité des données. Il est demandé que cette prise en charge soit de la responsabilité de la direction, mais aussi que des cycles de formation et des procédures soient réalisées dans ce sens. Un focus tout particulier est apporté autour du comportement (*Behaviour*) du personnel et des managers pour la gestion de l'intégrité de données. Le guide PIC/S établit même

une forme de catégorisation en fonction de l'attitude de l'entreprise en matière de comportement des collaborateurs vis-à-vis des problématiques de l'intégrité des données. L'entreprise présente-t-elle une culture "*Open*" c'est-à-dire où l'ensemble des collaborateurs, jusqu'aux employés peut challenger la hiérarchie dans le sens de la meilleure protection des données, à l'opposée d'une entreprise qui présenterait une culture "*Closed*" c'est-à-dire où il est culturellement plus difficile de remettre en cause le management ou le reporting des anomalies. Ceci afin de s'assurer qu'au sein de l'entreprise "*Open*", les collaborateurs sauront échapper à toutes formes de pressions en provenance de la hiérarchie qui seraient contraires aux exigences de l'intégrité des données.

On comprend que les auteurs de ces documents s'attendent à ce que les différentes organisations engagent des plans d'actions au plus haut niveau pour un vrai programme de gestion de l'intégrité des données, avec une politique d'entreprise établie (rédigée sous forme d'une Policy ou d'une Procédure à plus haut niveau), que des sponsors dans le management soient désignés, qu'un véritable projet de mise en place soit réalisé, que des formations soient effectuées auprès de tous les collaborateurs pour sensibilisation et implication et que des revues périodiques avec des éventuels actions correctives et préventives (CAPA) soient mises en place.

1.3 Supports de données

Le concept d'union de la Meta-Data, implique logiquement aussi celui du support. Les formulaires vierges ^(blank forms - 2 §. 6) doivent aussi être contrôlés. Dans la mesure où le support détermine aussi une partie du signifiant (c'est-à-dire des informations qualifiantes), ce support fait aussi l'objet d'un cycle contrôlé. Même si cette notion est plus propre à être interprétée dans le sens d'un support papier, il n'en demeure pas moins qu'elle est applicable aussi au format électronique (gestion des formulaires de saisie), mais aussi aux matrices Excel types (matrices de calcul "Templates" souvent présentes dans les laboratoires). PIC/S envisage ce point principalement sous l'aspect des formulaires papier ^(388 et suivants). Il est à noter que bien souvent ces formulaires existent en format électronique dans le but d'être remplis manuellement ou électroniquement.

1.4 Cycle de vie des données

Il convient aussi de noter l'apparition du

concept de Data Life Cycle (Cycle de vie des données) qui a pour but de prendre en compte la totalité de la vie de la donnée depuis sa génération, son contrôle, son stockage, ses éventuelles transformations, son utilisation et son archivage ^(4 § 6.6 ou 3 § 13.7). Cette notion de cycle de vie de la donnée est à opposer à une notion relativement ancienne du cycle de vie applicatif. C'est là où on voit le caractère novateur du concept d'intégrité des données. La donnée surtout informatique existe par elle-même et non plus uniquement au travers de l'applicatif ou des applicatifs qui l'ont généré et la manipule. Du coup, on comprend mieux que la donnée qui auparavant était étudiée et envisagée uniquement au travers de l'applicatif, lequel devait être validé, se détache complètement des "systèmes" pour devenir Information. L'extension de l'informatique dans l'entreprise favorise de plus en plus ces transferts de données. Telle donnée, générée par un équipement de production ou de contrôle, peut très bien être transportée au travers de plusieurs applicatifs et participer au final à une prise de décision en rapport avec la sécurité du patient ou la qualité du produit (voir exemple Fig 2).

Le concept de cycle de vie de la donnée, permet de bien comprendre qu'il est nécessaire de garantir que la portée sémantique de la donnée qui sera utilisée pour prendre une décision en relation avec la santé du patient et la qualité du produit, ne trahit pas la valeur initiale qui a été générée par l'équipement d'origine. Il incombe donc de pouvoir garantir et démontrer que les transformations successives de la donnée n'en altèrent pas la valeur et que la donnée d'origine (donnée source ou Raw Data) est toujours accessible si nécessaire.

1.5 Migration de données, transfert de données, interfaces

Une donnée, dans sa compréhension la plus large (voir ci-dessus le concept de MétaData, Data, Audit Trail), peut être transférée (elle passe d'une solution informatique à une autre), mutée (elle est réimplantée dans un nouveau système Informatique par l'intermédiaire de ce que l'on appelle une reprise de données), voire peut être régénérée si sa structure de stockage devient obsolète ou ne peut pas être conservée.

Cette opération doit bien évidemment faire l'objet d'une démarche appropriée pour vérifier et documenter la conservation de la qualité de la donnée. Les transferts de données sont compris pour PIC/S comme un élément du cycle de vie de la donnée ^(3 § 5.12).

....→

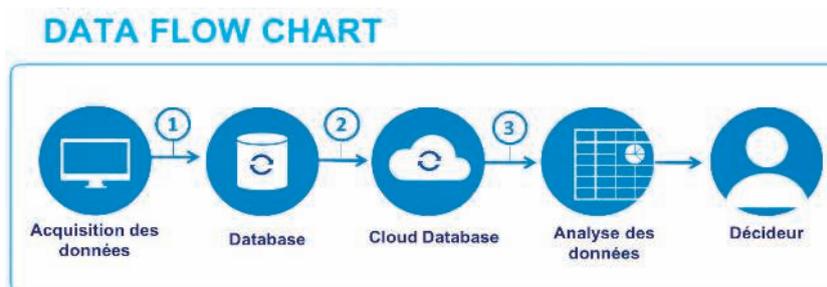


Figure 2. Data flow chart

Pour le MHRA^(4 § 6.8) c'est une démarche à part entière qui doit comporter une "rationnelle", une validation robuste ayant pour but de démontrer l'intégrité des données. De façon très intéressante, le texte du MHRA insiste sur les risques liés à ce genre d'opération et évoque les erreurs fréquentes dans ce domaine.

1.6 Concepts existants

On retrouve par ailleurs, sans pour autant que cela les minimise, des concepts déjà largement évoqués dans les textes européens et/ou américains.

- La signature électronique^(2 § III - 11 ; 3 § 9.3 ; 4 § 6.14 ; 5 § 14), l'audit trail^(2 § III - 1 c ; 3 § 9.4 ; 4 § 6.13 ; 5 § 9) ; dans tous les cas de modifications et d'action sur les données ;
- Les différentes formes de sécurité comprenant l'accès aux données et aux systèmes (voir ci-après plus en détail sur la sécurité)^(2 § III 1.e et 1.f ; 3 § 9.3 ; 4 § 6.16, 6.17, 6.18 ; 5 § 12 et suivants) ;
- La cartographie/inventaire avec des analyses de risque pour identifier et maîtriser ses systèmes et ses données^(3 § 9.21 ; 4 § 3.4 ; 5 § 4.3), les flux de données, les passages et les changements d'un applicatif à l'heure, les secteurs à risque avec une évaluation de la nature et de la portée du risque.
- Les revues périodiques et la gestion des incidents avec des actions correctives et préventives si nécessaires ^(3 § 9.2.1 - 4 ; 4 § 6.15 ; 5 § 11, 13) ;
- La temporalité des données et l'instantanéité des créations (relation événements-données) ^(3 § 8.4 ; 4 § 5.1).

2. Grands principes d'une mise en place dans son système qualité de l'intégrité des données

On le voit donc, par-delà les éléments déjà existants et largement documentés dans les textes comme les EU-GMP (voir ci-dessus), des nouveaux concepts font jour, auxquels il est nécessaire d'accorder un peu plus d'attention et de les considérer comme des points de vigilance particuliers en vue de mettre en place une vraie politique de gestion de l'intégrité des données dans une entreprise.

2.1 Policy

Le premier point qui attire l'attention et qui se révèle être vraiment une nouveauté est la prise en compte de la problématique de l'intégrité des données au plus haut niveau de l'organisation. Il est nécessaire de disposer d'une "policy" ou d'une procédure de politique générale qui comprendra au moins les points suivants :

- La définition de la Data Integrity telle qu'elle est comprise dans l'entreprise ainsi que son périmètre. Sans omettre les données qui ne font pas l'objet d'un stockage ou d'une gestion électronique ou éventuellement d'un stockage hybride. Il ne s'agit pas ici de refaire les textes réglementaires mais bien plutôt de livrer une interprétation interne à destination de l'ensemble du personnel.
- Les moyens humains mis en place en termes d'organisation pour gérer la Data Integrity. Par exemple : y a-t-il un Data Management Committee ? ou un responsable général des données ? Les principes organisationnels et humains de maîtrise de l'intégrité des données ainsi que les notions de responsabilités individuelles face au challenge de la préservation des données et ceci dans l'idée de rentrer dans une organisation "open" similaire aux préconisations du PIC/S.
- La mise en place des solutions de maîtrise comme les principes de cartographies, les conditions générales d'évaluation du risque ainsi que les mesures appropriées pour garantir le maintien de l'intégrité de ces données. Il s'agit de définir les conditions selon lesquelles des données seront exploitées dans l'organisation, comment elles sont cartographiées, comment une analyse de risques est effectuée dans leur cycle de vie et les mesures prises pour garantir leur pérennité.
- La sécurité doit être abordée de la façon la plus large qu'il s'agisse de sécurité physique, de sécurité logique ou de continuité (voir ces concepts plus loin). Il importe aussi de tenir compte dans la sécurité logique de l'importance de la prise en compte de la signature électronique. De présenter aussi les

moyens pour s'assurer que l'ensemble des acteurs accordent à la signature électronique une importance similaire à la signature manuelle comme le demandent les textes. C'est-à-dire de prévoir que le personnel en mesure d'utiliser une signature électronique en a été informé et qu'il est conscient de son équivalence avec une signature manuelle.

- Les moyens organisationnels pour effectuer les revues de contrôle, le tracking des incidents et le traitement des actions correctives et préventives éventuelles.
- Les conditions liées aux modifications, mutations, reprises de données sont bien définies. Qu'elles permettent de disposer des moyens nécessaires pour s'assurer que ces différentes opérations sont bien réalisées dans un cadre présentant une rationnelle. Que ces moyen assurent de façon robuste que les transferts ou modifications de ces données ont fait l'objet d'une démarche de validation satisfaisante et n'altèrent pas la valeur sémantique initiale.
- Les contraintes spécifiques liées à la mise en place de solutions informatisées et notamment, les exigences à respecter lors de la mise en place de nouvelles solutions, ceci dans le but de pouvoir garantir le maintien de l'intégrité des données.

Cette "policy" doit être approuvée au plus haut niveau et faire l'objet d'un large consensus dans l'organisation. Elle doit faire l'objet d'une diffusion et d'une formation générale auprès du personnel. Cette formation doit être tracée.

2.2 Cartographie / Analyse de risques

La cartographie est une exigence présente depuis longtemps dans les EU-GMP et qui a parfois été confondue avec les VMP (Validation Master Plan) ^{b^(5 § 4.3)}. Ces deux documents peuvent être réalisés de concert. Il est toutefois intéressant de traiter à part la cartographie dans le but de la faire évoluer en temps réel et non plus au fur et à mesure de la mise en place de solution. La cartographie,

→→

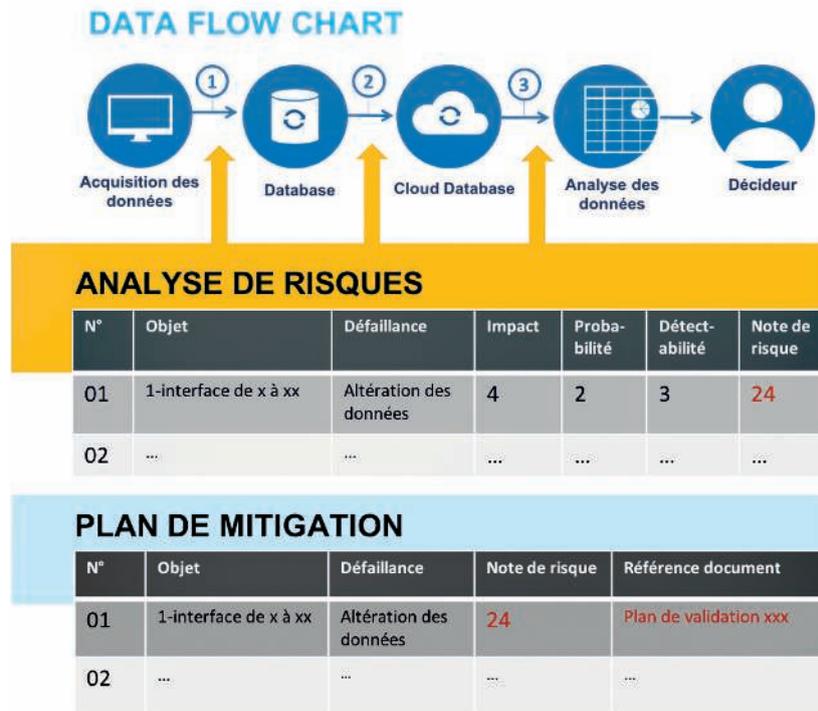


Figure 3. Analyse de risques et plan de mitigation

qui par le passé, avait plutôt tendance à présenter une vision orientée "systèmes" doit prendre en compte les données sous la forme Data Flow chart.

Un exemple de Data Flow Chart est présenté (fig. 3).

Un Data Flow Chart doit permettre d'identifier :

- Les éléments qui contribuent à la génération des données.
- Les éléments de stockage et de protection des données sources ainsi que les éléments permettant de procéder à une restitution de façon rapide et compréhensible.
- Les lieux de transfert de données et les démarches entreprises pour s'assurer qu'il ne s'effectue pas une altération de la signification des données.
- Sur les points identifiés comme à risque les actions mises en place pour contrôler ou mitiger ce risque.
- Le cycle de vie complet depuis la génération jusqu'à l'archivage / ou la suppression le cas échéant.

L'analyse de risque doit aussi identifier, en fonction de la sensibilité des données concernées, la périodicité des revues.

2.3 Sécurité

Les principes de la sécurité^(5 § 12), doivent faire l'objet de procédures ad hoc et reposent sur trois grands volets.

• La sécurité physique.

Il s'agit de l'ensemble des moyens et des mesures qui permettent de s'assurer qu'une altération des données ne pourra être effectuée par des moyens physiques. Si les grands systèmes de données sont en général bien protégés, les altérations ou les risques peuvent souvent apparaître par l'intermédiaire de solutions isolées physiquement (ex. : solution "stand alone" qui contrôle un équipement et où on peut accéder facilement à la machine), de périphériques aux réseaux (armoires techniques de réseau par exemple), voire aux éléments physiques de stockage. Dans la théorie sont pris en compte les problématiques liées à la qualité du courant électrique, les risques d'incendie, d'inondations, les risques liés aux animaux, aux températures, aux accès physiques, etc. Dans le cadre de l'intégrité des données, il convient aussi de

prendre en compte la protection physique des données sur format papier et de protéger l'accès à ces données.

• La sécurité logique.

Il s'agit de l'ensemble des mesures qui permettent de s'assurer que l'accès aux systèmes est effectué uniquement par des personnes dûment autorisées et sous contrôle d'un enregistrement strict et d'une traçabilité complète des accès. Les accès aux systèmes et/ou aux données ne peuvent être anonymes et sont forcément individualisés et autorisés. L'autorisation est effectuée sur la base d'un profil documenté et suite à une traçabilité de formation qui permet de garantir que les acteurs sont formés à l'importance de leurs actions. Les intervenants en position d'administrateurs de systèmes ou de données doivent être formés et la formation doit être tracée. A ce propos, il est intéressant de noter la position du document du PIC/S^(3 § 9.3) sur les administrateurs. Celui-ci souligne la sensibilité de cette fonction et demande que l'administrateur soit bien identifié comme une personne qui n'est pas impliqué opérationnellement dans l'usage du système concerné. Dans les bonnes pratiques, un administrateur doit disposer d'un compte d'administration spécialisé pour effectuer les tâches d'administration et qui ne soit pas confondu avec ses tâches autres, et la connexion en qualité d'administrateur doit être tracée et permettre d'identifier nommément la personne connectée. La disponibilité des informations relatives à la sécurité logique et notamment l'identification rapide et aisée des personnes possédant des droits sensibles au regard de l'intégrité des données (modification de statut par exemple), doit être assurée de façon rapide et lisible à l'attention de tout auditeur ou inspecteur.

• La continuité.

Il s'agit de l'ensemble des mesures qui permettent d'envisager les opérations préventives ou correctives à exécuter en cas de sinistre ou d'évènements et qui garantissent que quelque soient les évènements, il n'y aura pas de perte de données. Au rang de ces opérations on trouve les conditions relatives aux opérations de backup, ainsi que les opérations de restauration qui peuvent aussi altérer la donnée de façon non réversible. Les mesures intégrées dans les plans de continuité d'activité et notamment les DRP (Disaster Recovery Plan –

Plan de retour suite à un sinistre/plan de secours). Ce sujet, très vaste par ailleurs, est un sujet d'entreprise qui se décline en de multiples volets et permet de garantir en dernier ressort la sécurité des données.

2.4 Comportement

On a vu l'importance qui est accordée au sein des différents textes (et surtout le PIC/S et le document du MHRA) sur la gouvernance à tous les niveaux, et particulièrement sur le comportement dans la gestion de l'intégrité des données.

On imagine toute la difficulté qu'il y a dans tout ce qui touche au comportement. Le PIC/S insiste sur ce sujet et y consacre une section entière^(6 6). La sensibilisation des personnels, leur protection vis-à-vis de "pressions" qui pourraient intervenir pour les pousser à falsifier des données, est un point nécessaire à maîtriser. Le PIC/S déclare "... *An understanding of how behaviour influences the incentive to amend, delete or falsify Data and the effectiveness of procedural controls designed to ensure Data integrity...*".

Il importe donc de :

- Considérer la mise en place de la Data Integrity au sein d'une organisation comme un programme directement sponsorisé par les plus hautes responsabilités de l'entreprise.
- Organiser les actions pour que les collaborateurs soient des participants actifs à l'intégrité des données.
- Mettre en place les actions de formations adéquates pour les former sur l'importance et la fragilité des données aussi bien que sur des concepts clés, comme la signature électronique, la traçabilité des opérations sur les données, les revues d'audit trail.
- Ne pas oublier d'établir des moyens de revue, de contrôle et de correction pour se réadapter.

Les inspecteurs et auditeurs attendent clairement que cette volonté soit l'expression d'une culture d'entreprise permettant de garantir que des mesures frauduleuses d'altération des données ne puissent pas intervenir.

Conclusion

L'intégrité des données est un processus important et qui demande une réadaptation de son système documentaire et de son système qualité en profondeur.

Les vingt dernières années ont très largement débattu des sujets relatifs à la validation des systèmes informatisés. Il est vrai que dans l'expression système d'information, la balance penchait beaucoup plus en faveur du système que de l'information. C'est la première grande vertu de cette démarche que d'avoir repositionné la donnée au centre du débat, en soulignant son importance mais aussi sa fragilité et ses menaces.

Il est important de comprendre alors que ce sujet revêt une importance toute particulière à la lumière des actualités et notamment des actes délictueux qui ont été accomplis. Même si dans la plus grande majorité des cas, les risques encourus par la donnée, ne le sont pas pour ces raisons, le sujet est particulièrement sensible.

La clé de la maîtrise de la Data Integrity semble donc reposer sur trois grands piliers :

- **Comportement et gouvernance : une affaire d'entreprise à tous les échelons, qui reflète une culture qualité.**
- **La maîtrise de son territoire de données au travers des Data Flow Chart et des analyses de risques sur les données en intégrant la vision "élargie" de la donnée, c'est-à-dire signifié, Métadonnées et Audit Trail**
- **Le respect de la réglementation notamment au niveau de tout ce qui concerne la sécurité sous tous ses aspects ainsi que la validation.**

Bibliographie

- (1) ANSM – Nabil Bezenine – Focus sur l'intégrité des données – Nov 2017
- (2) FDA – Data Integrity and Compliance with cGMP – Guidance for Industry – Draft – Apr 2016
- (3) PIC/S – Draft Guidance – Good Practices for Data Management and integrity in regulated GMP/GDP environments – Draft – Aug 2016
- (4) MHRA – 'GxP' Data Integrity Guidance and Definitions – March 2018
- (5) EU-GMP – Annexe 11 – Systèmes Informatisés

OUR TEST, YOUR CURE...



ENSURING A HEALTHY WORLD

YOUR Endotoxin Experts!



ASSOCIATES OF
CAPE COD
INCORPORATED

Specialists in Endotoxin and Glucan Detection

www.acciusa.com

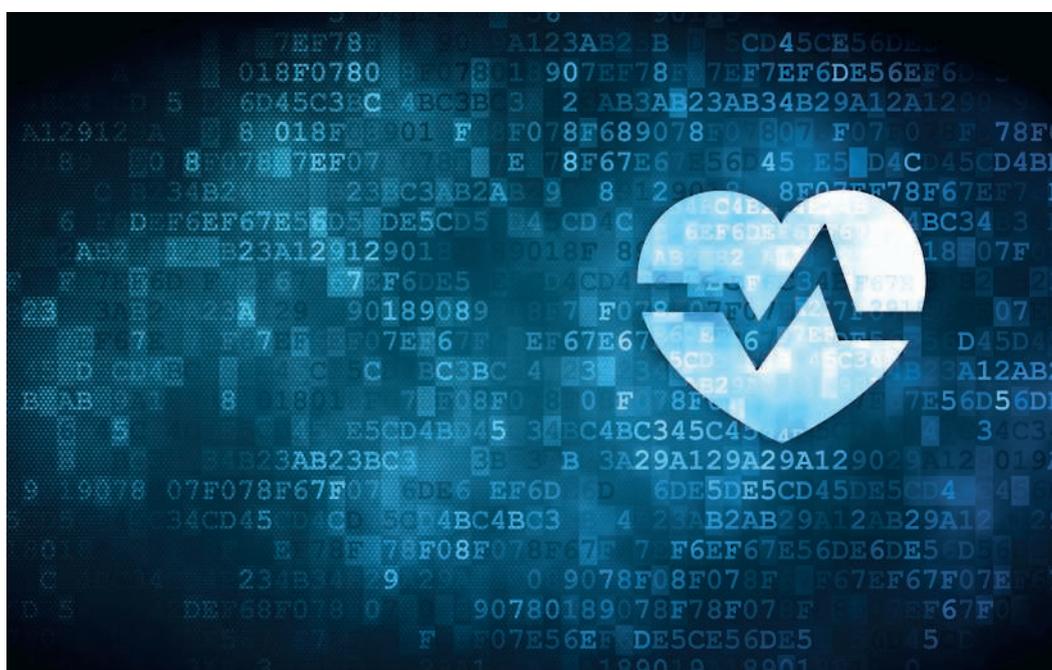
Migration dans le Cloud & Data Integrity.

Par Jean-Sébastien DUFRASNE & Gregory FRANCKX - BAXTER & Jean-Louis JOUVE - COETIC
 jean_sebastien_dufRASNE@baxter.com / gregory_franckx@baxter.com / jean-louis.jouve@coetic.com

Le "Cloud computing" est depuis plusieurs années l'objet d'un intérêt grandissant de l'ensemble des secteurs économiques et notamment des industriels réglementés (pharmaceutiques, dispositifs médicaux...).

Si les intérêts économiques d'une telle architecture sont mis en avant par les principaux acteurs du marché (Amazon Web Services, Microsoft Azure, Google...), les industriels de la santé doivent s'interroger sur l'impact d'un tel changement d'infrastructure matérielle et logicielle sur leurs applications réglementées : quid de la localisation des données, de l'"opacité" présumée de la

gestion des changements, de la confidentialité des données hébergées... ? Cet article a pour objet de présenter ce nouveau paradigme de fourniture de services applicatifs avec un exemple de migration d'infrastructure dans un environnement "Cloud" à l'échelle d'une société internationale, tout en préservant la qualité et l'intégrité des données réglementées.



Quelques définitions

Commençons par définir le terme de "Cloud computing" en reprenant la définition normalisée du NIST⁽²⁾ : Le "Cloud computing" est un modèle qui permet un accès pratique et à la demande de n'importe quel terminal connecté sur le réseau internet, à des ressources informatiques partagées et configurables (par exemple de composants réseaux, serveurs, stockage, applications et services) qui peuvent être rapidement provisionnées et activées avec un minimum d'effort de gestion et sans l'interaction du fournisseur de services.

Ce modèle est composé de cinq caractéristiques essentielles, de trois modèles de service et de quatre modèles de déploiement.

Les cinq caractéristiques essentielles

1. Un libre-service à la demande

un client peut disposer des capacités de traitement de données, telles que du temps serveur et des capacités de stockage, en fonction de ses besoins, sans nécessiter d'interaction humaine avec chaque fournisseur de services.

2. Un accès large au réseau

Les capacités sont disponibles sur le réseau internet et sont accessibles via des mécanismes standard qui favorisent l'utilisation par des plates-formes client hétérogènes légères ou plus lourdes (par exemple : téléphones mobiles, tablettes, ordinateurs portables et stations de travail).

....>

3. Une mise en commun des ressources

Les ressources informatiques du fournisseur sont mutualisées pour servir plusieurs clients à l'aide d'un modèle à locataires multiples ("multi-tenant"), avec différentes ressources physiques et virtuelles attribuées dynamiquement et réaffectées en fonction de la demande des consommateurs. Il existe un sentiment d'indépendance de localisation, en ce sens que le client n'a généralement aucune maîtrise ou connaissance sur l'emplacement exact des ressources fournies mais peut spécifier un emplacement à un niveau d'abstraction supérieur (par exemple pays, état ou centre de données). Les ressources disponibles incluent, par exemple, le stockage, le traitement, la mémoire et la bande passante réseau.

4. Une élasticité rapide

Les capacités peuvent être provisionnées et activées de manière élastique, dans certains cas automatiquement, pour évoluer rapidement de façon croissante ou décroissante en fonction de la demande. Pour le consommateur, les capacités disponibles semblent souvent illimitées et peuvent être monopolisées en n'importe quelle quantité à tout moment.

5. Une mesure du service

Les systèmes Cloud contrôlent et optimisent automatiquement l'utilisation des ressources en exploitant une capacité de mesure à un niveau d'abstraction approprié au type de service (par exemple stockage, traitement, bande passante et comptes d'utilisateurs actifs). L'utilisation des ressources peut être surveillée, contrôlée et signalée, ce qui garantit la transparence pour le fournisseur.

réseau, les serveurs, les systèmes d'exploitation ou le stockage, mais maîtrise les applications déployées et éventuellement les paramètres de configuration de l'environnement d'hébergement des applications.

• L'infrastructure en tant que service (Infrastructure as a Service - IaaS)

Ce modèle permet au consommateur de provisionner le traitement, le stockage, les réseaux et d'autres ressources informatiques fondamentales qui lui permettent de déployer et d'exécuter un logiciel de son choix, qui peut inclure des systèmes d'exploitation et des applications. Le consommateur ne gère ni ne maîtrise l'infrastructure Cloud sous-jacente mais contrôle les systèmes d'exploitation, le stockage et les applications déployées et éventuellement un contrôle limité des composants réseau sélectionnés (par exemple des pare-feu hôtes).

Les modes de déploiement

• "Cloud" privé

Dans ce mode, l'infrastructure Cloud est fournie pour une utilisation exclusive par une seule organisation comprenant plusieurs consommateurs (par exemple des unités commerciales). Il peut être détenu, géré et exploité par l'organisation, une tierce partie ou une combinaison d'entre eux, et il peut exister dans ou hors des locaux de l'organisation.

• "Cloud" communautaire

L'infrastructure Cloud est mise en oeuvre pour une utilisation exclusive par une communauté spécifique de consommateurs provenant d'organisations ayant des préoccupations communes (par exemple, la mission, les exigences de sécurité, les règles et les contraintes réglementaires). Il peut être détenu, géré et exploité par une ou plusieurs organisations de la communauté, une tierce partie ou une combinaison d'entre elles, et il peut exister dans des locaux propres ou à l'extérieur. Par exemple, les sociétés de transport aérien ont mis en oeuvre ce type de déploiement pour faciliter les nombreux échanges entre eux (réservations, facturation croisée...).

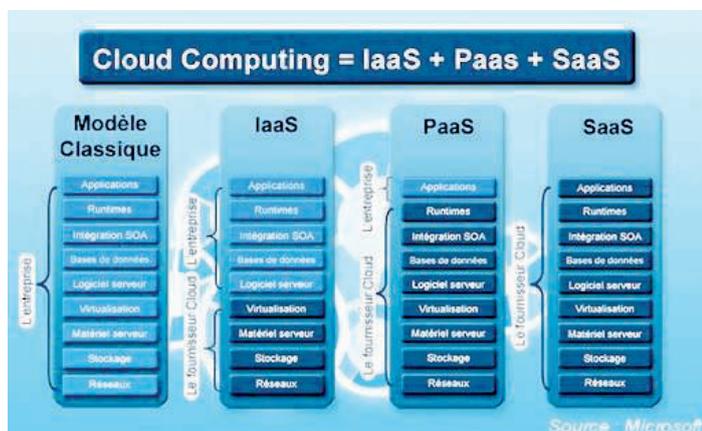
• "Cloud" public

L'infrastructure Cloud est provisionnée pour une utilisation ouverte par le grand public. Il peut être détenu, géré et exploité par un organisme commercial, universitaire ou gouvernemental, ou une combinaison d'entre eux. Il existe dans les locaux du fournisseur de Cloud.

• "Cloud" hybride

L'infrastructure Cloud est un assemblage de deux ou plusieurs infrastructures Cloud distinctes (privées, communautaires ou publiques) qui restent des entités uniques, mais sont liées par une technologie standardisée ou propriétaire qui permet la portabilité des données et des applications (par exemple l'équilibrage de charge entre des serveurs répartis).

Les modèles de services



Modèles de services cloud (source Microsoft)

• Application en tant que service (Software as a Service ou SaaS)

Ce modèle confère au consommateur la possibilité d'utiliser les applications du fournisseur fonctionnant sur une infrastructure Cloud. Les applications sont accessibles à partir de divers dispositifs clients par le biais d'une interface de client léger, telle qu'un navigateur Web (par exemple, un courrier électronique basé sur le Web) ou d'une interface programmable (API). Le consommateur ne gère ni ne maîtrise l'infrastructure Cloud sous-jacente, y compris le réseau, les serveurs, les systèmes d'exploitation, le stockage, ou même les applications individuelles, à l'exception possible des paramètres de configuration d'application spécifiques limités à l'utilisateur.

• Plate-forme en tant que service (Platform as a Service - PaaS)

Ce modèle permet au consommateur de déployer sur l'infrastructure Cloud des applications créées ou acquises par le consommateur à l'aide de langages de programmation, de bibliothèques, de services et d'outils pris en charge par le fournisseur. Le consommateur ne gère ni ne maîtrise l'infrastructure Cloud sous-jacente, y compris le

Les principales autorités

Les principaux acteurs du marché Cloud sont confrontés à des exigences nombreuses et variées compte tenu des différents métiers et domaines qu'il servent.

Ils doivent ainsi adopter les exigences qualité les plus sévères pour satisfaire le niveau de sécurité et de confidentialité requis par les secteurs les plus exigeants (banque, santé, défense...). La plupart d'entre eux sont certifiés vis à vis des principales autorités dans ces différents domaines :

• ISO 27001:2013

Norme internationale de système de gestion de la sécurité de l'information, publiée en octobre 2005 et révisée en 2013. Il s'agit du standard de sécurité le plus répandu qui spécifie les exigences relatives à l'établissement, à la mise en oeuvre, à la mise à jour et à l'amélioration continue d'un système de management de la sécurité de l'information



dans le contexte d'une organisation.

• SOC 1, 2, 3

Les rapports de Contrôle d'Organisation de Service (SOC) sont préparés par un auditeur conformément aux normes de l'American Institute of Certified Public Accountants (AICPA) et sont spécifiquement destinés à évaluer les moyens de maîtrise d'une organisation de services autour de 5 facteurs de confiance : sécurité, disponibilité, intégrité du traitement et des données, confidentialité et le respect des données privées.

• PCI-DSS

La norme PCI DSS est établie par les fournisseurs de cartes de paiement et est gérée par le Conseil des normes de sécurité PCI (forum international ouvert pour l'amélioration, la diffusion et la mise en œuvre de normes de sécurité pour la protection des données de comptes). Ce standard a été créé afin d'augmenter le contrôle des informations du titulaire de la carte dans le but de réduire l'utilisation frauduleuse des instruments de paiement.

• HIPAA

Le second volet de la loi de l'Health Insurance Portability and Accountability Act (HIPAA) définit les normes américaines pour la gestion électronique de l'assurance maladie, la transmission des feuilles de soins électroniques et tous les identifiants nécessaires au programme de dématérialisation des feuilles de soins pour l'assurance maladie.

• GDPR (Global Data Privacy Regulation)

Applicable à compter du 25 mai 2018, le Règlement européen sur la protection des données impose des obligations spécifiques aux sous-traitants dont la responsabilité sera susceptible d'être engagée en cas de manquement. Ces obligations concernent tous les organismes qui traitent des données personnelles pour le compte d'un autre organisme, dans le cadre d'un service ou d'une prestation comme les prestataires de services informatiques (hébergement, maintenance, ...). Les sous-traitants sont tenus de respecter des obligations spécifiques en matière de sécurité, de confidentialité et de documentation de leur activité. Ils doivent prendre en compte la protection des données dès la conception du service ou du produit et par défaut mettre en place des mesures permettant de garantir une protection optimale des données.

La plupart de ces autorités de certification ne sont pas spécifiques au métier

pharmaceutique mais contiennent la plupart des exigences relatives à la sécurité des données, c'est à dire à :

- **L'intégrité.** Les données doivent être celles que l'on s'attend à ce qu'elles soient, et ne doivent pas être altérées de façon fortuite ou volontaire.

- **La confidentialité.** Seules les personnes autorisées ont accès aux informations qui leur sont destinées. Tout accès indésirable doit être empêché.

- **La disponibilité.** Le système doit fonctionner sans faille durant les plages d'utilisation prévues, garantir l'accès aux services et ressources installées avec le temps de réponse attendu.

Mais aussi à :

- **La non-répudiation et l'imputation.** Aucun utilisateur ne doit pouvoir contester les opérations qu'il a réalisées dans le cadre de ses actions autorisées et aucun tiers ne doit pouvoir s'attribuer les actions d'un autre utilisateur.

- **L'authentification.** L'identification des utilisateurs est fondamentale pour gérer les accès aux espaces de travail pertinents et maintenir la confiance dans les relations d'échange.

S'agissant des textes réglementaires plus spécifiquement liés au métier pharmaceutique, on trouve des références au "Cloud computing" dans les référentiels suivants :

• 21 CFR Part 11⁽³⁾

la notion de système ouvert qui est défini comme un environnement pour lequel l'accès au système n'est pas maîtrisé par les personnes responsables du contenu des enregistrements électroniques résidents dans ce système. Pour ces systèmes, le 21 CFR Part 11 préconise dans l'article 11.30 que "Les personnes qui utilisent des systèmes ouverts pour créer, modifier, maintenir, ou transmettre des enregistrements électroniques doivent employer les procédures et les moyens de maîtrise conçus pour assurer l'authenticité, l'intégrité et, le cas échéant, la confidentialité des documents électroniques du point de leur création jusqu'au point de réception. Ces procédures et moyens de maîtrise comprennent ceux identifiés dans le paragraphe 11.10, et le

cas échéant, des mesures supplémentaires telles que le chiffrement de documents et l'utilisation de standards de signature numériques pour assurer, en fonction des circonstances, l'authenticité, l'intégrité et la confidentialité des enregistrements".

• OMS (WHO)⁽⁴⁾

Dans le cadre d'un accord de sous-traitance, le guide de l'OMS insiste sur la nécessité que "les responsabilités du donneur d'ordre et de l'accepteur définies dans un contrat tel que décrit dans les lignes directrices de l'OMS recouvrent complètement les processus d'intégrité des données des deux parties couvrant le travail externalisé ou les services fournis... Ces responsabilités s'étendent à tous les fournisseurs de services informatiques, les centres de données, le personnel de maintenance des bases de données et des systèmes informatiques sous contrat, ainsi que les fournisseurs de solutions de "Cloud computing"... Le personnel qui audite et évalue périodiquement la compétence d'un organisme ou d'un fournisseur de services sous contrat devrait posséder les connaissances, les qualifications, l'expérience et la formation appropriées pour évaluer les systèmes de gouvernance de l'intégrité des données et détecter les problèmes de validité. L'évaluation et la fréquence et l'approche de la surveillance ou de l'évaluation périodique de l'accepteur du contrat doivent être fondées sur une évaluation des risques documentée qui comprend une évaluation des processus de données. Enfin, ce document insiste sur l'importance que "les stratégies prévues de contrôle de l'intégrité des données devraient être incluses dans les accords de qualité ("Quality Agreement") et les dispositions contractuelles et techniques écrites, le cas échéant, entre le donneur d'ordre et l'accepteur du contrat. Celles-ci devraient inclure des dispositions permettant au donneur d'ordre d'avoir accès à toutes les données détenues par l'organisation sous contrat en rapport avec le produit ou le service du donneur d'ordre, ainsi que tous les enregistrements de systèmes de qualité pertinents. Cela devrait inclure l'accès du donneur d'ordre aux dossiers électroniques, y compris les pistes de vérification ("audit trail"), détenus dans les systèmes informatisés de l'organisation, ainsi que tous les rapports imprimés et autres documents papier ou électroniques pertinents.

Lorsque la conservation de données et de documents est confiée à un tiers, une attention particulière devrait être accordée à la compréhension de la propriété et de la

récupération des données détenues dans le cadre de cet arrangement. L'emplacement physique dans lequel les données sont conservées, y compris l'impact des lois applicables à cet emplacement géographique, devrait également être pris en compte. Les accords et les contrats devraient établir des conséquences mutuellement convenues si l'accepteur du contrat refuse ou limite l'accès du donneur d'ordre aux enregistrements détenus par l'accepteur du contrat. Lors de l'externalisation des bases de données, le donneur d'ordre doit veiller à ce que les sous-traitants, en particulier les fournisseurs de services Cloud, soient inclus dans l'accord de qualité et soient correctement formés à la gestion des enregistrements et des données. Leurs activités devraient faire l'objet d'un suivi régulier déterminé par l'évaluation des risques."

• **US FDA** ⁽⁵⁾

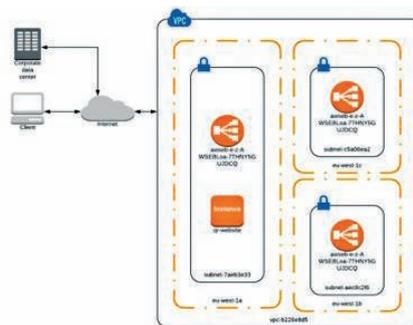
Des recommandations intéressantes sur l'utilisation des enregistrements et signatures électroniques dans les études cliniques et plus particulièrement sur l'utilisation des services applicatifs dans le Cloud sont proposées :

- La documentation de validation devant être définie à partir d'une approche basée sur les risques peut s'appuyer sur la documentation et les procédures des fournisseurs.
- La capacité de générer des copies précises et complètes des enregistrements réglementés.
- La disponibilité et la conservation des enregistrements en cas d'inspection aussi longtemps que les documents sont requis par la réglementation applicable.
- Les capacités d'archivage de la solution.
- Les contrôles d'accès et la vérification des autorisations accordées aux utilisateurs.
- Les journaux de vérification ("audit trail") sécurisés, générés par le système et horodatés des actions des utilisateurs et des modifications apportées aux données.
- Le chiffrement des données au repos et en transit.
- Les modalités de signature électronique,
- Les enregistrements de performance du fournisseur de services électroniques et du service électronique fourni.
- La capacité de surveillance de la conformité du fournisseur de services électroniques à la sécurité du service et aux contrôles d'intégrité des données.

Un projet de migration d'infrastructure dans le Cloud à l'échelle d'une société internationale

Baxter Healthcare a initié dès juin 2017, un projet de migration de ses serveurs informatiques sur une architecture "Cloud" ce

qui représente environ 450 serveurs et un portefeuille de 20 applications GxP et 80 applications non GxP : finances, ventes...



Exemple d'infrastructure déployée sur AWS : le client dispose d'un cloud virtuel privé et d'une répliquation des données sur trois zones de disponibilité ("datacenters") différents ; ces zones de disponibilité ("availability zones" ou AZ) sont toutes localisées dans une région donnée (ici eu-west-1 basée en Irlande) (Courtesy quality-records.com)

La phase de préparation a duré 6 mois pour se terminer fin décembre 2017 avec à la clé le choix du prestataire Amazon Web Services (AWS), leader du marché et fournisseur remplissant les critères de l'appel d'offres et disposant des certifications qualité requises pour un tel projet.

Durant cette phase de préparation et compte tenu du nombre important de serveurs à migrer, une évaluation préliminaire a permis de classer les systèmes et de déterminer les options de migration possibles selon les possibilités suivantes :

- 1. Décommissionnement.** L'application est en fin de vie et peut être arrêtée sans difficulté pour le métier. Les utilisateurs en sont informés et l'infrastructure sera décommissionnée selon une procédure préétablie. Pour chaque application identifiée comme GxP, un plan de décommissionnement sera produit avec un archivage des enregistrements GxP requis pour la durée de rétention légale.
- 2. Rationalisation.** Il est possible de combiner plusieurs instances d'une même application afin de réduire la taille de l'instance. Cet effort de mutualisation doit être réalisé selon la procédure de gestion des modifications avec un point d'attention important sur la confidentialité des données.
- 3. Hébergement simple.** L'application peut être hébergée dans une infrastructure Cloud avec un minimum de changement. Le processus de gestion des modifications des applications et des infrastructures sera appliqué lors du déplacement vers le futur Data Center.
- 4. Conversion "Cloud".** L'application doit être mise à niveau pour être hébergée dans le Cloud. Un projet est initié selon la procédure de gestion du changement des applications intégrant les étapes nécessaires de spécifications et de

conception, ainsi que les phases induites de validation.

La sécurité et l'intégrité des données au coeur de la démarche

Dans le cas du décommissionnement des systèmes, les deux options suivantes sont pratiquées :

1. La base de données est conservée en lecture seule et il est possible d'accéder aux données réglementées via des rapports ou requêtes validées.
2. L'application est conservée sur un serveur virtuel afin de conserver l'accès aux données via l'application ; cette machine virtuelle qui est activée uniquement sur demande en cas d'audit ou d'inspection devra faire l'objet d'attention particulière (lien entre la base de données et l'application, nommage ou adressage IP spécifique...). Ce mode de conservation peut être utilisé dans la plupart des cas à l'exception des incompatibilités des systèmes d'exploitation.

Pour chaque système/application concerné par le projet identifié dans la base de données de configuration (CMDB), une analyse de risque Qualité est réalisée pour déterminer le degré de validation requis vis à vis du changement d'infrastructure. Une analyse de risques réglementaire spécifique est conduite pour évaluer l'impact et définir des mesures spécifiques éventuelles pour garantir l'intégrité des données ainsi qu'une analyse de risque sécurité qui va définir les dispositions de sécurisation dans le Cloud (Cloud privé virtuel, authentifications multi-facteurs, configuration de la machine virtuelle (AMI)...) .

L'ensemble de ces analyses donne lieu à un rapport qui va consolider les résultats et les moyens de maîtrise des risques pour chaque système concerné.

La démarche projet peut alors se dérouler avec l'écriture des spécifications du futur système (spécifications fonctionnelles et techniques) qui permettront d'identifier l'outil de migration qui sera mis en oeuvre.

L'environnement de développement est réalisé sur la plateforme Cloud et, pour les applications nécessitant une reconstruction, le code de l'application sécurisé dans un gestionnaire de code source est modifié en fonction des spécifications approuvées.

Des tests importants sont réalisés sur cet environnement pour éviter l'apparition d'anomalies en phase de validation. Une fois les tests dits de "dry run" finalisés et concluants, une demande de changement est initialisée et pré-approuvée après avoir vérifié l'identification et les spécifications de

l'application, le rapport d'analyse de risques et les spécifications de construction de l'environnement de qualification qui doit être identique à celui vérifié en environnement de développement.

L'environnement de qualification est construit selon les spécifications approuvées et l'application est qualifiée sur les fonctionnalités de base et les fonctions critiques : communication, interfaces, impression, accès base de données...). Les tests sont enregistrés et les erreurs éventuelles sont analysées et, après correction, des tests sont ré-exécutés afin de vérifier l'efficacité de l'action corrective.

Les enregistrements de gestion du changement sont mis à jour avec les références des tests effectués et le rapport d'analyse de risque est approuvé avec l'approbation du changement.

L'environnement de production peut alors être construit et des vérifications spécifiques peuvent être réalisées si nécessaire. Une phase de suivi de l'application en production est mise en place et l'approbation finale (clôture) de l'enregistrement de changement est faite.

Points clés

Chaque étape critique du projet est soumise à une gestion stricte de revue et d'approbation. Les transitions des instances de développement vers les instances de vérification (QA) puis celles de migration vers les instances de production sont soumises à l'approbation d'un comité de gestion du changement ("Change Advisory Board" ou CAB).

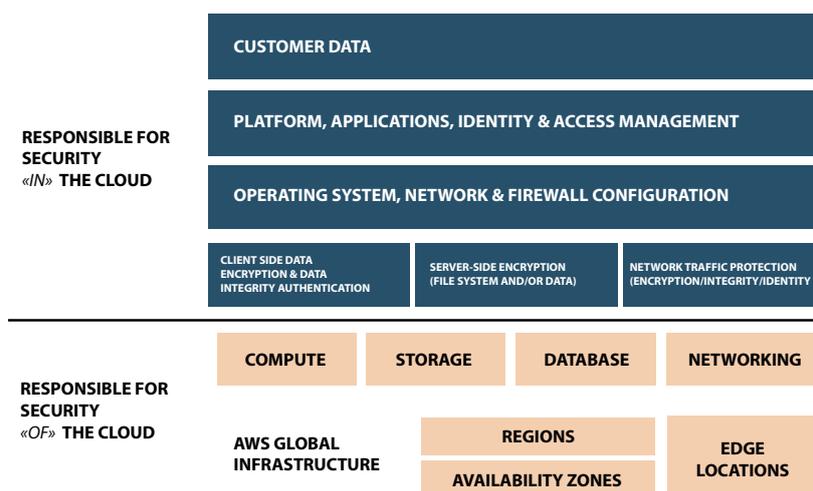
Le processus de gestion du changement est au coeur du projet. Un changement est initié pour chaque migration de base de données et pour chaque environnement en prenant soin de dissocier les environnements de vérification (Qualité) et de production. Celui-ci doit intégrer un plan de secours (retour arrière possible) et être approuvé par le propriétaire du processus ("Business Process Owner" ou BPO), le responsable de la sécurité ("Chief Security Officer" ou CSO) ainsi que le représentant de l'Assurance Qualité ("Quality System Representative" ou QSR).

Une fois la migration réalisée, un rapport de vérification de l'intégrité des données migrées est attaché à la demande de changement.

L'automatisation de certaines phases permet un gain de temps appréciable dans la mise en oeuvre. La vérification (tests), la gestion des écarts ainsi que la gestion du changement sont gérées via des applications dédiées.

L'infrastructure proposée par Amazon permet une ségrégation des responsabilités :

- **La maintenance de l'infrastructure sous-jacente** Cloud est assurée par Amazon (AWS) qui dispose des moyens techniques,



Ségrégation des responsabilités (courtesy AWS et Quality Records)

du personnel et des certifications qualité requises ; AWS est responsable de la protection de l'infrastructure exécutant tous les services proposés dans le Cloud. Cette infrastructure est composée du matériel, des logiciels, du réseau et des installations exécutant les services Cloud AWS.

- **La maintenance dans le Cloud** est de la responsabilité de Baxter sans aucun changement par rapport au fournisseur d'infrastructure précédent ; Baxter reste maître de la maintenance et de la sécurité au niveau des systèmes d'exploitation, application, sécurité (antivirus...). Si Baxter déploie une instance Amazon EC2, il est responsable de la gestion du système d'exploitation invité (mises à jour et correctifs de sécurité compris), des logiciels, applications et utilitaires installés par le client sur la ou les instances, ainsi que de la configuration du pare-feu fourni par AWS (groupe de sécurité) sur chaque instance.

Ainsi aucun accès au personnel AWS n'est possible sur l'infrastructure applicative et les données déployées par Baxter préservant ainsi leur intégrité et leur sécurité. La localisation des données est garantie et la gestion du changement est partagée.

Par exemple :

- **Gestion des correctifs**

AWS est responsable de la correction des défauts liés à l'infrastructure, mais Baxter est responsable de la correction de son ou des systèmes d'exploitation et applications.

- **Gestion de la configuration**

AWS entretient la configuration de ses infrastructures, mais Baxter doit configurer ses propres systèmes d'exploitation, bases de données et applications invités.

- **Connaissance et formation**

AWS forme ses collaborateurs et Baxter est responsable de la formation de ses propres collaborateurs.

En conclusion

S'il est difficile d'anticiper des bénéfices financiers à court terme, des économies sont à attendre à moyen terme (3-5 ans) car Baxter n'a plus à supporter l'obsolescence des composants réseau et du matériel informatique. Par ailleurs, l'optimisation progressive des solutions disponibles sur cette plateforme permettra des gains sensibles au niveau des coûts de licences.

Ce projet en cours de finalisation démontre la capacité et la faisabilité, à l'échelle d'une société internationale, de migrer sur une architecture Cloud tout en garantissant l'intégrité des données et des applications transférées.



Bibliographie

1. <https://www.skyhighnetworks.com/cloud-security-blog/microsoft-azure-closes-iaas-adoption-gap-with-amazon-aws/>
2. National Institute of Standards and Technology - Special publication 800-145
3. US FDA, 21 CFR Part 11, "Electronic Records; Electronic Signatures; Final Rule." Federal Register Vol. 62, No. 54, 13429, March 1997
4. WHO, Annex 5, Technical Report Series; No 996 "Guidance on Good Data and Record Management Practices," May 2016
5. Guidance for Industry June 2017 (Draft) : " Use of Electronic Records and Electronic Signatures in Clinical Investigations Under 21 CFR Part 11"

Incidences du calcul de la PDE en tant que limite d'exposition pour l'analyse de risques dans des installations partagées.

Par Beatriz CARRERO - AZIERTA & Matthieu CHAREYRE - SOCOSUR CHEM
m.chareyre@socosur.eu

Bilan après la mise en œuvre de la Directive de l'EMA (EMA/CHMP/CVMP/SWP/169430/2012) relative à l'établissement, sur la base de critères de santé, de limites d'exposition lors de la fabrication de différents médicaments dans des installations partagées.



1. Introduction

En novembre 2014, l'Agence européenne des médicaments (EMA) a publié la Directive EMA/CHMP/CVMP/SWP/169430/2012⁽¹⁾ relative à l'établissement de limites d'exposition lors de la fabrication de différents médicaments dans des installations partagées.

Par ailleurs, en janvier 2015, la Commission européenne a également révisé les chapitres 3 et 5 du Guide des BPF de l'UE, en mettant à jour les sections sur la prévention des contaminations croisées. Ces mises à jour sont entrées en vigueur en mars de cette même année. Par ailleurs, l'Annexe 15 du Guide des BPF de l'UE (point 10.6) stipule que "Les limites de contamination résiduelle du produit doivent reposer sur une évaluation toxicologique". Les dates de mise en œuvre du nouveau Guide de l'EMA sont juin 2015 pour les nouveaux

produits et décembre 2015 pour les produits existants (avec un report de ces délais limites d'un an pour les produits vétérinaires).

Jusqu'alors, on utilisait les valeurs limites de 10 ppm ou 1/1000 de la dose clinique la plus basse pour les validations de nettoyage. L'utilisation des limites traditionnelles se traduisait, d'une part par des limites excessivement restrictives pour les produits à faible toxicité, dépassant de loin les limites nécessaires pour garantir la sécurité du patient. Et d'autre part, les limites traditionnelles n'offraient pas une protection suffisante pour les produits considérés comme ayant une toxicité élevée.

Jusqu'alors les catégories ayant les risques les plus élevés concernaient "certaines hormones", "certains cytotoxiques", etc., sans critères spécifiques.

La publication de la Directive de l'EMA

→

implique de déterminer les limites d'exposition en fonction de critères toxicologiques et en s'appuyant sur les caractéristiques inhérentes de chaque substance. La PDE ("Dose Journalière Admissible") est calculée à partir de données pharmacologiques, toxicologiques et pharmacocinétiques et est similaire à la valeur EJA (Exposition journalière admissible) décrite dans le RiskMaPP de l'IPSE (International Society for Pharmaceutical Engineering)⁽²⁾. Les deux valeurs représentent la dose journalière maximale d'une substance qui n'est pas susceptible d'entraîner des effets indésirables à un individu qui serait exposé à cette dose ou à une dose inférieure, chaque jour, pendant toute une vie.

Afin de faciliter pour l'industrie pharmaceutique la mise en œuvre de ces nouvelles réglementations des BPF, l'équipe d'experts en toxicologie d'Azierta a lancé en tant que prestataire de service extérieur en janvier 2015, un projet de calcul des valeurs de la PDE pour les Substances Actives / Active Pharmaceutical Ingredients ("API").

Bénéficiant d'un effet d'expérience unique en Europe pour avoir conduit l'évaluation toxicologique et l'élaboration de 1200 monographies PDE, nous avons procédé à une méta-analyse approfondie des données obtenues. Une classification des valeurs de la PDE a été établie, distinguant 5 groupes et affectant un niveau de dangerosité à chacun d'entre eux. Les résultats ont été analysés en fonction des groupes thérapeutiques de la classification ATC (Classification anatomique, thérapeutique, chimique).

2. Méthodologie

2.1 Calcul de l'Exposition Journalière Admissible (PDE)

150 laboratoires pharmaceutiques internationaux ont commandé un rapport PDE pour leur API (Active Pharmaceutical Ingrédient) selon leurs besoins. 1 200 substances actives au total ont été évaluées par une équipe d'experts AETOX/EUROTOX. La détermination de la valeur d'un PDE a été réalisée en suivant les procédures décrites dans les guides de référence suivants :

- ICH Topic Q3C (R4) : Impuretés - Ligne directrice pour les solvants résiduels (CPMP/ICH/283/95)⁽³⁾
- VICH GL18(R) : Impuretés - Solvants résiduels dans les nouveaux produits vétérinaires, substances actives et excipients (EMA/CVMP/VICH/502/99-Rev.I)⁽⁴⁾
- ICH Q3D : Impuretés élémentaires (Sept.2015)⁽⁵⁾

L'évaluation toxicologique a été réalisée en fonction des recensions bibliographiques, en identifiant à la fois les dangers et les effets critiques associés à la substance. À partir de ces révisions, on a sélectionné le point de départ ("POD") pour le calcul des PDE.

En fonction des informations disponibles on a déterminé individuellement la valeur de départ la plus appropriée à chaque cas. Les valeurs de POD utilisées sont les suivantes :

- Dose sans effet nocif observé "NOAEL",
- Dose sans effet observé "NOEL",
- Dose minimale avec effet nocif observé "LOAEL",
- Dose minimale entraînant un effet observé (DMEO) "LOEL",
- Seuil de préoccupation toxicologique "TTC", .

En fonction du POD sélectionné, et tout en prenant en compte à la fois l'étude préliminaire et les données toxicologiques trouvées pour la substance concernée, sont déterminés les facteurs de sécurité (F1, F2, F3, F4, F5) de l'équation, décrite dans la littérature⁽³⁾, de calcul de la PDE. Les valeurs de PDE obtenues sont exprimées en mg/jour.

2.2 Classification ATC

Pour effectuer l'étude des valeurs de PDE en fonction des groupes thérapeutiques, on affecte à chaque API son code ATC (code Anatomique, Thérapeutique, Chimique)⁽⁶⁾.

Dans ce système de classification, les substances actives sont réparties en différents groupes en fonction des organes cibles pour leur effet thérapeutique et leurs propriétés thérapeutiques, pharmacologiques et chimiques. Dans un premier niveau, les API sont répartis en 14 principaux groupes qui sont ensuite chacun subdivisés en cinq niveaux. Pour cette étude, seule la classification jusqu'au troisième niveau a été prise en compte.

- A** VOIES DIGESTIVES ET DU MÉTABOLISME
- B** SANG ET ORGANES HÉMATOPOÏÉTIQUES
- C** SYSTÈME CARDIOVASCULAIRE
- D** MÉDICAMENTS DERMATOLOGIQUES
- G** SYSTEME GÉNITO URINAIRE ET HORMONES SEXUELLES
- H** HORMONES SYSTÉMIQUES, À L'EXCLUSION DES HORMONES SEXUELLES ET INSULINES
- J** ANTI-INFECTIEUX GÉNÉRAUX À USAGE SYSTÉMIQUE
- L** AGENTS ANTINÉOPLASIQUES ET IMMUNOMODULATEURS
- M** SYSTÈME SQUELETTIQUE ET MUSCULAIRE
- N** SYSTEME NERVEUX
- P** PRODUITS ANTIPARASITAIRES, INSECTICIDES ET INSECTIFUGES
- R** SYSTÈME RESPIRATOIRE
- S** ORGANES SENSORIELS
- V** DIVERS

L'étude n'a pas pris en compte les produits limités à un usage vétérinaire.

2.3 Catégories de PDE

En s'appuyant sur les différentes catégories décrites dans les valeurs de Occupational Health for OEL (Limites d'exposition professionnelle) par Safebridge⁽⁷⁾ et Naumann⁽⁸⁾, nous avons établi différentes catégories de PDE pour analyser les résultats obtenus. Différents niveaux de substances dangereuses sont définis en fonction de leur valeur de PDE, 5 groupes (1 à 5) se différenciant par une toxicité croissante (*Tableau 1*).

Le Groupe 1 comporte les valeurs de PDE > 1 mg/jour et il est associé à un niveau très bas de danger. Le Groupe 2 comporte une plage de PDE située entre 1 et 0,1 mg/jour associée à un niveau de danger faible. Le Groupe 3 a une plage de PDE située entre 0,1 et 0,01 mg/jour avec un niveau de danger API modéré. Le niveau 4 correspond à un intervalle de PDE situé entre 0,01 mg/jour et 1 µg/jour et est associé à un niveau de danger élevé. Le dernier niveau, le groupe 5, comporte toutes les valeurs de PDE inférieures à 0,001 mg/jour (1 µg/jour) associées à un niveau de danger très élevé (*Tableau 1*).

Groupe	Catégories de PDE	Niveau de danger
1	> 1 mg/jour	Très faible
2	≤ 1 mg/jour ; >0,1 mg/jour (100-1000 µg/jour)	Faible
3	≤ 0,1 mg/jour ; >0,01 mg/jour (10-100 µg/jour)	Modéré
4	≤ 0,01 mg/jour ; >0,001 mg/jour 1-10 µg/jour)	Élevé
5	≤ 0,001 mg/jour (1 µg/jour)	Très élevé

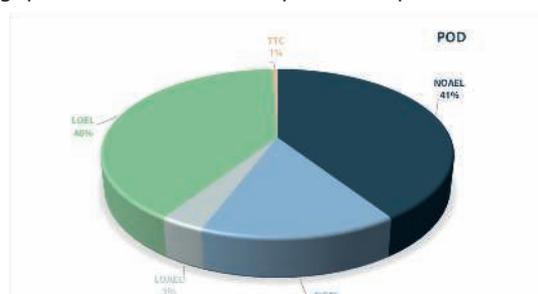
Tableau 1. Catégories de PDE

→

3. Résultats et interprétation

3.1 Valeurs des points de départ (POD)

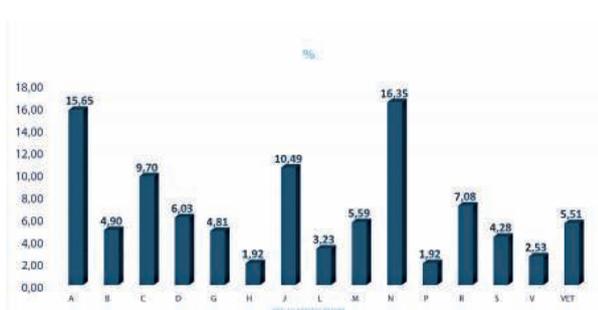
La *Graphique 1* représente les différents types de valeurs qui ont été utilisés comme point de départ pour déterminer la PDE. On a, dans la plupart des cas, utilisé pour le calcul des valeurs de NOAEL - NOEL tirées d'études toxicologiques (respectivement 41% et 15%). En raison de l'absence d'études avec ces valeurs ou d'un manque de fiabilité de ces dernières, la dose thérapeutique, telle que LOEL, a été utilisée dans 40% des cas. Pour les substances génotoxiques, lorsqu'aucune valeur NOAEL n'est disponible, la valeur TTC (Seuil de préoccupation toxicologique) a été utilisée comme point de départ (1%).



Graphique 1. Point de départ (POD) utilisé pour le calcul de la PDE (n=1200)

3.2 Types de substances (API)

Dans la *Graphique 2*, nous pouvons voir la répartition des substances en fonction des différentes classes thérapeutiques ATC, la plupart d'entre elles relèvent de la classe N (système nerveux) et de la classe A (voie digestive et du métabolisme) avec respectivement 16,3% et 15,6% du total de produits. 5% environ de toutes les substances sont destinées exclusivement à une utilisation vétérinaire et ont été exclues de ces études.

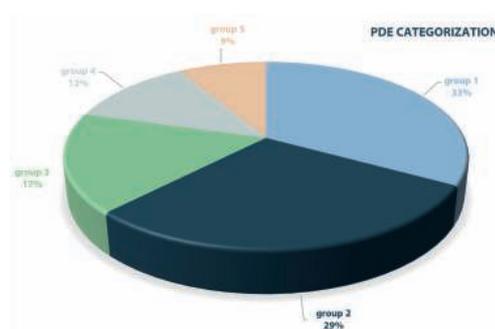


Graphique 2. Répartition des API selon la classification ATC (n=1200)

3.3 Catégorisation des PDE

La *Graphique 3* représente la répartition des substances en fonction de la valeur de la PDE et du système de classification appliqué (5 catégories).

- 33% des substances évaluées appartiennent au groupe 1, ce qui signifie qu'elles ont une PDE >1 mg/jour, associée à un très faible niveau de danger.
- 29% des API évalués peuvent être inclus dans le groupe 2, avec une plage de PDE située entre 1 et 0,1 mg/jour. On estime que ces substances ont un niveau faible de dangerosité.
- 17% des substances ont des valeurs de PDE situées entre 0,1 et 0,01 mg/jour et sont considérées comme ayant un niveau modéré de danger.
- Le Groupe 4 comporte 12% des API de l'étude avec un intervalle de PDE situé entre 0,01 mg/jour et 1 µg/jour associé à un niveau de danger élevé.
- Le dernier niveau, le groupe 5, comporte toutes les valeurs de PDE inférieures à 0,001 mg/jour (<1 µg /jour). Ce sont des substances ayant un niveau très élevé de danger qui représente 9% du total des API étudiés.



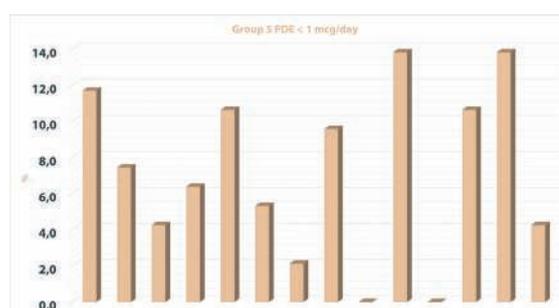
Graphique 3. Catégories de PDE

La *Graphique 4* présente la répartition des différentes classes thérapeutiques en fonction des catégories de PDE pour les groupes 1, 2, 3 et 4.



Graphique 4. Répartition des API selon la classification ATC pour les groupes 1, 2, 3 et 4 (niveaux de catégorie de PDE)

Un examen plus approfondi du groupe de substances présentant un niveau très élevé de danger (niveau 5, PDE <1 µg/jour) révèle qu'il n'est pas uniquement représenté par les substances attendues, notamment hormones et cytotoxiques (classes ATC H, G, L), mais par des substances qui appartiennent à d'autres groupes thérapeutiques, notamment N (système nerveux), S (organes sensoriels), R (système respiratoire) et A (voie digestive et du métabolisme) (*Graphique 5*).

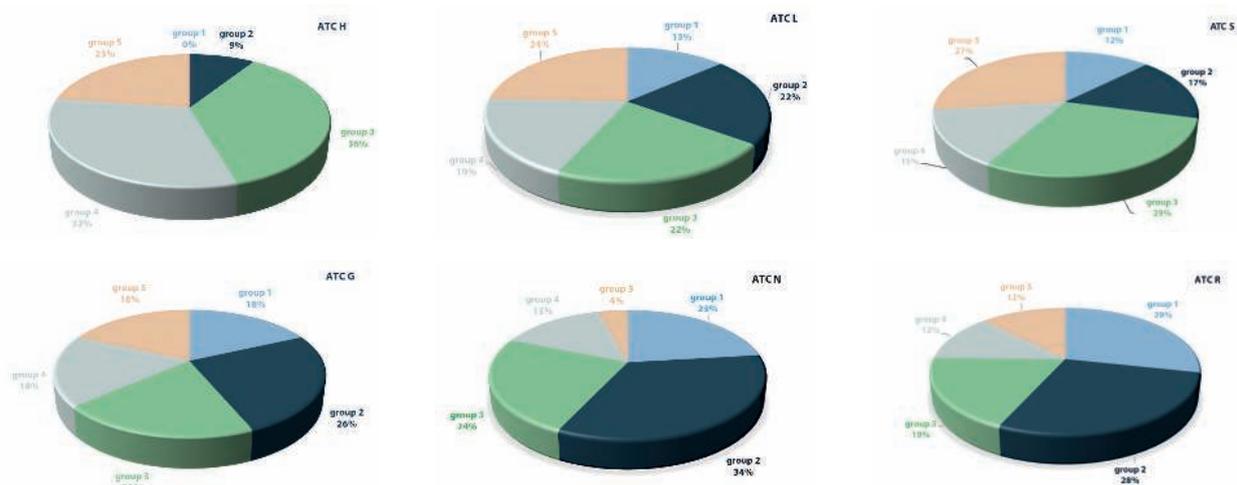


Graphique 5. Répartition des API selon la classification ATC pour le groupe 5 (niveau de catégorie de PDE)

Nous avons donc analysé individuellement les groupes ATC qui contribuent le plus au groupe 5 de classification des PDE (G, H, L, S, N, R).

Comme prévu, les groupes ATC H, G et L, qui comportent les hormones et les agents cytotoxiques, ont un pourcentage plus élevé de produits ayant des valeurs de PDE <1 µg/jour, associés à un niveau très élevé de toxicité (groupe 5). Ces résultats isolés par groupe thérapeutique sont représentés en Graphique 6.

- 23 % des substances du groupe H (spécialités à base d'hormones



Graphique 6. Catégorisation de la PDE pour les classes ATC H, G, L, N, S, R.)

systémiques) ont des valeurs de PDE inférieures à 1 µg/jour et sont équivalentes aux produits des classes HOI (hormones hypothalamiques, notamment l'octréotide) ou H03 (hormone thyroïdienne). 32% des substances H sont dans le groupe 4. Dans les préparations hormonales, 9% des substances ont une valeur de PDE située entre 1 et 0,1 mg/jour et 36% entre 0,1-0,01 mg /jour.

- 18% des substances du groupe G (appareil urogénital et hormones sexuelles) ont des valeurs de PDE inférieures à 1 µg/jour et elles correspondent aux hormones sexuelles de cette classe (ATC G03).
- Lorsque le groupe thérapeutique L est analysé, 25% de ces produits ont des valeurs de PDE inférieures à 1 µg/jour et elles correspondent à des agents immunosuppresseurs (fingolimod) ou à des agents antinéoplasiques (mercaptopurine, docétaxel, etc.). Dans ce groupe, 13% des substances ont des valeurs de PDE supérieures à 1 mg/jour.
- Lorsque l'on examine le groupe S (organes sensoriels) on observe que 27% des substances de cette classe relèvent du groupe 5 (PDE inférieure à 1 µg/jour). Ces produits correspondent à des agents décongestifs ophtalmiques, classe S01G (notamment naphazoline), à des agents antiglaucomes, classe SOIE (latanoprost), antiallergiques ophtalmiques, classe S01G (azélastine) ou anticholinergiques ophtalmiques tels que l'atropine.
- Si nous analysons les produits du système nerveux (classe ATC N), nous constatons que seuls 7% ont des PDE inférieures à 1 µg/jour, correspondant principalement à des substances antipsychotiques telles que le bempéridol, à des dérivés de benzodiazépine (nitrazépam) ou des anesthésiants (sufentanil).
- 12% des substances du groupe R (système respiratoire) ont des valeurs de PDE inférieures à 1 µg/jour et elles correspondent à des décongestionnants ou à des agents adrénérgiques en inhalation tels que le salbutamol.

Conclusion

Les propriétés spécifiques, tant pharmacologiques que toxicologiques, de chaque Substance Active doivent être dûment évaluées avant d'établir les limites d'exposition fondées sur des critères de santé pour les médicaments fabriqués dans des installations partagées selon les critères de la directive EMA/CHMP/CVMP/SWP/169430/2012. En s'appuyant sur les propriétés individuelles des Substances Actives, une étude scientifique et approfondie permet d'établir une limite d'exposition concrète en cas d'inspection par les autorités de santé et opposable en cas de contrôle des validations des méthodes de nettoyage.

Notre analyse sur 1200 monographies PDE de Substances Actives a notamment révélé qu'il n'est pas possible d'estimer la dangerosité ou la toxicité des Substances Actives a priori uniquement en fonction de leur groupe thérapeutique. Les substances ayant un niveau de toxicité élevé, voire très élevé, ne correspondent pas nécessairement aux groupes attendus, tels que ceux des hormones ou des agents cytotoxiques, et que toutes les Substances Actives de ces groupes thérapeutiques ne présentent pas de facto une exposition élevée dans les risques liés aux contaminations croisées pour les patients. Il est donc effectivement pertinent d'effectuer une évaluation toxicologique et pharmacologique individuellement pour chaque Substance Active, indépendamment du "groupe" auquel il appartient. ■

Bibliographie

- (1) Guideline on setting health-based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities. EMA/CHMP/ CVMP/SWP/169430/2012
- (2) ISPE (2010). International Society for Pharmaceutical Engineering Baseline. Pharmaceutical Engineering Guide. Volume (7) Risk-based manufacture of Pharmaceutical Products: A Guide to managing risk associated with cross-contamination. Première édition, septembre 2010
- (3) ICH Topic Q3C (R4): Impurities: Guideline for Residual Solvents (CPMP/ICH/283/95)
- (4) VICH GL18(R): Impurities: Residual solvents in new veterinary medicinal products, active substances and excipients (EMA/CVMP/VICH/502/99-Rev.I)
- (5) ICH Q3D: Elemental Impurities. (Sept.2015).
- (6) ATC/DDD Index 2017. Access online at: <https://www.whooc.no/atc-ddd-index/>
- (7) Allan W. Ader, John P. Farris, Robert H. Ku. Occupational health categorization and compound handling practice systems— roots, application and future. Chemical Health & Safety, July/August 2005.
- (8) Naumann BD, Sargent EV, Starkman BS, Fraser WJ, Becker GT, Kirk GD. Performance-based exposure control limits for pharmaceutical active ingredients. Am Ind Hyg Assoc J. 1996 Jan; 57(1):33-42.

L'IVDR signale la refonte de l'industrie de diagnostic in vitro.

Par Brian MOAN & Norm RABIN - MAETRICS

Le 5 avril 2017, le Parlement européen a approuvé la nouvelle réglementation des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro de l'Union européenne (IVDR ou RDIV). Ce nouveau règlement sera mis en application dans tous les états membres de l'UE le 26 mai 2022. L'introduction de l'IVDR nécessite une réévaluation des stratégies existantes de conformité chez les entreprises des dispositifs médicaux afin qu'elles puissent se positionner pour répondre aux nouvelles exigences. Cet article souligne les changements que les fabricants doivent aborder pour atteindre la conformité, et explique comment ils peuvent créer une feuille de route positive pour réussir en matière de réglementation.



Les principaux changements à attendre

Les éléments suivants constituent un point de départ pour les fabricants des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (DMDIV).

• Étendue et définitions de l'IVDR

Le nombre de définitions d'un DMDIV est passé à 74, et le texte définit plus précisément les différents types de procédures de diagnostic. Les Organismes Notifiés (ON) pourraient donc examiner un produit précédemment non-réglé pour y attribuer un marquage CE.

• Classification et critères des évaluations de la conformité

L'IVDR a introduit un nouveau système de classification fondé sur le risque, qui considère l'impact sur le patient. Ceci remplace la catégorie générale des DMDIV et utilise 7 règles de mise en œuvre, selon l'Annexe VII, pour diviser les DMDIVs en quatre catégories. La classe "A" présentant le risque le plus faible et "D" le plus élevé. (Les dispositifs sont répartis en classe A, classe B, classe C et classe D en fonction de la destination des dispositifs et des risques qui leur sont inhérents.¹¹ Chapitre V, Section 1, Article 47).

• Accès au marché des anciens produits

Les marquages CE obtenus sous la réglementation précédente ne sont plus valides. Chaque produit doit être certifié à nouveau sous le nouveau

règlement 2017/746. La date de mise en application est le 26 mai 2022, donc les fabricants ont encore 4 ans pour renouveler les marquages CE.

• Documentation technique

L'IVDR est bien plus normative au niveau du contenu nécessaire de la documentation technique. La documentation technique est l'élément central qui permet d'attester de la conformité des dispositifs médicaux aux exigences qui leur sont applicables et de justifier ainsi le marquage CE. Tout dispositif médical quelle que soit sa classe, qu'il soit donc assujéti à une simple auto-déclaration du fabricant ou à l'évaluation d'un organisme notifié, doit faire l'objet d'une documentation technique. Cette documentation est un élément essentiel puisqu'elle regroupe toutes les informations sur le dispositif dans tout son cycle de vie : depuis sa conception jusqu'à la fin de sa mise sur le marché, en passant par les étapes de production et de recueil des informations "post-market". De plus, les exigences pour les systèmes de gestion de la qualité sont plus détaillées, selon la norme ISO 13485:2016 (Voir Annexe IV, Chapitre 1 de la réglementation), qui a été réécrite et publiée en 2016, en tenant compte de l'IVDR et la réglementation des dispositifs médicaux (RDM ou MDR).

• Preuves cliniques, évaluation de la performance et études de la performance

L'IVDR exige des preuves cliniques et un suivi

Glossaire

IVDR : Réglementation des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro de l'Union européenne (European In Vitro Diagnostic Regulation)

DMDIV : Dispositif médical de diagnostic in vitro

ON : Organisme Notifié

MDR : Réglementation des dispositifs médicaux (European Medical Devices Regulation)

PMS : Surveillance post-commercialisation (Post-market Surveillance)

PRRC : Responsable pour la conformité réglementaire (Person Responsible for Regulatory Compliance)

Organisme Notifié : Organisation désignée par un État membre de la Communauté européenne pour évaluer la conformité des dispositifs médicaux avant la commercialisation. La Commission européenne publie une liste des organismes notifiés.

post-commercialisation, ce qui constitue une approche "cycle de vie".

• **Vigilance et surveillance post-commercialisation (PMS)**

Les fabricants DMDIV doivent désormais recueillir des données cliniques post-commercialisation dans le cadre des analyses continues des risques de sécurité potentiels. Une base de données (en développement) qui s'appelle EUDAMED, gérée par La Commission européenne, sera disponible pour que les fabricants puissent signaler des incidents graves, des mesures correctives de sécurité, des avis relatifs à la sécurité et des rapports sommaires périodiques. Normalement, la mise en service (en ligne) d'Eudamed est prévue en mars 2020.

• **Assurance responsabilité obligatoire du fait des produits défectueux**

Les fabricants devraient solliciter de l'aide juridique afin d'assurer la provision d'une assurance suffisante contre toute responsabilité potentielle.

• **Gestion de la chaîne d'approvisionnement**

Chaque fabricant doit nommer un Responsable pour la conformité réglementaire (PRRC) et analyser la chaîne d'approvisionnement du début à la fin afin d'assurer la conformité avec les approvisionnements du nouveau règlement. Selon la réglementation, "Il convient de faire en sorte que la surveillance et le contrôle de la fabrication des dis-

positifs ainsi que la surveillance consécutive à leur commercialisation et les activités de vigilance les concernant soient assurés par un membre du personnel du fabricant chargé de veiller au respect de la réglementation et répondant à des conditions minimales de qualification."

Pour plus de détails sur les conditions, voir Article 15

• **Étiquetage**

L'étiquetage des produits est d'autant plus normatif qu'avant et les fabricants devraient donc examiner leur étiquetage et leurs déclarations de précautions soigneusement pour décider s'ils sont satisfaisants et considérer comment cela sera communiqué sur leur site web. Par exemple : détails précis pour l'étiquetage et pour l'emballage stérile ; nécessité de citer les risques résiduels, qui doivent figurer dans les informations fournies par le fabricant sous la forme de restrictions, de contre-indications, de précautions ou de mises en garde ; dans le cas de dispositifs contenant une substance ou un mélange pouvant être considéré comme dangereux, les pictogrammes de danger et des exigences d'étiquetage sont prescrits.

Conclusion

La nouvelle réglementation est complexe, mais comprendre son impact n'est pas le seul défi. En

particulier, la capacité réduite des Organismes Notifiés est un problème préoccupant vu l'intensification des exigences au sein de l'industrie. Les ON eux-mêmes doivent être redésignés sous l'IVDR, et ils ne sont que 56 au total dans l'UE. Il est important que les fabricants soient conscients de ce problème de sous-capacité lorsqu'ils se préparent, surtout au niveau financier, car la conformité pourrait nécessiter des ressources supplémentaires, et des professionnels compétents.

La conformité est un enjeu commercial significatif car ceux qui tardent à entamer le processus de conformité risquent d'avoir leurs produits retirés du marché une fois que la période de transition est terminée, et il n'y a aucune garantie qu'ils pourront regagner leur part du marché ; inversement, les fabricants proactifs auront accès à cette part désormais disponible. Les entreprises qui adoptent tôt l'IVDR dépasseront leurs concurrents tout en atteignant la réussite réglementaire. ■

TRAITEMENT DES EAUX PHARMACEUTIQUES ET COSMÉTIQUES

BWT - DES SOLUTIONS CLÉS EN MAIN ADAPTÉES À VOS BESOINS



Étude et analyse

Définition de votre besoin avec nos spécialistes des process pharmaceutiques

Conception

Dimensionnement des installations et conception de votre processus de traitement de l'eau sur mesure

Fabrication

Assemblage de la solution dans notre usine

Service

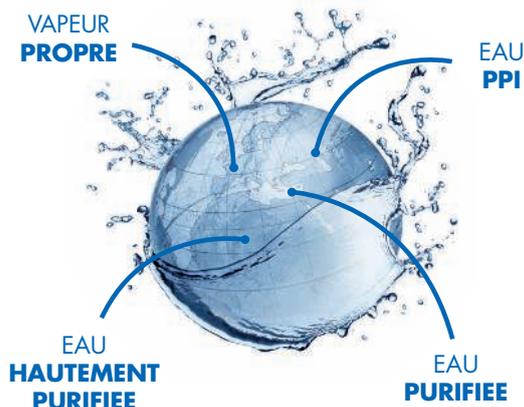
Mise en service, qualification et formation sur site

Assistance

Maintenance, contrat d'entretien, proximité des agences BWT

DES PROCESS TECHNIQUES DE POINTE

- électrodéionisation
- osmose inverse
- ultrafiltration
- distillation
- génération de vapeur propre
- désinfection thermique, chimique et ozone in situ



Pierre CULLMANN
Pharma & Biotech Market Manager
Tél. : +33 1 49 22 46 72
e-mail : pierre.cullmann@bwt.fr
www.bwt-pharma.com

For You and Planet Blue.

BWT
BEST WATER TECHNOLOGY

Data Integrity

Annexe 1
REGLEMENTAIRE



30
ans
congrès
international



Human Behaviours

30
ans
congrès
international

Biarritz - France
13/14/15 novembre 2018

15 Conférences
1 Table ronde
14 Ateliers
Plus de 100 Exposants



Programme & inscription www.a3p.org

www.a3p.org



Tungsten in the production of prefillable syringes. Also possible without tungsten.

Par Bernd ZEISS - GERRESHEIMER BÜNDE GmbH
b.zeiss@gerresheimer.com

Approx 3 billion pre-filled syringes were sold worldwide in 2016, and the prospects for growth remain good. Drugs based on technologically manufactured active ingredients (biotechnology medications) filled into syringes currently thereby have a share of approx. 15% of the total market value for pre-filled syringes. These high-growth biotech drugs, such as monoclonal antibodies, are, due to their complexity, sensitive with regard to possible interactions with individual syringe components.

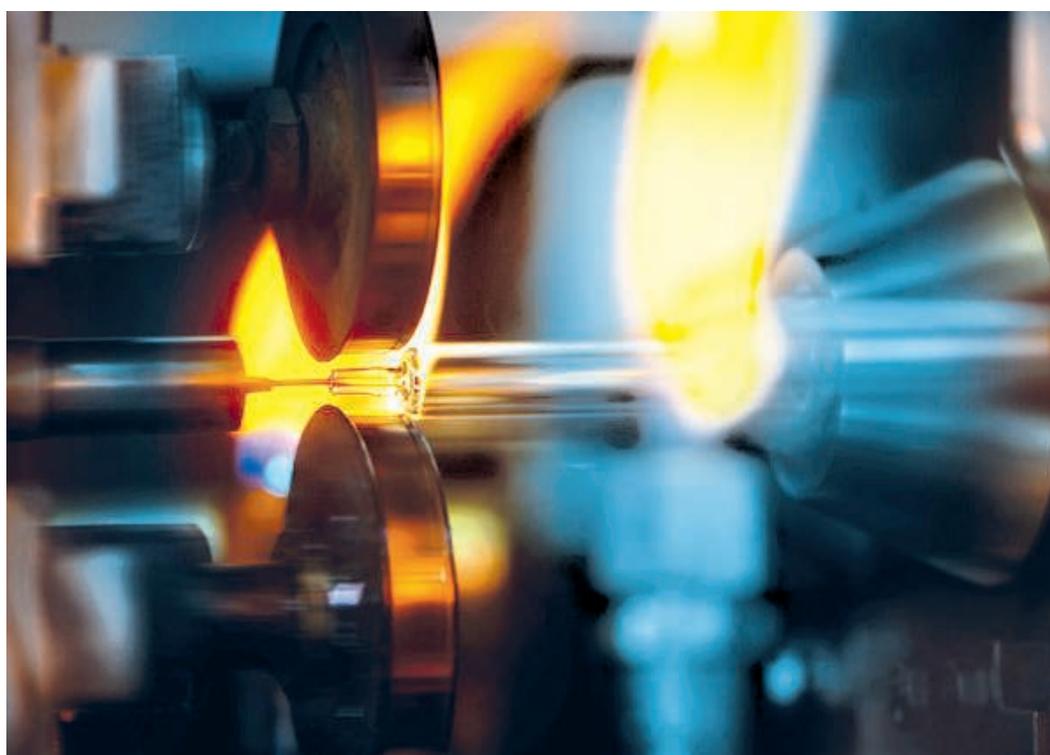


Photo 1. Use of the tungsten pin in glass syringe production

Undesirable protein aggregations can thus arise in the filled syringes during storage, which impair the effectiveness of the medication. Syringe system manufacturers like Gerresheimer therefore strive for a reduction or avoidance of syringe components like silicone oil or tungsten. This article concerns itself with the reduction and avoidance of tungsten in prefillable glass syringes.

Gerresheimer in the meantime offers a broad spectrum of tungsten-reduced and tungsten-free prefillable syringes:

- Washing process directly following syringe forming for the significant reduction of the tungsten load
- Replacement of tungsten pins with other metals: Gx RTF® tungsten-free syringe
- Metal-free GX RTF® glass syringe, ceramic

pin, tungsten-free

- ClearJect® and Gx RTF® ClearJect® COP plastic syringe, tungsten-free

Use of the tungsten pin

Tungsten is a contact material ideally suited to and often used for the production of glass syringes. When the glass tubes are heated to approx. 800 - 1,200°C, form rollers shape these into a cone shape at the later front end of the syringe. In order to keep the bore open and define its interior diameter, a tungsten pin is inserted into every syringe to this purpose.

The advantages of tungsten are:

- Heat-resistance, expansion coefficient similar to that of borosilicate glass
- Self-lubricating
- Flexible, easy to handle

→

Disadvantages can occur when traces of tungsten remain following the forming process in the cone area:

- Abrasion
- Tungsten oxide
- Possible later interaction with proteins after filling of liquid drugs

Chemical background of the reactions with liquid formulations containing protein

Tungsten (W) oxidizes at high temperatures
$W + O_2 \Rightarrow WO_2 (>400^\circ C)$
$2WO_2 + O_2 \Rightarrow 2WO_3 (500-800^\circ C)$
$WO_3 \Rightarrow WO_4^{2-} (>1,100^\circ C)$
WO_4^{2-} (in acidic medium) => formation of complex W polyanions

Influence of tungsten on biotechnology medications

Tungsten is in fact a heavy metal, but the potentially remaining tungsten quantities are extremely minor and have no toxic effect on patients. Problematic on the other hand is the fact that some biotechnology medications react sensitively to traces of tungsten or their oxides and can induce protein aggregations. This takes place as the result of electrostatic molecular interactions or the formation of chelate complexes with oxygen, nitrogen, or sulfur atoms, which are a component of the protein molecules. As a consequence of the cone-shaping process, invisible or visible deposits can form in the cone area, which are no longer acceptable to the pharmaceuticals customer.

Tungsten oxides are initially not detected during the production of (empty) glass syringes. Potential incompatibility only becomes conspicuous during the stability studies carried out by the pharmaceuticals companies. Pharmaceuticals companies are called upon to test the compatibility of their medications with the primary packaging material. The use of tungsten-reduced or ideally metal-free produced syringes thereby reduces the risk of protein-packaging material interactions.

Regulatory positions can be found in, for example:

- the FDA Guidance for Industry – Immunogenicity Assessment for Therapeutic Protein Products and
- the PDA Technical Report No. 73 – Pre-filled Syringe User Requirements for Biotechnology Applications.

These documents recommend special leachables and extractables analyses, incl. reference to tungsten. Exposition studies ("spiking studies") are recommended for the tungsten analysis in order to evaluate the risk of interactions. **Particularly the chemical milieu (pH value) is decisive for the occurrence of tungsten-induced protein aggregations:**

- Tungsten polyanions are primarily created in the acidic milieu
- Proteins can form complexes with polytungstates; depending upon the pH value, these are partially reversible
- Sodium tungstate (Na_2WO_4) is the most potent molecule.

Only a few protein formulations are to date demonstrably known to form visible deposits in pre-filled syringes, meaning that tungsten compounds only generate protein aggregations in a few cases. Examples include Epoetin Alfa (Seidl *et al.* 2012) and several monoclonal antibodies at low pH values (Bee *et al.* 2009).

Influence of the filling technology

The filling process of the prefillable syringe can also have an influence on the formation of protein aggregations due to tungsten. In the case of the vacuum stoppering process, the liquid comes into direct contact with the inner cone, as, in contrast with the stoppering tube process, no small air bubbles remain between the liquid and inner cone. This direct contact can bring tungsten traces into contact with the sensitive proteins during the storage period.

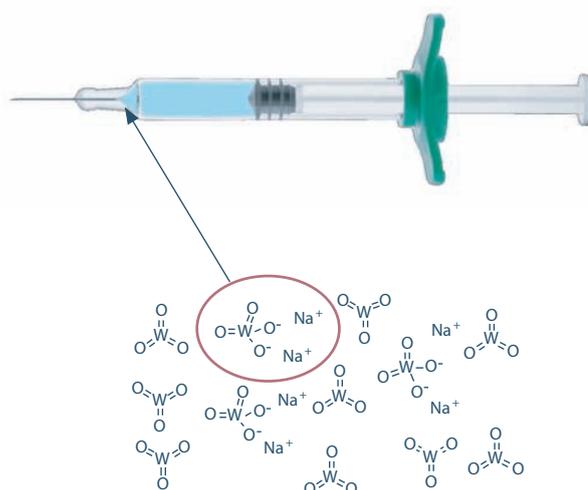


Figure 1. Prefillable syringe, tungsten oxides remain in the bore following syringe forming

Tungsten values in the production process

Gerresheimer has carried out a variety of studies on the measurement of tungsten in the syringe cone. The cone diameter has a strong influence on these measuring values, meaning that values of 50-500 ppb/syringe can be observed with RTF syringes (RTF needle syringes, washed, siliconized, nested, and sterilized). Individual outliers caused by fluctuations in the process temperature or abrasion of the tungsten pins are also possible.

Another effect is of relevance for needle syringes: Because the needles are glued in, the glue seals the inner bore, which contains tungsten, to a great extent, meaning that fewer tungsten oxides are later found on the surface.

Washing process for tungsten reduction

At Gerresheimer, defined, very low tungsten values can already be achieved by a special washing process directly following syringe body production. This washing step is integrated into the glass forming line and should not be confused with the WFI washing step of RTF production. On average, the tungsten load can in this way be reduced by approx. 90%. Visible particles are also significantly reduced in this process step.

Effect of the washing process on	Reduction
of tungsten impurities	>90% on average
Particles >0,3 mm	>90%
Particles >0,1 mm	>80%

This washing process can be carried out with all syringe formats (0.5 ml, 1 ml, 1-3 ml) and all cone shapes (Luer cone, Luer lock, staked-needle). Another "final rinse" with WFI later takes place in the RTF process.



The washing process takes place directly following the shaping of the syringe body. The measurements were carried out in accordance with the specifications in the USP (NF <730> Plasma Spectrochemistry) and the Ph. Eur. (2.2.58 Inductively Plasma Coupled-Mass Spectroscopy).

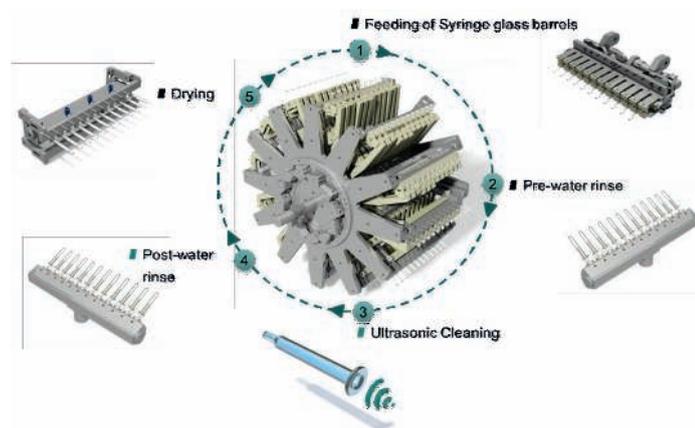


Figure 2. Washing process for glass syringes for the significant reduction of tungsten or tungsten oxides

Tungsten-free and metal-free glass syringes

With a few decisive technical adaptations of the Gerresheimer glass shaping line, production of syringes with other metal pins or with ceramic pins can also be carried out. When replacing other metals, one speaks of tungsten-free syringe production; with ceramic pins of metal-free production. Metal-free Luer cone and Luer lock syringes in all syringe sizes (0.5 ml, 1 ml long, 1-3 ml standard) are available. Metal-free in this case does not refer to components of the glass or impurities (elemental impurities), but instead to the material of the pin used.

Metal-free syringe – choice of the ceramic pin

The material selection for the pin is an important element in process development. Besides the stability of the process, product quality is also decisive. The ceramic material may thus not generate any particles (abrasion) and the pin material should fulfil biocompatibility requirements in accordance with ISO 10993. Experiments with scanning electron microscopy (SEM) in combination with X-ray microanalysis (EDX) were also carried out for the ceramic material used. They show no traces of the ceramic material in the bore. The pin material is hard, durable, and abrasion-resistant. The biocompatibility tests also show no conspicuous features in contact with living cells. The material is not cytotoxic, is suitable for syringe production and fulfils the requirements of the ISO 10993-5 and the USP <87> (Elution test).

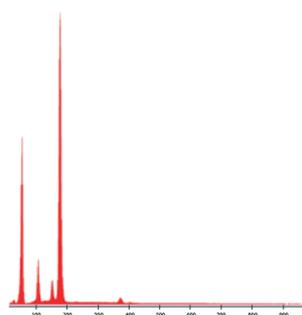


Figure 3. Measurements with EDX showed no peaks caused by ceramics

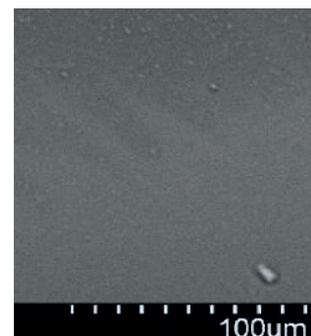


Figure 4. Light and electron microscopic experiments showed no impurities in the cone

COP syringes

As an alternative to glass syringes, plastic syringes (COP) can also be used as a primary packaging material when sensitivity of the liquid formulation exists with regard to tungsten. In the case of ClearJect® and Gx RTF® ClearJect® COP syringes, no tungsten pin is used in production. The production process in injection molding takes place with an in any case tungsten-free mold.

Conclusion

The reduction of tungsten and the metal-free production make a big contribution to making pre-filled syringes safer. The prefillable syringe can thus be used even more broadly and is even better suited for sensitive biotech drugs. In past years, Gerresheimer has already made a decisive contribution to the improvement of sterile, pre-fillable syringe systems with other innovations.

- **The baked-on RTF® syringe reduces the load with silicone oil to less than 10% in comparison with spray siliconization**
- **Optimized siliconization processes for spray siliconization improve the product properties like breakaway and slide forces**
- **Compatibility with automatic injection systems has been ensured. The company's own G3 camera system hereby makes a great contribution to product quality and increases customer benefits**
- **Extensive functionality studies help find the best syringe system in connection with dedicated plunger stoppers**
- **Own closure systems like the TELC® Luer lock seal add additional security with the integrated temper evident feature**
- **Reduction of glass to glass contact and particle reduction in the production process thanks to the most modern RTF technology.**

Bibliography

- Bee JS et al. 2009:** Precipitation of a monoclonal antibody by soluble tungsten; J Pharm Sci. 2009; Sep.2009; 98(9):3290-301. doi: 10.1002/jps.21707.
- Seidl et al. 2012:** Tungsten-Induced Denaturation and Aggregation of Epoetin Alfa during Primary Packaging as a Cause of Immunogenicity; Pharm Res. 2012 Jun; 29(6): 1454–1467. Published online 2011 Nov 18. doi: 10.1007/s11095-011-0621-4;PMCID: PMC3349029
- FDA Guidance for Industry 2014:** Immunogenicity Assessment for Therapeutic Protein Products; U.S. Department of Health and Human Services; Food and Drug Administration; Center for Drug Evaluation and Research (CDER); Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)
- Parenteral Drug Association 2015:** Pre-filled Syringe User Requirements for Biotechnology Applications Technical Report No. 73; ISBN: 978-0-939459-82-7

BLOW AWAY STORAGE COSTS, FILL UP FLEXIBLY, SEAL SAFE FOR SHIPPING.

Would you like to pack every last valuable drop of your liquid or semisolid product in a reliable, flexible, and user-friendly way? Then it's high time to get to know the blow-fill-seal technology from Rommelag. Take advantage of the inventor's expertise with this unique procedure for filling pharmaceuticals, chemical products, and foodstuffs. With several billion packaging units per year, our bottletpack system is instrumental in protecting your valuable contents. Drop for drop. Get to know Rommelag – on our website or in person.

www.rommelag.com

