

La Vague

LE MAGAZINE DE LA PHARMA ET DES BIOTECHS

N° 59 | Octobre 2018
Trimestriel



Congrès International



www.a3p.org

ISSN 1298-047

congrès
international ³⁰ans

13, 14 & 15 novembre à Biarritz

- **ICHQ12 - Opportunities & limits**
- **Pourquoi évaluer une biocharge et que faire des résultats ?**
- **La place de l'Homme dans la conduite des systèmes à risques : retour d'expérience de l'industrie nucléaire**
- **Le digital, le digital, le digital, le DI.GI.TAL !!**
- **Nouveau règlement européen n°2017/745 sur les dispositifs médicaux**

Sommaire

N°59 // Octobre 2018

L'édito 30 ans.....	3
Ils ont participé à ce numéro Les contributeurs.....	4
Billet d'humeur Très bon congrès et bon anniversaire A3P !.....	5
Réglementaire Toutes les actualités.....	6
Actualités Événements A3P en 2019.....	8
Actualités Congrès International A3P.....	9
ICHQ12 ICHQ12 - Opportunities & limits.....	15
Single Use Understanding the mechanisms of liquid leak and bacterial penetration to build integrity control strategy in Single Use systems.....	19
Process Comparison of WFI production by membrane based method and distillation based method, according to the Revised EP Monograph for WFI Production.....	23
Bioburden Pourquoi évaluer une biocharge et que faire des résultats ?.....	29
Réglementaire Nouveau règlement européen n°2017/745 sur les dispositifs médicaux.....	33
Réglementaire Les changements réglementaires impactant le secteur des dispositifs médicaux depuis le début de l'année 2018.....	37
Human assets La place de l'Homme dans la conduite de systèmes à risques : retour d'expérience de l'industrie nucléaire.....	41
Data integrity Le digital, le digital, le digital, le DIGITAL !!.....	48

La Vague

Revue trimestrielle N° 59 - Octobre 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 Sophie AMADIO - Membre CA A3P



La légende raconte qu'il y a 30 ans presque jour pour jour aujourd'hui, suite à un quiproquo lors d'un congrès pharma outre-Atlantique, notre très chère Association voyait le jour. Ainsi, nos 2 futurs-co-fondateurs s'étaient, chacun de leur côté, rendu à cet évènement américain de réputation internationale. L'un d'entre eux, fournisseur d'équipement soutenait une conférence dans la langue de Shakespeare, tandis que l'autre, fabricant pharmaceutique, peinait vraisemblablement à comprendre son compatriote... J'imagine qu'à l'issue de la séance, le second s'est empressé d'aller serrer la pince du premier (ou vice-versa, seuls ceux qui y étaient s'en souviennent... !). De cette rencontre entre nos 2 compères, est très rapidement né le désir (peut-être un tantinet chauvin à ce moment-là... n'oublions pas que nous étions alors, juste à l'époque de l'après "on-n-a-pas-de-pétrole-mais-on-a-des-idées") de communiquer, d'échanger, de partager, de faire progresser notre industrie pharmaceutique par le biais de l'outil linguistique qui semblait le plus facile d'accès alors, la langue française... en rêvant pourquoi pas, de supplanter un jour le géant américain !

Et c'est ainsi que naquit A3P, il y a déjà 30 ans.

30 années se sont écoulées, remplies d'évènements, d'ateliers de travail, de journées à thèmes, de congrès...

30 années se sont écoulées remplies d'échanges, de partage, de découvertes et de rencontres...

30 années se sont écoulées et le réseau franco-français A3P a rapidement traversé les frontières : au-delà de la Belgique, de la Suisse, des pays du Maghreb, nous comptons désormais des comités espagnols et italiens, derniers venus...

Quelle richesse, quelle diversité, quelle énergie partagée !

Nos valeurs, notre ambition sont restées inchangées : fédérer un réseau (désormais) international de compétences et d'expériences. Fédérer afin de répondre aux exigences à la fois technologiques et réglementaires de l'industrie pharmaceutique du stérile et du parentéral. Et surtout, et avant tout, fédérer ce réseau dans la convivialité et la bonne humeur.

Depuis le tout début, cela tenait à cœur à nos co-fondateurs : "veiller à l'amélioration de la qualité et de la sécurité de nos produits pharmaceutiques ayant une conséquence directe sur la santé de nos patients" ; et tout cela dans la bonne humeur, et pourquoi pas tout en s'amusant... Car tant que nous tous, adhérents, congressistes, participants, ressentirons en nous cette petite flamme qui nous motive, nous en profiterons tous et notre Association en bénéficiera positivement ! Alors voilà, cette année et pour la 30ème fois, le Congrès annuel se prépare, peaufine son programme et quel programme !

Notre thématique préférée, la sempiternelle **Annexe 1** et ses méandres d'interprétations quant à sa mise en application... Suivie de, celle qui est désormais devenue une exigence dans la pharma, au même titre que sa sœur aînée précédemment citée : la **Data Integrity**, en français, l'intégrité des données (et oui... certes, les frontières sont tombées, mais certains réflexes persistent encore...). Et pour finir en beauté, nous allons cette année ouvrir le débat sur un aspect que certains trouveront peut-être philosophique, mais qui n'en reste pas moins capital et fondamental dans notre monde industriel où les technologies de pointe fleurissent à tout vent : **la place de l'humain dans l'industrie pharma.**

Bien entendu, vous ne manquerez pas de participer aux incontournables ateliers aux sujets variés, au cours desquels vous trouverez sans aucun doute, les réponses à vos préoccupations ... avant de venir souffler les 30 bougies de notre cher Congrès, tous ensemble d'un seul et même souffle lors de l'immanquable soirée de Gala !

Voilà, c'est tout ça A3P !

Nous n'avons peut-être pas (encore !) l'envergure de notre modèle d'il y a 30 ans, mais nous pouvons être fiers de notre réseau de 42 300 professionnels, de nos 7 filiales internationales, des 59 éditions du magazine La Vague, de la dizaine de GIC achevés ou encore en activités, de nos journées scientifiques organisées à une fréquence désormais presque mensuelle et de nos 29 congrès et que les 30 prochaines années soient aussi riches, plaisantes et constructives que ces 3 premières décennies !

Rendez-vous donc à Biarritz, les 13, 14 et 15 novembre prochains !

Merci à nos Contributeurs

Ils ont participé à ce numéro



Angélica LEAL
ORANO PROJETS

Rédacteurs de "La place de l'Homme dans la conduite de systèmes à risques : retour d'expérience de l'industrie nucléaire"

Titulaire d'un DEA d'Ergonomie au CNAM, Angélica se dédie depuis 2003 à l'intégration des problématiques liées à l'ergonomie et aux facteurs socio-organisationnels et humains dans des projets variés, toujours dans les industries à risques (aéronautique civile, ferroviaire, automobile, chimie, énergies dont le nucléaire, militaire). Depuis 2017, elle a intégré Orano Projets en tant qu'expert senior et contribue aux projets de conception de cette entreprise et de ses clients (CEA, EDF...).



Édouard MOUILLÈRE
ORANO PROJETS

Ergonome apprenti chez ORANO Projets, Édouard a intégré la formation en Ergonomie du CNAM afin d'obtenir son Master 2 en 2019. Issu d'un double parcours chimie et HSE, il associe au mieux ses connaissances sur les risques chimiques et son expérience sur les conditions de travail afin de contribuer, depuis 2017, aux projets de conception d'Orano Projets et de ses clients. Avant cela, il a travaillé sur la problématique du risque chimique et des impacts sur les conditions de travail chez Renault.



Bruno DUMONT
ORANO PROJETS

Ingénieur de formation, Bruno travaille depuis plus de 20 ans dans le secteur de l'industrie nucléaire, où il a pendant plusieurs années en tant que Chef de Projets et/ou Responsable d'agence eu en charge des missions de conception, réalisation et suivi de chantiers en milieu à risques / complexes. Il a pour mission de promouvoir, sous forme de conseils et services, le savoir-faire d'Orano Projets pour en faire profiter d'autres secteurs d'activités.

Alexandre MURA
CONFARMA

Rédacteur de "Pourquoi évaluer une biocharge et que faire des résultats ?"

Directeur du site de CONFARMA SAS, MURA Alexandre à commencé sa carrière en 2003 au sein des laboratoires de microbiologies. En 2012 il en prend la responsabilité comme directeur des laboratoires. En 2015 il devient directeur scientifique et il participe au développement du MAT comme alternative au test pyrogènes lapin. En 2016 il prend la direction du site de CONFARMA SAS (site de 100 personnes faisant partie du groupe SOLVIAS) spécialisé dans les analyses biologiques (Microbiologie et Biologie Cellulaire)



Katell MIGNOT
SARTORIUS

Rédacteurs de "Understanding the mechanisms of liquid leak and bacterial penetration to build integrity control strategy in Single-Use systems"

Katell MIGNOT is Field Marketing Manager for Single-Use Fluid Management Technologies at Sartorius Stedim Biotech, based in Aubagne, France. Mrs. MIGNOT holds a Master degree in Biochemistry and gained 20 years' experience at suppliers for Biopharmaceutical Industry. Since 2009 she has been leading a team of specialists who support process design, validation, training and implementation of Single-Use technologies. Mrs. MIGNOT is an active member of ISPE, PDA, A3P and BPSA and contributes to several industry working groups focused on Single-Use technologies.



Carole LANGLOIS
SARTORIUS

Carole Langlois started her career in 1996 with Abbott Laboratories in Chicago, US. In 1998, she joined Sartorius Stedim Biotech in Aubagne, France where she is today Senior Product Manager for Single Use Fluid Management Technologies. Carole has 20 years of experience in the Pharmaceutical and Biopharmaceutical industries and has been involved in many industrial projects for the integration of single-use systems (SUS) in Form, Fill & Finish processes. Carole Langlois has a Biotechnology university graduation from Polytech Marseille and an Executive Master of Business Administration (MBA) from Kedge Business School Marseille.



Jean-Marc CAPPIA
SARTORIUS

J.M. Cappia is Vice President Marketing & Product Management for Single Use Fluid Management Technologies at Sartorius Stedim Biotech based in Aubagne, France. With a Biotechnology Engineer graduation of the INSA of Toulouse and 30 years of experience, Mr. Cappia supports the biopharmaceutical industry on a worldwide basis, in particular in process design, validation, training and implementation of single-use technologies. Since joining Sartorius Stedim Biotech in 2006, he is responsible for marketing, product management and business development for single use technologies that can be integrated into manufacturing strategy.



Shlomo SACKSTEIN
BIOPUREMAX

Rédacteur de "Comparison of WFI production by membrane based method and distillation based method, according to the Revised EP Monograph for WFI Production"

Mr. Shlomo Sackstein is CEO at Biopuremax. Mr. Sackstein has a BSc in Mechanical Engineering from Technion the Israel Institute of Technology and an MBA in Business Administration from Tel Aviv University. Biopuremax is a Turn Key contract supplier of pharmaceutical water systems in which Biopuremax, designs and builds production, storage and distribution systems for PW and WFI. Shlomo has been designing, installing, validating and operating high purity water systems for over 20 years in the Biopharma industry all over the world, including: North America, China, India, Europe and Middle East. He has expertise in pretreatment, production and storage & distribution systems for PW/HPW/WFI, USP/EP. Core specialties: cGMP compliance, commissioning & validation, 21CFR11/GAMP5, clean utility systems. The Biopuremax pretreatment was conceived and developed by Shlomo Sackstein and has patents approved in Europe and pending around the world. Shlomo Sackstein is a member of the ISPE Critical Utilities Steering Committee, head of ISO committee on Pharmaceutical Water Systems and an active member of the executive board of the Israel PDA chapter. Shlomo is the Chairman of the ISO committee for PW systems and part of the team involved in the revision of Volume 4 of the ISPE Baseline "Water and Steam".



Carine TOSCANO
ALTRAN



Matthieu DEBOEUF-ROUCHON
ALTRAN

Rédacteurs de " Le digital, le digital, le digital, le DI.GI.TAL !!!"

En tant que Manager au sein d'Altran World Class Center Life Sciences Process Excellence, Carine conduit des missions dans les laboratoires pharmaceutiques (façonniers, Big pharma, CMO...), ayant pour objectif de combiner Performance & Compliance: Performance des organisations et processus Qualité, Simplification des systèmes, Réduction des temps de cycle ...

Matthieu témoigne de 10 ans d'expérience dans le secteur du digital avec deux fonctions complémentaires : le conseil / formation en stratégie digitale mais également la formation initiale en tant que Responsable du Département E-business et Communication Digitale de l'Institut de l'Internet et du Multimédia. Depuis 2017, Matthieu est expert en transformation digitale et innovation chez Altran.



Johanne PIRIOU
AKTEHOM

Rédacteur de "ICHQ12 - Opportunities & limits."

Johanne is a bio-chemical & bio-technological engineer thanks to a master's degree from INSA, Lyon. She has been working for over 12 years in the pharmaceutical industry as a consultant in different operational roles notably in transfer technology projects and start-up of new facilities (C&Q, Process Validation) as a specialist in process design & process validation. She continues to evolve & has a vast professional experience in Aseptic Processing, QbD approaches, Process Validation as a Lifecycle approach. Today, she manages the expertise in Control Strategy and Product Lifecycle Management in the Consulting company AKTEHOM.



Barbara BERTHOLET
ADAMAS

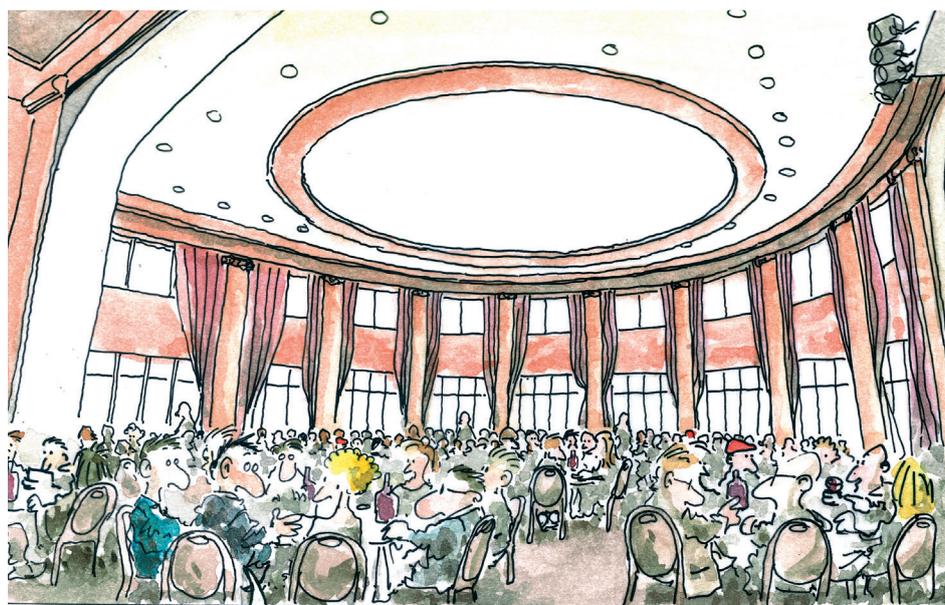
Rédacteur de "Nouveau règlement européen n°2017/745 sur les dispositifs médicaux." & "Les changements réglementaires impactant le secteur des dispositifs médicaux."

Barbara BERTHOLET est avocate depuis plus de 25 ans et est codirigeante du Cabinet d'avocat ADAMAS. Elle est spécialiste en Propriété Intellectuelle et dispose d'une grande expérience dans le domaine des Sciences de la Vie et de la Santé. Elle accompagne ainsi des industriels de la santé (laboratoires pharmaceutiques, fabricants de dispositifs médicaux, biotech...), dans leurs problématiques juridiques en lien avec les questions de Droit Réglementaire, de Propriété Intellectuelle, de Compliance et de Distribution des produits de santé. Elle rédige avec son équipe, fréquemment, des articles sur ces sujets et intervient dans des colloques et conférences.

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 Bénédicte GAS - Membre CA A3P

Très bon anniversaire A3P !



© François Morel pour A3P

J'ESPÉRAIS BIEN VOUS REVOIR DANS LE CERCLE INTÏME ET DISCRET DU CONGRÈS DE BIARRITZ...

Mon histoire avec l'A3P a démarré sur la plage d'Arcachon il y a 25 ans, sous un chapiteau balayé par le vent et la pluie. Anecdote assez peu intéressante si ce n'est le constat d'une évolution et d'une amélioration constante de cet événement d'année en année jusqu'à ce jour où nous fêtons les 30 ans du Congrès International A3P !

J'ai eu l'honneur de rejoindre le conseil d'administration de l'A3P fin 2017. Lors du premier conseil d'administration auquel j'ai participé, on m'a annoncé que j'allais être le modérateur d'un atelier au prochain congrès ... chouette ! Puis le comité de lecture de La Vague m'a envoyé un e-mail cet été pour me demander de rédiger le billet d'humeur du prochain numéro. J'ai alors été confrontée à une multitude de sentiments. Ma première réaction : "c'est sûr cette fois il y a une caméra cachée, un test de résistance, un bizutage...". Après le doute, l'étonnement que l'on fasse appel à moi pour les 30 ans : se sont-ils trompés, pourquoi moi ? Finalement je me suis sentie très honorée mais également rapidement stressée : là c'est l'angoisse de la page blanche, une page symbolique dont l'anniversaire n'arrangeait rien à mon affaire. Que vais-je bien pouvoir raconter ?

Mais avec une actualité tellement riche en cette rentrée "A3Pésquienne", ce ne fut finalement pas si compliqué.

En effet, notre prochain rendez-vous de Biarritz aura pour thèmes 2 sujets au cœur des préoccupations des industriels que nous sommes. Tout d'abord la révision de l'Annexe 1 des guidelines européennes GMP à destination des fabricants de produits médicaux stériles. Cette révision longtemps attendue et dont le draft a été publié en décembre 2017, voit son contenu augmenté de façon considérable, c'est un document complexe qui impacte significativement l'activité de contrôles et d'assurance Qualité dans un contexte réglementaire déjà nébuleux. Ajoutons à cela la nécessité pour ces mêmes acteurs de se conformer aux nouvelles réglementations concernant l'intégrité des données, nous pouvons présager que ces 3 journées (14-16 nov. 2018) seront bien remplies. Cet éditorial me permet ainsi de saluer les intervenants des séances plénières qui décortiqueront et partageront avec nous leurs points de vue d'experts ainsi que les participants des différentes séances de tables rondes, moments forts en échanges permettant d'approfondir certaines problématiques inhérentes aux différents secteurs.

Ce nouveau congrès me rappelle, outre les 25 précédents auxquels j'ai participé, mon arrivée au conseil d'administration qui pour moi me faisait l'effet d'une rentrée universitaire dans une promotion où l'on ne connaît pas ou peu ses nouveaux condisciples. "Ils se connaissent tous, comment vais-je être intégrée ?".

Mais je n'ai vu durant cette année que de la camaraderie, de la bienveillance, des échanges fructueux (sérieux ou moins sérieux !). Le thème de ce 30ième congrès avec la place de l'humain dans l'industrie pharmaceutique prend ici tout son sens. C'est donc avec un réel plaisir que je retrouve ce groupe qui travaille dur pour préparer ce moment clef de l'année. Ce sera pour vous l'occasion d'échanges entre professionnels, fournisseurs, partenaires sans oublier ces moments de convivialité qui font la richesse de cet événement.

Réglementaire

Par 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.

Développement - Development

Origine	Titre	Type	Date
FDA	ANDA Submissions — Amendments to Abbreviated New Drug Applications Under GDUFA <i>Description détaillée des modifications des ANDA lors des soumissions qui permettent leur classement en majeures ou mineures</i>	Final	3/07/2018
FDA	Chemistry, Manufacturing, and Control (CMC) Information for Human Gene Therapy Investigational New Drug Applications (INDs) - Guidance for Industry <i>Recommandations FDA actuelles sur les informations CMC (Chemistry, Manufacturing, and Control) à soumettre dans une demande d'IND (Investigational New Drug Application) pour des produits de thérapie génique humaine, pour assurer la sûreté, l'identité, la qualité, la pureté et le dosage (incluant l'activité) du produit en étude clinique</i>	Draft	20/07/2018
FDA	Quality Attribute Considerations for Chewable Tablets Guidance for Industry <i>Guide fournissant aux fabricants de comprimés à mâcher à usage humain l'opinion actuelle des évaluateurs FDA (Center for Drug Evaluation and Research's CDER) sur les Critical Quality Attributes (CQAs) qui devraient être évalués en développement de ce type de produit</i>	Final	20/08/2018
FDA	Postapproval Changes to Drug Substances – Guidance for Industry <i>Recommandations pour la gestion des changements post approbation des Drug Substances de synthèse (ne s'applique pas aux produits biologiques et biotechnologiques, aux peptides, oligonucléotides, radiopharmaceutiques)</i>	Draft	11/09/2018

Système Qualité – Quality system

Origine	Titre	Type	Date
EMA	EU GMP guide part I: Basic requirements for medicinal products: Chapter 1: Pharmaceutical quality system <i>Mise à jour du Q&A au chapitre 1 : Précision sur la fréquence des PQR</i>	Q&A	07/2018
FDA	Field Alert Report Submission: Questions and Answers Guidance for Industry <i>Recommandations FDA actuelles sur les informations à transmettre pour tout incident entraînant une erreur ou une application du médicament distribué ou pour tout incident concernant une contamination bactériologique ou tout changement ou détérioration chimique, physique ou autre, ou toute défaillance d'un ou de plusieurs lots distribués</i>	Draft	18/07/2018
FDA	Dissolution Testing and Acceptance Criteria for Immediate-Release Solid Oral Dosage Form Drug Products Containing High Solubility Drug Substances Guidance for Industry <i>Guide décrivant les tests de dissolution et les critères d'acceptation à mettre en oeuvre pour les produits sous forme solide à libération immédiate (Capsule, Comprimé)</i>	Final	8/08/2017

Analytique - Analytical

Origine	Titre	Type	Date
USP	Notice of Intent to Revise: General Chapter <797> Pharmaceutical Compounding—Sterile Compounding <i>Proposition de révision du chapitre général <797>, incluant notamment une simplification du niveau de risque microbien, un guide sur les conditions d'utilisation et de stockage et des précisions relatives au rappel en cas d'Out Of Specification des préparations stériles</i>	Draft	27/07/2018
FDA	Elemental Impurities in Drug Products - Guidance for Industry <i>Mise en forme de l'ICH Q3D sur les impuretés inorganiques dans le cadre des soumissions, pendant FDA du Guideline EMA Q3D (R1) on elemental impurities – Step 2b - EMA-CHMP/ICH-353369/2013 publié en mai 2018. Ce guide applique les recommandations de l'ICH Q3D à l'exception des produits soumis à la réglementation des chapitres généraux de l'USP <232> et <233></i>	Final	07/08/2018

Fabrication - Manufacturing

Origine	Titre	Type	Date
EMA	Guidance on Good Manufacturing Practice and Good Distribution Practice: Questions and Answers – Active Registration <i>Mise à jour du Q&A pour intégrer des précisions sur les requis attendus pour l'enregistrement des substances actives</i>	Q&A	07/2018
EMA	Outcome of public consultation on Questions and Answers on implementation of risk-based prevention of cross contamination in production and 'Guideline on setting health-based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities' (EMA/CHMP/CVMP/SWP/169430/2012) <i>Rapport de synthèse des commentaires reçus lors de la consultation publique sur le sujet</i>	Report	2/08/2018

Inspection

Origine	Titre	Type	Date
FDA	Manual of Policies and Procedures Understanding CDER's Risk-Based Site Selection Model - MAPP 5014.1s <i>Politique interne à la FDA sur le choix des priorités et la sélection des sites à inspecter</i>	Policy	7/09/2018

Sélection AKTEHOM des parutions majeures depuis Biarritz 2017 :
AKTEHOM selection of major releases since Biarritz 2017:



Origine	Titre	Type	Date
EU	Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products – EUDRALEX volume 4 <i>Publication du guide GMP spécifique aux ATMP, devenu le Part IV du volume 4 en application à partir du 22 mai 2018</i>	Final	22/11/2017
ANSM	Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance <i>Nouvelle édition des Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance qui se substitue à celle de 2005</i>	Final	2/02/2018
MHRA	GxP Data Integrity Guidance and Definitions - Revision 1 <i>Mise à jour de l'interprétation de la MHRA des attendus en regard de l'intégrité des données</i>	Final	9/03/2018
USP	General Chapter <1210> Statistical Tools for Procedure Validation-USP41-NF36 <i>Utilisation des approches statistiques dans la validation des méthodes analytiques</i>	Final	1/05/2018
FDA	Bioanalytical Method Validation - Guidance for Industry <i>Guide de validation des méthodes bioanalytiques utilisées en essais cliniques</i>	Final	21/05/2018
PIC/S	Aide-memoire on Cross-Contamination in Shared Facilities (PI043-1) <i>Assistance aux inspecteurs dans l'évaluation des risques de cross-contamination dans les locaux partagés. Applicable depuis le 1er juillet 2018</i>	Final	20/06/2018
EMA	Annex 2: Manufacture of Biological active substances and Medicinal Products for Human Use <i>Révision de l'annexe 2 suite à l'adoption en novembre du guide GMP spécifique aux ATMP</i>	Final	26/06/2018
EMA	Annex 17: Real Time Release Testing and Parametric Release <i>Révision de l'annexe 17 pour intégrer la notion de Real Time Release Testing (RTRT)</i>	Final	26/06/2018

Vos rendez-vous A3P en 2019

FÉVRIER

BIOPRODUCTION 5
Conférences / Sessions Partenaires / Expo // Suisse

AVRIL

CONGRÈS A3P MAROC 4&5
Conférences / Ateliers / Expo // Marrakech, Maroc

ANNEXE 1 11
Conférences / Expo // Lyon, France

CONGRÈS A3P ALGÉRIE 17&18
Conférences / Ateliers / Expo // Alger, Algérie

JUIN

COSMÉTIQUE 4
Conférences / Expo // Lyon, France

ENDOTOXINES 5&6
Conférences / Sessions Partenaires / Expo // Lyon, France

FORUM A3P en ITALIE 18
Conférences / Expo // Italie

SEPTEMBRE

ROUING 18
Conférences / Expo // Lyon, France

ICHQ12 19
Conférences // Lyon, France

FORUM A3P SUISSE 26
Conférences / Expo // Lausanne, Suisse

A3P en ITALIE 26
Conférences / Expo // Italie

NOVEMBRE

FORUM A3P en ESPAGNE
Conférences / Expo // Espagne

FORUM A3P BELGIQUE 14
Conférences / Expo // Belgique

MEDICAL DEVICE 26
Conférences / Expo // Lyon, France

MARS

14 **FORUM A3P en ITALIE**
Conférences / Expo // Italie

19&20 **TECHNOLOGIE BARRIÈRE**
Conférences / Sessions Partenaires / Expo // Pau, France

28 **FORUM A3P BELGIQUE**
Conférences / Expo // Belgique

MAI

14 **FORUM A3P SUISSE**
Conférences / Expo // Lausanne, Suisse

23 **MÉTROLOGIE**
Conférences / Expo // Lyon, France

FORUM A3P en ESPAGNE
Conférences / Expo // Espagne

JUILLET

4 **LYOPHILISATION**
Conférences / Sessions Partenaires / Expo // Lyon, France

OCTOBRE

12&13 **TROPHÉE A3P**
Biarritz, France

15,16&17 **CONGRÈS INTERNATIONAL A3P**
Conférences / Ateliers / Expo // Biarritz, France

Programmes & inscription
www.a3p.org

Actualités

Congrès International A3P

13, 14 & 15 novembre 2018 à Biarritz

Annexe 1
Réglementaire



Human Assets



Data Integrity

30
ans
congrès
international
Biarritz // France
13, 14 & 15 novembre 2018

30^e édition du Congrès International A3P de Biarritz
Annexe 1 / Réglementaire, Data Integrity et Human Assets
à l'honneur !

Pour son événement annuel qui se déroulera du **13 au 15 novembre 2018** à Biarritz, A3P a construit un programme autour de ces trois thèmes d'actualités. La place de l'Homme étant au centre des organisations et process de nos industries, plusieurs conférences aborderont cette thématique avec différentes approches.

Entre conférences plénières, ateliers et visites de la centaine de stands de l'exposition, les quelques 750 participants pourront partager leurs expériences et découvrir les innovations techniques et scientifiques. **"Favoriser les échanges techniques et scientifiques entre les fabricants de médicaments et leurs fournisseurs, avec l'ambition d'allier thèmes fondamentaux et thèmes d'actualité"** sont les objectifs du congrès annuel de l'Association du propre et du stérile.

Rendez-vous donc, dès le mardi 13 novembre à 8h30 pour la 1^{ère} conférence et retrouver l'ambiance studieuse mais conviviale de Biarritz !

Info & Inscription
www.a3p.org

16 Conférences



-  **L'humain, atout concurrentiel et levier de succès dans un monde en évolution**
Dominique BEN DHAOU, POINT NORTH
-  **Comment agir et prendre des décisions dans un environnement complexe en s'appuyant sur l'intelligence collective ? Cas de la production de vaccins**
Nicolas LEGRAND & Michel OULERICH, SANOFI PASTEUR
-  **Le facteur humain dans les processus aseptiques : un paramètre critique du procédé pas toujours identifié**
Antoine AKAR, GSK VACCINES
-  **Initiative Data Integrity : retour d'expérience d'un site industriel**
Céline CARAMEAUX, GUERBET
-  **Comment aborder le sujet "Data Integrity" sur un site de production ? Exemple de Lilly France**
Catherine COLIN, LILLY
-  **Comment préserver l'intégrité des données lors du retrait d'un système ?**
Marielle LE LOUARN, VIRBAC
-  **Intégrité des données : guide global de revue d'audit trail et backup/restore**
Jean-Sébastien DUFRASNE, BAXTER HEALTHCARE
-  **Intégrité des données : vos données sont-elles fiables ?**
Philippe NOQUERO, SHIRE & *Robert COLLIS*, MINITAB
-  **Interprétation et impact de la guideline ICH Q12 : product lifecycle management**
Stéphanie MONCHAUX, NOVARTIS
-  **EU GMP draft Annexe 1 : impact des changements sur le programme de contrôle de la contamination croisée**
Walid EL AZAB, STERIS
-  **Impact of EU GMP Annex 1 revision on a Vial Filling Isolator line installed during the GMP revision process**
James DRINKWATER, ZIEL & *Sébastien TRICHOT*, SANOFI PASTEUR
-  **WFI production, the impact of Annex 1 to produce WFI, and the impact to patient**
Anthony BEVILACQUA, METTLER TOLEDO
-  **Supprimer les procédures pour donner du sens au travail ?**
Olivier DEPARDIEU, SINFONY
-  **L'Homme au coeur de la performance et la sécurité du patient - Redonner du sens pour faire face aux évolutions du marché pharmaceutique**
Christelle PETROSSI & Christophe MEUNIER, AKTEHOM
-  **Facteurs sociaux, organisationnels et humains : le nucléaire peut-il éclairer l'industrie pharmaceutique ?**
Jean-François BOSSU, ASSYSTEM

Table ronde

-  **Révision de l'Annexe 1 des GMP EU : état d'avancement du processus de révision et points clés pour les industriels**
Animée par les membres du GIC A3P Annexe1

Info & Inscription
www.a3p.org

14 Ateliers

 **Atelier 1** Identify and resolve regulatory discrepancy and answer to inspection remarks based on case studies
Olivier CHANCEL, BOEHRINGER INGELHEIM ANIMAL HEALTH & *Walid EL AZAB*, STERIS

 **Atelier 2** Pharmaceutical water & pure steam system in light of recent regulatory news (2017 revision of European Pharmacopeia for BWFI and 2018 EMA GEUGMP revised Annex1)
Loris SERRAINO & *Paolo CURTO*, STILMAS GROUP

 **Atelier 3** Pharma 4.0 implementation of ICH Q8 / Q10
Hans HEESAKKERS, CIRCUITION & *Jean-François DULIERE*, ISPE

 **Atelier 4** Une journée d'immersion dans l'eau, l'environnement, le contrôle et la qualité et le réglementaire
Jérôme DONON & *François MOREL*, A3P

 **Atelier 5** Data integrity : du capteur/instrument au Cloud computing
Hugo BOUQUET, BIOMERIEUX & *Michaël AUBERT*, NETCELER

 **Atelier 6** Les eaux pharmaceutiques ; la maîtrise de la qualité et des coûts : apport du digital
Laurent MEURISSE, SANOFI & *Samah RINGA*, SUEZ

 **Atelier 7** Résidus biologiques, traces chimiques : comment faire coïncider les Bonnes Pratiques de Nettoyage avec les seuils de détection ?
Etienne MICHEL, GSK & *Robin BIGOT*, COPHACLEAN

 **Atelier 8** Gestion OOS et OOT au laboratoire de microbiologie et de physicochimie
Ingrid MOREAU, CEBIPHAR & *Philippe TAILLIEZ*, ACM PHARMA

 **Atelier 9** Validation du Nettoyage : application de la LD15 des GMP Européennes sur un site de fabrication de médicaments stériles
Isabelle SARFATI, LFB & *Pierre DEVAUX*, UPS CONSULTANTS

 **Atelier 10** Études de stabilité : appréhender les problématiques les plus fréquentes et optimiser les protocoles
Manuella MARTIN-JOUET, ETHYPHARM & *Emmanuel BILLA*, CEBIPHAR

 **Atelier 11** Notre inspection PAI réglementaire - Une réussite !
Josée BOUCHARD & *France MONTGRAIN*, PHARMA COMPLIANCE

 **Atelier 12** Loading and unloading of freeze dryers with minimum involvement of humans
Matthias POSLOVSKI, OPTIMA & *Dominique SIERAKOWSKI*, DS COMPLIANCE

 **Atelier 13** Place de la surveillance dans le processus de maîtrise de la qualité de l'air
Thierry BONNEVAY, SANOFI PASTEUR & *Philippe DUHEM*, INTERTEK

 **Atelier 14** Impact humain lors des opérations métrologiques, comment l'évaluer et le maîtriser ?
Geoffroy HIERNARD, LILLY & *Camille GONNET*, CT2M

Info & Inscription
www.a3p.org

A3P Women

Pour la deuxième année consécutive, A3P propose lors de son plus important événement le "Congrès International A3P" à Biarritz, un petit déjeuner interactif animé par A3P Women, pour aborder des sujets transverses qui nous concernent toutes et tous dans nos vies professionnelles.

Cette 2^{nde} édition aura pour thème "l'engagement humanitaire dans sa vie professionnelle"

Rendez-vous le mercredi 14 novembre à 7h30 au Casino municipal !



Exposition

ADS LAMINAIRE

ALBHADES

ALBIAN GROUP

AMSONIC HAMO

APSA LYS

ASEPTIC TECHNOLOGIES

ASSOCIATES OF CAPE COD

B.BRAUN MEDICAL

BATIMPRO CHARRIER

BECKMAN COULTER

BIION

BIO-STERIL

BIOMERIEUX

BIOQUELL

BOSCH PACKAGING

BURKERT FRANCE SAS

BWT FRANCE

CARBOGEN AMCIS

CARSO

CHARLES RIVER

CFMI

CONFARMA FRANCE

CONNECTORS AG

CONTEC

COPHACLEAN

DECON-O-LOGIC

DIVERSEY

DUPONT DE NEMOURS

ELIS

ELLAB FRANCE S.A.R.L

EMERSON

ENDRESS + HAUSER

ENTEGRIS

ERAS INGENIERIE

ERMAFLUX

ERTEC

EUROFINS

FESTO

GEA PROCESS ENG.

GETINGE FRANCE

GIVE & TECH

IGIENAIR

ILC DOVER

IMA FRANCE

INITIAL CLEANROOMS

INTERSCIENCE

INTERTEK FRANCE

IONISOS

IWT CLEANING EXCELLENCE

JBT HUB UP

JCE BIOTECHNOLOGY

KAYE

KIMO INSTRUMENTS

LABINDIA

LABORATOIRES ANIOS

LAPORTE EURO

LIFE SCIENCES

LIVES INTERNATIONAL

LONZA COLOGNE

LUCISBIO

MEDIPACK SYSTEMS

MERCK

MESA FRANCE

METTLER THORNTON

MINITAB

NNE

OPTIMA PHARMA

PALL BIOTECH

PAMAS

PARKER BIOSCIENCE

PFEIFFER VACUUM

PHARM ALLIANCE

PHARM'ADIS

PHARMADEC

PHARMTEC

PMS FRANCE BENELUX

PMT FRANCE

RAPID MICRO BIOSYSTEMS

RAUMEDIC

ROMMELAG

SALAMANDER U

SARTORIUS STEDIM

SCHOTT

SCHREINER MEDIPHARM

SCHÜLKE FRANCE

SGS LIFE SCIENCE

SIDJI

SKAN GROUP

SOLIDFOG

SPC GROUP

SPIE

STERIGENE

STERIS

SUEZ

SWAN

SYMBIOSE ENVIRONNEMENT

TECHNIPFMC

TELSTAR

TERANGA GROUPE

VEOLIA WATER STI

VWR INTERNATIONAL

WILCO AG

Info & Inscription
www.a3p.org



PRÉPARATION ET REMPLISSAGE DE



- Seringues pré-remplies
- Vials et ampoules verre
- Ampoules unidoses plastiques
- Bouteilles verre
- Poches souples et semi-rigides pour perfusion

DÉVELOPPEMENT ET FABRICATION DE



- Poches en EVA : mono et multi-compartimentées
- Seringues PP : pour administration injectable ou orale
- Kits pour reconstitution et administration médicamenteuse
- Dispositifs personnalisés pour reconstitution et administration médicamenteuse

INDUSTRIAL PARTNERSHIPS

DU MÉDICAMENT AU DISPOSITIF MÉDICAL
DU DÉVELOPPEMENT À LA PRODUCTION
DU CLINIQUE AU COMMERCIAL

Contactez nous pour plus d'informations :

oem_industrial.france@bbraun.com

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 bottelpack system is instrumental in protecting your valuable contents. Drop for drop. Get to know Rommelag – on our website or in person.

www.rommelag.com



ICHQ12

Opportunities & limits.

By Johanne PIRIOU- AKTEHOM
 johanne.piriou@aktehom.com

The ICH finally published in December 2017 the draft version of its guideline ICH Q12 "Technical and regulatory considerations for pharmaceutical product lifecycle management"⁽¹⁾. Highly discussed and awaited since the concept paper issued end 2014, this draft guideline provides a framework to facilitate the management of post-approval changes which impact the CMC part of the regulatory dossier. Its application is expected to promote innovation and continual improvement in the biopharmaceutical sector and ultimately, will benefit patients, industry, and regulatory authorities.



First ICH guideline specifically dedicated to commercial phase of the product lifecycle, the purpose of Q12 guideline is to extend the application of pre-existing guidelines (Q8 to Q11) concepts, to the commercial manufacturing steps. In the previous guidelines, the ICH was mainly focused on the early stages of the lifecycle (development / registration / launch) promoting the Science- and Risk-based approach, i.e. product knowledge and process understanding based on a scientific approach integrating quality risk management (ICH Q9). Admitted by the ICH itself in the introduction section of the text, "experience with implementation of recent ICH guidelines has revealed technical and regulatory gaps that limit the full realisation of more flexible regulatory approaches to post-approval CMC changes as described in ICH Q8 (R2) and Q10 Annex I". The biopharmaceutical industry is now expecting ICH Q12 application to facilitate this long-awaited operational and regulatory flexibility, meaning a return of investment for these approaches.

To answer to industrial and regulatory needs, ICH Q12 will allow the management of post-approval CMC changes in a more predictable and efficient manner, using increased product and process knowledge to reduce the number of regulatory submissions. Thanks to the effective implementation of the tools and enablers described in this guideline, the industry should be able to limit CMC changes effort thanks to the firm's Pharmaceutical Quality System (PQS), avoiding an exhausting regulatory approval prior to implementation.

To achieve these goals, Q12 introduces four new tools:

- Categorisation of Post-Approval CMC Changes, consisting in a risk-based categorisation, guiding the choice of regulatory process type to be used,

....→



- Established Conditions that characterise the CMC "binding information" defined in CTD, as approved elements necessary to assure product quality,
- Post-Approval Change Management Protocol (PACMP) proposing to the authorities the specific conditions, methods, acceptance criteria that need to be met to support a CMC change and the type of regulatory submission,
- Product Lifecycle Management (PLCM) document built as a central repository for the Established Conditions and the post approval changes management.

An effective PQS and Change Management process are necessary to enable the application of these tools. In the published Q12 draft, two appendices are provided to consolidate the concepts. The first appendix indicates the CTD sections that may contain the Established Conditions and the second one defines the principles guiding the Change Management process, precisising how to use the *Knowledge Management* (KM) linked to the *Risk Management* (QRM). The main document is supported by three annexes, presented in an independent document, to illustrate the concepts through examples using the main tools described in the core document.

More specifically, Established Conditions (ECs), defined by Q12, are globally aligned with the concepts introduced by the FDA in 2015⁽³⁾. In both guidelines, ECs are defined as necessary elements (Product/ Process/ Materials/ Analytics elements) that must be fulfilled to assure product quality. The ECs are part of the Control Strategy, and finally represent the knowledge space established during Pharmaceutical Development. In the same manner as the Critical Process Parameters (CPP) need to be justified, the appropriate justification should be provided to support the identification of ECs and those aspects that are not ECs. A helpful decision tree is available in the guideline for identification of ECs and associated reporting categories for manufacturing Process Parameters. This decision tree may raise some comments before endorsement in the final guideline.

ICH Q12 is the first ICH document integrating the KPP concept (Key Process Parameters) that were up-to-date neither required nor clearly defined by EMA and FDA, even though some industries like biotechnological industry had already adopted the concept in

accordance with the authorities. The precise definition of "Key", the decision tree to identify the ECs, as well as the terms "Explicit ECs" and "Implicit ECs" introduced in this guideline, will require some clarification to allow its appropriation by the firms and the operational teams involved in the Change Management process. No doubt that ICH Implementation Working Groups (IWG) or Q&A publications will be awaited soon by the industry after the consultation phase to support the implementation of these concepts.

The Post Approval Change Management Protocol, designated by WHO as "*Comparability Protocol*"⁽²⁾, is an essential tool described in Q12. It defines the requirements and the studies needed for post-approval change implementation. This protocol should be submitted to the Health Authorities for approval. Thus, it establishes an agreement between the Marketing Authorisation Holder (MAH) and the Regulatory Authorities.

The Product Lifecycle Management Document appears as a new tool for Quality, comprising five main parts: a summary of Control Strategy, the list of Established Conditions, a reporting category for changes to approved ECs, a prospective overview of the PACMP as submitted and CMC post approval commitments (e.g. monitoring, ECs modifications). This document will become the central reference providing the lifecycle dimension to the control strategy.

Finally, highly valuable for the harmonisation of the three regions practices in the management of post-approval changes, the Q12 extends the quality vision of ICH to the commercial manufacturing. Implementation and consistency considerations will surely require experience sharing for the concrete translation of the concepts. The approach laid down by Q12 enables opportunities to translate the concept of "regulatory flexibility" to promote innovation and continual improvement. However, industry must complete and adapt their PQS to allow the effective implementation of lifecycle management, as the targeted flexibility is subordinated to a robust management of the product knowledge and the process understanding.

References

- [1] ICH Q12 – Technical and regulatory considerations for pharmaceutical product lifecycle management – Step 2 – November 2017.
 [2] WHO/OMS – Guidelines on procedures and data requirements for changes to approved biotherapeutic products – WHO/PAC for BTPs_DRAFT/2016.
 [3] FDA – GFI – Established Conditions: Reportable CMC Changes for Approved Drug and Biologic Products – Draft 2015.



ICH Q12

À VOS AGENDAS!

Venez participer à l'événement A3P ICHQ12!
19 septembre 2019, Lyon // France

L'ICH Q12 « *Technical and Regulatory Considerations for Pharmaceutical Product Lifecycle Management* » a pour objectif principal d'établir un cadre pour la gestion des changements post-approbation qui impactent la partie qualité (CMC - Chemistry, Manufacturing, and Control) du dossier CTD (Common Technical Document). Sa finalité est de faciliter la gestion des changements en rendant leur processus de gestion plus prévisible et efficace, permettre aux industriels de gérer une grande partie de leurs changements au travers du système qualité pharmaceutique et de minimiser les variations réglementaires.

Dans un contexte de transparence entre l'industrie et les autorités de réglementation, ce guide devrait faciliter l'innovation et stimuler l'amélioration continue. Il est en consultation publique pour commentaires jusqu'en décembre 2018. A l'issue, il devrait rapidement passer en step 4 (acceptation par les régions), puis déclencher le processus de Q&A par les Implementation Working Group (IWG).

Dans ce cadre, un groupe de revue d'une quinzaine de personnes concernées par la thématique Product Lifecycle Management, conduit par Anne RIGOULOT (A3P) et Johanne PIRIOU (Aktehom) a été constitué afin de soumettre au nom d'A3P des commentaires aux autorités.



Bénéficiez de l'expertise du leader en isolateur pour l'industrie pharmaceutique

Découvrez nos solutions sur www.skan.ch



Ensemble toujours une longueur d'avance



OUR TEST, YOUR CURE...

ENSURING A HEALTHY WORLD

ACC combines robust reagents, analysis and technical service expertise, to provide you with diverse solutions for endotoxin and glucan testing.



Associates of Cape Cod Int'l., Inc.

Your Endotoxin & Glucan Experts

www.acciuk.co.uk • (+44) 151.547.7444

Understanding the mechanisms of liquid leakage & microbial penetration to build integrity control strategy in Single-Use.

By Katell MIGNOT & Carole LANGLOIS & Jean-Marc CAPPJA - SARTORIUS STEDIM BIOTECH
katell.mignot@sartorius-stedim.com

This article describes a scientific approach for establishing a relationship between the mechanisms of liquid leakage and microbial penetration. This work serves as the basis for the development of appropriate methods and specifications for the implementation of reliable physical tests to control the integrity of Single-Use Systems. With the increasing adoption of Single-Use systems in the most critical stages of biopharmaceutical processes, any lack of integrity can significantly affect the safety of the drug product and its availability (thus the safety of the patient), but also costs (loss of product, disrupted production cycle). Regulatory agencies and industry are therefore becoming increasingly vigilant in enhancing the assurance of integrity of Single-Use Systems. As for the critical issue of extractables and leachables, the assurance of integrity must be based on a risk analysis, on the control of the manufacturing processes and the implementation of adequate controls, at the supplier but also at the point of use.

1. Introduction

For 20 years, Single-Use technologies have become widespread in the biopharmaceutical industry, initially for buffer or media storage applications. Because of their recognized advantages and many technological advances (bioreactors, mixers, probes, needles, etc.), they are now more and more considered for critical steps such as the formulation, storage, transport of bulk drug product. Assurance of integrity has logically become a major concern. Current regulations, however, focus on primary packaging (vials, syringes) or secondary packaging (capsules, caps), without taking into account single-use assemblies used in bio-production. It should be noted that initiatives are currently underway (revision of PDATR 27⁽¹⁾, documents ASTM^(2,3), BPSA⁽⁴⁾) to propose good practices concerning the integrity of single-use systems.

In the absence of a regulatory framework

or guideline specifically applicable to Single-Use Systems used in bio-production, a risk management approach⁽⁵⁾ remains recommended. In addition, scientific understanding of the critical size of the defect with a risk of liquid leakage and / or microbial penetration is a prerequisite for any integrity control strategy. It is then necessary to carry out in-depth studies in order to correlate the test methods (and their detection limit) with the Maximum Allowable Leakage Limit (MALL) that poses no risks for the product safety.

2. Definition and regulatory framework

The concept of Container Closure Integrity covers the ability of a closed container to maintain the sterility and quality of the drug product contained throughout its life cycle. This concept covers both physical integrity (no leakage of the contents) and microbial (no



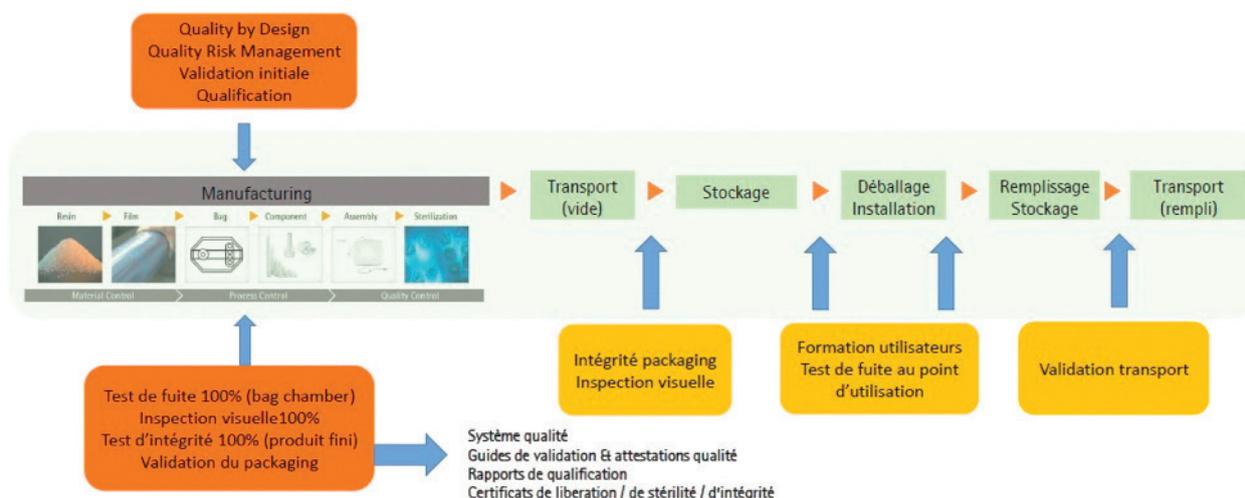


Figure 1. Life cycle of a single-use system

microbial penetration). It is well known for primary packaging but has so far been little discussed regarding single-use assemblies used in bio-production.

Below are some reference documents:

- EU Annex 1 - Manufacture of Sterile Medicinal Products⁽⁶⁾
- 21CFR 211.94 - Drug Product Containers & Closures⁽⁷⁾
- FDA Guidance for Industry⁽⁸⁾

The USP <1207>⁽⁹⁾ was revised in 2016. This is an informative chapter (good practice) and not a guideline. It applies mainly to primary packaging but its principles can also cover bulk containers used in storage, preparation and manufacture. Test methods are described and a deterministic approach is preferred. This document introduces the concept of Maximum Allowable Leakage Limit (MALL), which corresponds to the maximum permissible leakage size that does not pose any risk for the contained product. Thus, an integrated container shall not have any defects greater than the defined MALL.

It is therefore essential to precisely characterize this greatest tolerable leak size to minimize the risk of occurrence and to detect the possible presence reliably. For this, it is necessary to identify the critical steps and understand the factors of influence.

3. Failure Mode Analysis (AMDEC / FMEA)

As part of the risk analysis, the identification and understanding of failure modes that may lead to a loss of integrity of a Single-Use System is a prerequisite for implementing a reliable control strategy. This analysis must be conducted by both the supplier and the user of Single-Use Systems.

The understanding and control of raw materials and components as well as all stages of the manufacturing process (according to Quality by Design rules) leading to the release of a finished product are the responsibility of the supplier. Validation and / or qualification of assemblies, packaging, sterilization and transport must have been performed as well.

This systematic approach, accompanied by strict controls in production and at the end of production, must guarantee the perfect conformity of the finished product with the established specifications (in particular the robustness and the barrier properties).

At the end user side, Single-Use Systems will be received, stored, unpacked and manipulated which may introduce new risks of failure. Visual inspection (upon receipt and before use) as well as good user training in handling are required. The implementation of additional tests, such as point-of-use leak testing, may be required depending on

the criticality of the application.

Figure 1 describes the life-cycle complexity of a Single-Use System and the validation, qualification, and control steps to ensure integrity.

4. Identification of the Maximum Allowable Leakage Limits

Existing studies (Kirsch, Morton, Keller, Gibney^(10,11,12,13)), carried out on mainly on rigid containers (flasks, microtubes, capillaries), served as a basis for the characterization of liquid leakage and microbial penetration mechanisms in Single-Use Systems. The aim was to verify to what the extent of these models applied to containers by their nature flexible and whether a correlation could be established between the two phenomena.

Three main findings are interesting to list from published studies:

- Bacterial penetration cannot occur in the absence of liquid passage, but a liquid leak does not systematically lead to microbial penetration.
- The impact of the pressure
- The impact of the physical properties of the fluid (surface tension, viscosity and temperature)

The compilation of these studies confirms the existence of a relationship between liquid leakage and microbial contamination, the MALL being between 2 and 10µm.

The application of the Keller and Gibney model and the tests performed on Single-Use assemblies under real conditions of use have demonstrated the consistency of these data. The MALL (the one that does not present a risk for the safety of the contents) could be defined by taking into account the factors impacting, in particular the pressure. According to the results of the studies conducted by Sartorius Stedim Biotech, a defect size of 2µm corresponds to the MALL for Single-Use Systems used in the most unfavorable situations (case of transport with acceleration impact). Under less stringent conditions (storage), the MALL would be of the order of 10 µm.

5. Test Methods

Penetration tests (dye-ingress and microbial ingress) have been used by industry for decades to verify the integrity of primary packaging. These probabilistic methods can be applied to single-use systems in validation or investigation stages. However, they are not suitable for the systematic checks that may be necessary in production (at the supplier) or at the point of use (at the end user).

Two deterministic analytical methods applicable to Single-Use assemblies are described in USP <1207>: the pressure drop test and the helium tracer gas test (see their theoretical sensitivity for

→

Detection Index	Defect Size	Gas Tracer Test	Pressure Decay Test
Classe 1	< 0,1 µm	✓	
Classe 2	0,1 à 1 µm	✓	
Classe 3	2 à 5 µm	✓	✓
Classe 4	6 à 10 µm	✓	✓
Classe 5	11 à 50 µm		✓
Classe 6	> 50 µm		✓

Table 1. Detection index applicable to glass vials (USP<1207.1> and USP<1207.2>)

rigid containers in Table 1). These tests make it possible to control the physical integrity with rather wide detection ranges. A direct or indirect correlation to a bacterial challenge test then makes it possible to demonstrate the microbial integrity.

- A leak test will most often be performed using the pressure drop method (ASTM F2095 Pressure Decay⁽¹⁴⁾). This involves putting a closed container under pressure and, after a stabilization phase, detecting any change in pressure. A pressure drop will indicate the presence of a leak on the container. The accuracy of this type of test is dependent on the pressure exerted, the volume of the tested container and the test time, it is also sensitive to temperature variations. The limit of detection for Single-Use systems may vary from 10µm (for the most sensitive equipment) to 600µm depending on these parameters. This makes it possible to detect macro-defects first and foremost (but not only). This test can be implemented in production, at the supplier as at the point of use, at the end user (POU-LT = Point of Use Leak Test).

- An integrity test will detect micro-defects, which can lead to bacterial penetration. A consensus method is the helium test (ASTM F2391-05⁽¹⁵⁾). Helium is introduced into the test container, which has been previously placed in a vacuum chamber. Any trace of helium inside the enclosure will be detected and quantified by a mass spectrometer. The amount of helium detected can then be correlated to the size of the defect which generated the tracer gas leak. This very sensitive test makes it possible to reach a detection of a 2µm defect and can be correlated with a bacterial challenge. However, it requires complex equipment and will therefore generally be performed at the supplier of single-use systems (SIT = Supplier Integrity Test).

Conclusion

A consistent and reliable integrity control strategy must be based on an initial risk analysis, prior to the implementation of Quality by Design, to ensure the intrinsic (and consistent) robustness of Single-Use Systems and the control of all stages of the manufacturing process. In-depth knowledge of the factors that may impact their integrity under real conditions of use and the understanding of the mechanisms of liquid leakage and microbial penetration are essential in order to be able to define, on a scientific basis, the appropriate detection thresholds with regard to the risks of loss of integrity associated. Appropriate and validated physical test methods and protocols can then be implemented (at the supplier and at the end-user) to cover the different types of potential failures, in support of visual inspection and best practices.

The greatest tolerable leakage size to ensure the integrity of the Single-Use System will depend on the process step in which it will be used and the constraints it will have to bear (pressure, shocks, contact time, etc.).

Here again, a risk analysis will have to be conducted to determine the type of test to be implemented and the target detection threshold. It may be necessary to implement the most sensitive test method (Helium 2 µm) in the case of critical applications, such as the transport of sterile medicinal bulk.

References

- (1) International Conference of Harmonization (ICH), Guidance Q9 Quality Risk Management, 2005.
- (2) Parenteral and Drug Association, Technical Report n° 27 "Pharmaceutical Package Integrity", 1998.
- (3) ASTM WK43741, "Standard Practice for Testing Integrity of Single-Use Systems at Vendors Manufacturing Facilities"
- (4) ASTM WK47355, "Standard Practice for Controlling Integrity of Single-Use Systems during Biopharmaceutical manufacturing process at End-user factory"
- (5) Bio-Process Systems Alliance, "Design, Control, and Monitoring of Single-Use Systems for Integrity Assurance", 2017
- (6) Annex 1, 2010. "Manufacture of Sterile Medicinal Products" EudraLex, The Rules Governing, Medicinal Products in the European Union. Volume 4.
- (7) Code of Federal Regulations 21CFR211.94
- (8) FDA Guidance for Industry: Container and Closure Integrity Testing in lieu of Sterility Testing as a Component of the Stability Protocol for Sterile Products, Feb 2008.
- (9) USP <1207> Sterile Product Packaging-Integrity Evaluation USP

<1207.1> Package Integrity and Test Method Selection USP

<1207.1> Package Integrity Leak Test Technologies USP

<1207.3> Package Seal Quality Test Methods

(10) D. K. Morton, N. G. Lordi, L. H. Troutman, and T. J. Ambrosio, "Quantitative and mechanistic measurements of container/closure integrity. Bubble, liquid, and microbial leakage tests," Journal of Parenteral Science and Technology, 1989.

(11) L. E. Kirsch, L. Nguyen, and C. S. Moeckly, "Pharmaceutical container closure integrity 1: Mass spectrometry-based helium leak rate detection for rubber-stoppered glass vials," PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology, 1997

(12) Matthew J. Gibney, Predicting Package Defects : Quantification Of Critical Leak Size, 2000

(13) Scott W. Keller, Determination Of The Leak Size Critical To Package Sterility Maintenance, 1998

(14) ASTM F2095: Standard Leak Test for Pressure Decay Leak Test for Nonporous Flexible Packages with and without Restraining Plates.

(15) ASTM F2391-05: Standard Test Method for measuring Package and Seal Integrity using Helium as the Tracer Gas.

TRAITEMENT DES EAUX PHARMACEUTIQUES

Systemes, solutions et services en *Critical Utilities*

- » Techniques échangeuses d'ions
- » Osmose inverse
- » Électrodéionisation
- » Ultrafiltration
- » Distillation
- » Génération de vapeur propre
- » Désinfection thermique, chimique et ozone in situ

DES PROCESS TECHNIQUES DE POINTE



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

congrès
international

Biarritz - France

13/14/15 Novembre 2018

Retrouvez-nous
sur le **stand 91**

Comparison of WFI production by membrane based method & distillation based method, according to the Revised EP Monograph for WFI Production.

By Shlomo SACKSTEIN - BIOPUREMAX
shlomo@biopuremax.com

In Europe, up to 2017, Water for Injection (WFI) systems had to be based on thermal distillation. WFI production with thermal process was always used as this was the unequivocal European Pharmacopoeia (EP) requirement. Even though the United States Pharmacopoeia (USP) has permitted membrane based WFI production for decades, most of the pharma production was based on thermal processes as few companies produce only for the US market⁽¹⁾. After the latest update of the EP, coming into effect 2017, that includes membrane production of WFI, there is no further regulatory impediment to widespread production of WFI without thermal distillation in US and Europe.



Why has it taken so long for the EP to harmonize with the USP on this subject?

In 2002 the EMEA stated that membranes were not an option for WFI production. This was due to the potential risks associated with the membrane production method, mainly biological fouling of the membrane^(2,3,4). In 2008, the EMEA published a reflection paper on WFI prepared by reverse osmosis (RO)⁽⁵⁾. This publication stated that the major problem for production of WFI with RO is the microbiological aspect, and the "net effect is that the RO membrane will become, in practice, a bacterial fermenter". As these concerns were completely met by the thermal process of boiling, evaporation and condensation, thermal distillation was thought to be the only method to reliably produce WFI. It would seem that hard data was missing.

The pivotal change in thinking took place after a large US survey of pharmaceutical water system users, the results were published in 2011⁽¹⁾. The survey questions were sent to users of water systems that make WFI quality water. The extensive survey, performed by Dr. Anthony Bevilacqua and Dr. Teri C. Soli, was a turning point in the field. The survey asked a number of questions regarding the different performance statistics of the system, including: what are the typical microbial levels and endotoxin levels.

In answer to the typical microbial count question, over 90% of the responses claimed that they were achieving WFI levels of below 10 cfu/100ml. This is especially interesting as less than 15% of the systems were characterized as WFI grade.

→

In November 2011, a mandate was given the Ph. Eur. Water Working Party to review the production section of the Water for Injections monograph (0169) to consider the inclusion of currently available technologies and evaluate whether additional online monitoring is needed⁽⁶⁾. This mandate resulted in organization of an EDQM expert workshop on "Water for Injections - Potential Use of Membrane Systems for the Production" organized in March 2011. The final decision for allowing WFI production by non-distillation technologies was published in a press release on March 2016⁽⁷⁾. The press release stated that: "Any non-distillation technology for producing WFI should be equivalent in quality to that produced by distillation, where equivalence in quality does not simply **mean compliance with a specification** but also takes into account **the robustness of the production method**" (underline by the author).

The robustness of water production with RO membranes is high, as the cut off size of an RO membrane is far below the size of a bacterium. In practice, bacteria will pass from the concentrate to the permeate side. The downstream contamination to the RO is rationalized by an imperfection in the membrane or less than perfect sealing gaskets between feed and product⁽⁸⁾. Even during proper operation, biofilm can be form on the product side of a RO membrane and will result in biological growth in the permeate. For Purified Water (PW) this low number of Colony Forming Units (CFU) will not usually cause Out of Specification (OOS) results. As WFI has a much lower limit on the CFU levels, this biofilm usually will push the results OOS. The EP states "Correct operation monitoring and maintenance of the system are essential"⁽⁹⁾. In view of the above, this statement is clear. To minimize product contamination, it is crucial to keep the microbial levels of the RO feed water to a minimum as high levels of incoming bacteria will result in high levels of biofilm downstream. The engineering challenge is to achieve the minimum levels of bacteria but also to minimize maintenance and down time.

A different method of pretreating RO feed water can meet this ideal.

The system will reduce incoming bacterial levels without need for chemical or thermal sanitizations. There is no media for softening or carbon filter for chlorine removal. In addition to removing the areas of possible contamination build up, the pretreatment actively reduces any bacterial levels incoming from the city water.

1. Background

WFI Specification

The specifications of PW EP and WFI EP both overlap and differ. Typically, the chemical parameters of both PW and WFI are easily achieved. In contrast, the microbial targets of both the PW and WFI are more challenging. The inlet water to pharmaceutical PW/WFI systems must meet potable water standards⁽¹⁰⁾. The bacterial specification for the potable water is defined by the relevant organizations from the EU, US, Japan or the WHO. The bacterial value is typically defined as less than 500 CFU/ml. The bacterial levels, after every component in the system, are not officially defined, but it is safe to assume that the level should be equal or less than the incoming water to the system. The EP PW microbial specification calls for less than 100 CFU/ml which can be achieved reliably with single pass RO as long as the RO feed water

bacteria level is controlled. The EP WFI microbial specification calls for less than 10 CFU/100ml which the EP has stated that is not reliably achieved with *single* pass RO even if the RO feed water bacteria level is controlled.

This is the reason that the EP has specified the *production equipment* needed to generate WFI and not just the final product specification. The EP has specified a minimum of two membrane barriers for WFI production. Either double pass RO or a single pass RO with additional Ultra Filtration (UF).

Meeting Specifications

Data on double pass RO will be presented showing bacterial levels after the first and second passes. The bacterial levels through the pretreatment stages and the production RO stages have to decrease in order to achieve the low levels of bacteria need to meet the WFI specification reliably. Even if the WFI quality is being achieved by the final production process, increasing levels of bacteria as the water advances through the system demonstrates possible future loss of control and OOS occurrences⁽¹¹⁾. Areas of concern in pretreatment systems are softener resin and carbon filters. Bacteria can clump around resin beads causing channeling and bypassing the flow around the contaminated area. The slow flow areas, outside the channels, will enlarge the bacterial mats even more and will cause a vicious circle of accelerated biofilm bloom. Carbon filters are even more susceptible than softener resin to rapid biofilm formation as the carbon is also a source of nutrition and not just an area of slow flow with a high surface area. When the feed water has high average CFU levels, intensive routine maintenance is needed to control the contamination in the pretreatment. Possible microbial control plans can include regeneration with biocides or full sanitization with hot water. The risk of contamination is also heightened with high feed water temperatures.

Microbial control in softener based systems is limited in efficacy as it depends on the incoming bacterial levels which fluctuate per season. The issue is prime as it has the potential for sanitization down time which can cause production shutdown

2. Media free pretreatment

Electrolytic Scale Reduction (ESR), Hydro Optic Dechlorination (HOD), Hot Water Sanitizable (HWS) RO-RO-Electro Deionization (EDI)

ESR

The ESR is a Stainless Steel (SS) pipe/reactor that dissociates some of the water molecules into OH⁻ and H⁺ ions⁽¹²⁾. A central anode passes an electrical current through the water to the cathode. Some of the water molecules disassociate to H⁺ and OH⁻ ions. The inside of the reactor cylinder, the cathode, will have a high pH as a result of the high concentration of OH⁻ ions.

As pH is a key factor in hardness precipitation⁽¹³⁾, scale will form on the inside surfaces of the reactor and is effectively removed from the flow. This reduction of scale in the RO feed water will retard ion precipitation in the RO concentrate. The anode will have a high concentration of H⁺ ions around it, lowering the pH. This low pH will activate the background feed water chlorides keeping a low level of free chlorine

....→

in the system. As long as the ESR is in operation, residual levels of free chlorine will be generated and circulated, acting as a constant disinfectant and actively reducing bacteria from the inlet water levels.

The chemical reactions are described by the following equations:



The Cl_2 will react with the OH^- and form HOCl .

HOD

High intensity UV radiation is an effective process for removing free chlorine^(14,15). The reaction breaks up the free chlorine in its hypochlorous acid form into components that are harmless to the downstream RO and EDI.

The chemical reaction is described by the following equation:



Modern medium pressure UV units can easily generate dosage levels of 1,500,000-1,800,000 $\mu\text{J}/\text{cm}^2$. This dose will break up 1 ppm of free chlorine at the unit inlet, to below online detection levels at the unit outlet. Specification for UV disinfection units are in the range of 30,000 $\mu\text{J}/\text{cm}^2$ - 60,000 $\mu\text{J}/\text{cm}^2$. In view of the above, the UV dechlorination dose has a disinfection overkill of 30-50 which makes it very effective in disinfection in addition to the desired dechlorination. Like the ESR, the HOD has a constant disinfection effect and actively reduces bacteria from the inlet water levels. Both the ESR and HOD have the bacteria reduction effect without need of down time and without need of sanitization. This is known as Continuous Bacterial Reduction (CBR) which is system based inherent destruction of bacteria via continuous

routine operation without down time.

HWS RO-EDI

RO and EDI have become the standard for pharma water production processes. HWS RO and HWS EDI have been implemented for critical microbial control⁽¹⁶⁾. The standard implementation of HWS RO and EDI is common but usually these systems are sanitized in isolation to the pretreatment. It is not common to heat sanitize softeners and carbon filters with the RO as this can cause particulates, fines and endotoxin to slough off the media and to clog the delicate membranes. The usual practice is not to sanitize the pretreatment or to sanitize offline without combining the RO and EDI in the process.

ESR-HOD-RO-EDI

The combination of the above water treatment units can be combined into a full, integrated, water production system. The pretreatment ESR and HOD will retard scale precipitation in the RO. The HOD will destroy any free chlorine carry over from the municipal supply and will also breakup the free chlorine added by the ESR scale precipitation process. Depending on the configuration the system can reliably produce PW or WFI. If a single pass RO is installed, the product will meet all the PW specifications, if a double pass RO configuration is selected, the product will meet all the WFI specifications. A third option is possible, a single pass RO with a downstream UF that will also meet WFI specifications. From experience, even the single pass RO and EDI configuration meet WFI specifications⁽¹⁷⁾ but would not be recognized by the EP as a viable production method as it utilizes only one membrane barrier. The selection of the configuration, RO-EDI-UF or RO-RO-EDI, is to be performed after consideration of the feed water ionic concentrations. A typical system flow diagram for PW production with an ESR-HOD-RO-EDI combination can be seen in *Figure 1*. A typical system flow diagram for WFI production with an ESR-HOD-RO-RO-EDI combination can be seen in *Figure 2*.

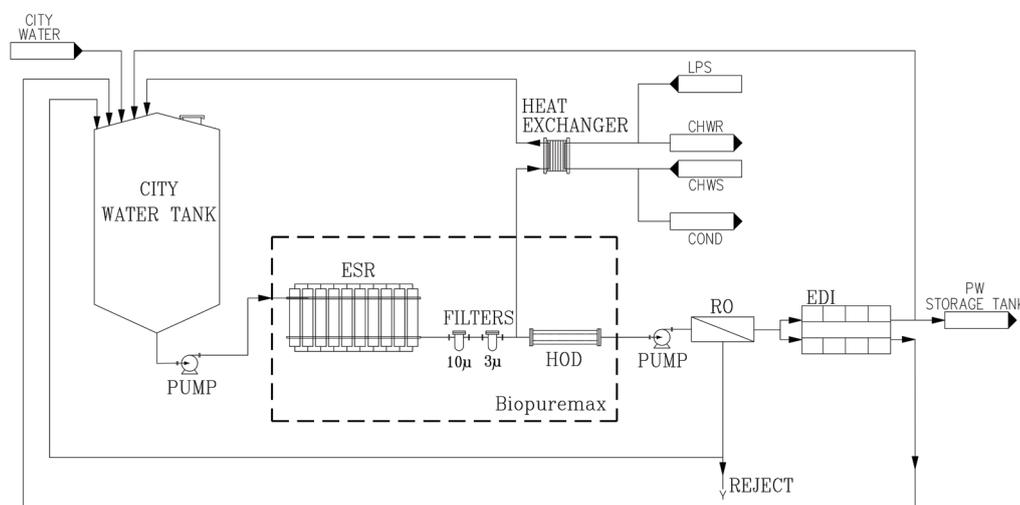


Figure 1 : PW Production with ESR-HOD-RO-EDI

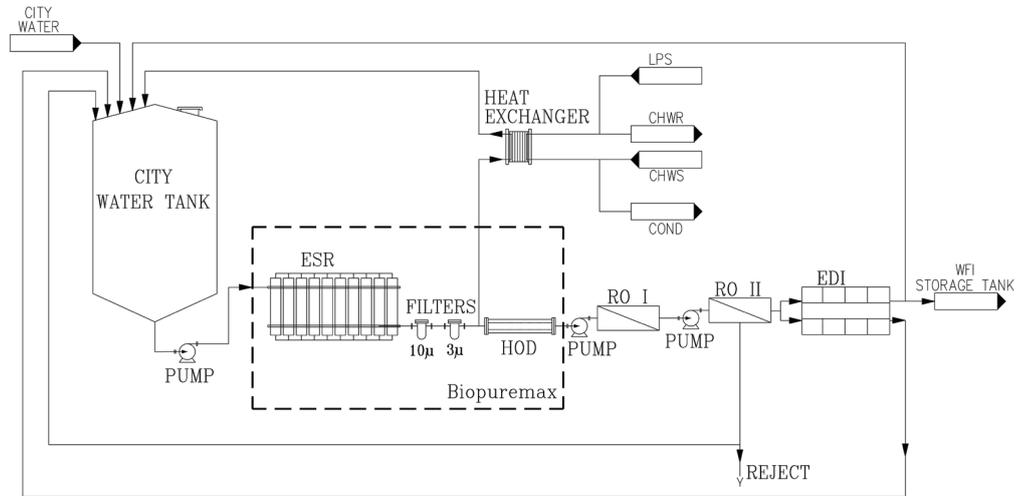


Figure 2 : WFI Production with ESR-HOD-RO-EDI

The system is completely Stainless Steel (SS) based and is completely hot water sanitizable (HWS). The hot water sanitization cycle is needed for startup or after opening the system for maintenance. Chemicals can be used but the hot water is simple and effective. The water can be heated to over 90°C in the city water tank and due to heat loss will wash through the RO-EDI at below 85°C. In this way all the system will be sanitized, from the city water tank, and up to and including the PW/WFI fill valve on the storage tank. Chemical washes typically need manual intervention for initiation and for post validation that the chemical agent has been rinsed out of the system. The big advantage of the hot water sanitization is that it can be performed automatically during minimum demand periods. Another advantage of the HWS is that it is much more effective than chemical disinfectants⁽⁶⁾.

Case study:

An ESR-HOD-RO-RO-EDI system has been operating for 2 years producing PW. This PW feed a storage and distribution system that services the production. We will refer to this system as "RO based system". The PW loop also feeds a Multi Effect (ME) thermal distillation unit for production of WFI. We will refer to this system as "ME based system". Table 1 summarizes results for the two systems .

Description	Total Micro CFU/100ml Average	Endotoxin EU/ml	Nitrates ppm
Product RO Based System	<1 (754 Samples)	Not Tested	<0.2 (16 Samples)
Product ME Based System	<0.01 (110 Samples)	<0.05 (84 Samples)	<0.2 (23 Samples)
WFI Criteria	<10cfu/100ml	<0.25	<0.2

Table 1: Site Data

As can be seen from table 1, the results for both systems meet the WFI criteria for total micro, endotoxin and nitrates. The Endotoxin was not tested for the RO based system as the system was defined as PW and not WFI. The Endotoxin is not considered to be a problem especially for a double pass RO system⁽¹⁷⁾. The PW system gave higher microbial results as the system is cold as opposed to the WFI that is hot. In addition, more samples were gathered from the PW system and this explains the higher levels of bacteria. Over the full sampling period, both systems constantly met the conductivity (<1.3 µS/cm@25°C) and TOC criteria (both always below 50 ppb) that were measured online.

Production Cost

The cost of production of WFI with thermal process in a ME still varies per site, per cost of energy, per production flow rate and number of distillation columns. The WFI costs can vary from a bare minimum of 12 €/m³⁽¹⁸⁾ to a maximum of 40 €/m³ as calculated by the author. This WFI production price is added on the base price of the RO based system for production of the WFI feed water. The base costs for the RO production of the WFI feed water range from 6 Euro/m³ to 10 Euro/m³. All of these costs are very site specific and change per local fresh water costs, per cost of energy, per the system utilized to generate the WFI and WFI feed water. The typical price for PW production can be estimated at 8 Euro/m³ and the typical price for WFI production can be estimated at 30 Euro/m³.

....→

3. Summary

After many years of deliberation, the EP has changed its standards for WFI production to include membrane based systems. The main reason for the delay in approving membrane based systems was the difficulty of controlling bacteria in media based systems, softeners and carbon filters. The unchecked growth of the bioburden is liable to lodge in the RO concentrate compartment and to grow through to the permeate. A new system of pretreatment was presented, with ESR and HOD, which is media free and without chemicals. The ESR-HOD combination uniquely controls bacteria by constantly and actively disinfecting the water with chlorine and high doses of UV radiation giving Constant Bacterial Reduction (CBR) without needing down time for sanitization. A case study was presented showing consistent WFI standard results with an ESR-HOD-RO-RO-EDI combination. The WFI ME was fed by this product water and also constantly produced WFI standard water. The additional price of WFI production (installation and unit purchase were not discussed) ranges 12-40 Euro/m³.

4. Discussion

As both the ME based system and the RO based system meet the WFI criteria, we can discuss the advantages and disadvantages of both systems. The main pros and cons are Installation Costs and Operational Costs. The ME based system has to have RO pretreatment as feed water, otherwise the distillation unit will rapidly be blocked by hardness scale. On the other hand this RO pretreatment can be single pass and relatively simple in construction. In our case study this RO pretreatment system also produced PW (to WFI standards as shown by the sampling data in Table 1) and so this RO based system was double pass and was sophisticated. The ME based system was a distillation unit with the PW as feed water. In our case, the advantages and disadvantages can be summarized in Table 2:

	Feed Water	Pretreatment	WFI Production Temperature	Operational Cost	Installation Cost
ME based system	High Quality RO/PW	ESR, HOD, Reverse Osmosis, CEDI	99°C	Very High (~ 30 Euro/m ³)	High (cost of ME in addition to feed water system)
RO based system	Municipal/Fresh Water	ESR, HOD	20-25°C	Low (~ 8 Euro/m ³)	Low

Table 2: Pros and cons for RO based system vers ME based system

Conclusion

In the case study there was no appreciable difference in performance between the RO based system and the ME based system and EP accepts this system as legitimate for production of WFI.

As there are higher costs for operation of the ME in comparison to the RO based system and the results are the same there is no reason to select RO based systems for generation of cold WFI.

References

- (1) A Bevilacqua, Soli TC., "Survey of Pharmaceutical System Users on the Use of Non-distillation system for Production of WFI", *Pharmaceutical Engineering*. Nov / Dec 2011; 31 (6).
- (2) Jochen Schmidt-Nawrot, Revision der WFI-Monographie in der Europäischen Pharmakopöe, *Pharmamind, Pharm. Ind.* 77, Nr. 11, 1640–1651 (2015)
- (3) Pharmeuropa, "Reverse osmosis in Ph. Eur. monograph Water for injections (0169)", March 2015", Background document for revision of monograph Water for injections (0169), based on the Reflection Paper endorsed by the European Pharmacopoeia Commission at its 146th Session, June 2013
- (4) EMEA, "Note for Guidance on Quality of Water for Pharmaceutical Use", May 2002
- (5) EMEA, "Reflection Paper on Water for Injection Prepared by Reverse Osmosis", March 2008
- (6) Press Release, 141st Session of the European Pharmacopoeia Commission Held in Strasbourg, November 2011
- (7) Press Release, 154th Session held in Strasbourg, France, European Pharmacopoeia Commission adopts revised monograph on Water for Injections allowing production by non-distillation technologies, March 2016
- (8) Theodore H. Meltzer, "Pharmaceutical Water Systems", page 169, 113, 493, 1997
- (9) EU Pharmacopoeia, monograph Water for Injections (0169), Edition 9
- (10) USP 38, General chapter <1231> "Microbial Considerations"
- (11) Shlomo Sackstein, "Microbiological Study of a New Design of PW/WFI", *Pharmind, Wissenschaft und Technik, Pharm. Ind.* 79, Nr. 10, 1–4 (2017)
- (12) Nissan Cohen, Shlomo Sackstein "Chemical and Media-Free Pretreatment for Biopharma RO", *Pharmaceutical Engineering*, Vol 34, No 4, July/August 2014
- (13) Jane Kucera, *Reverse Osmosis, Industrial Applications and Processes*, Wiley, Chapter 3.10
- (14) Barry Collins, Gary Zoccolante, "Dechlorination in Pharmaceutical Water Systems", *Pharmaceutical Engineering*, February 2007, Volume 4, Issue 3
- (15) Uri Levy, Ph.D. and Ori Demb, "Queries Regarding Short-Wavelength Dechlorination" Internal Documentation, Atlantium, October 12, 2010
- (16) ISPE, chapter 5, "Final Treatment Options: Non-Compendial Waters, Compendial Purified Water, and Compendial Highly Purified Water", Second Edition, Sep 2011
- (17) Shlomo Sackstein, "RO Water Pretreatment for Pharma Systems – Green Technology", *Pharmind, Wissenschaft und Technik, Pharm. Ind.* 78, Nr. 10, 1509–1512 (2016)
- (18) Andreas Minzenmay, "WFI Production's True Potential", *Process World*, Volume 18, November 2016

**L'expertise
analytique
et technico
réglementaire**

Teranga associe la synergie d'un groupe
à la flexibilité d'entreprises à taille humaine

Grâce à leurs offres et expériences respectives, **ACM Pharma, CEBIPHAR et UPS Consultants** constituent un pôle leader dédié aux industries de santé (pharmacie humaine et vétérinaire, dispositifs médicaux, chimie fine) et cosmétiques avec une seule exigence : **la qualité au service du client.**

Notre mission : Développement analytique - Contrôle qualité physico-chimique et microbiologique
Stockage et étude de stabilité - Validation des procédés de nettoyage - Contrôle et qualification
Études précliniques et cliniques vétérinaires - Support technique et réglementaire - Audit, conseil
Formation

Notre ambition : tendre vers l'excellence

Notre satisfaction : celle de nos clients

www.terangagroupe.com



Pourquoi évaluer une biocharge et que faire des résultats ?

Par Alexandre MURA - CONFARMA
amura@confarma.fr

L'évaluation de la biocharge est un des essais de base de la microbiologie. La raison de la réalisation de ce test varie et est fonction du domaine et de l'application finale du produit testé. Analyser, c'est bien, mais pourquoi ? Que faire des résultats ? Et quelles sont les attentes des autorités ? Cet article va essayer de répondre à ces questions.



1. Les différentes applications de l'évaluation de la biocharge

Le terme de biocharge est souvent utilisé dans des cadres et pour des applications différentes. :

- La vérification de la biocharge avant stérilisation ou remplissage aseptique pour un produit stérile pharmaceutique
- La vérification de la biocharge durant la production (In Process Control)
- La vérification de la biocharge avant stérilisation ou dans le cadre de la validation périodique d'un processus de stérilisation pour des dispositifs médicaux
- La vérification de la biocharge des matières premières à usage pharmaceutique
- La réalisation des dénombrements de germes pour les produits non stériles

À mon sens, la meilleure définition de ce test est une quantification de la flore microbiologique totale qui comprend :

- Le dénombrement des germes aérobies totaux (DGAT)
- Le dénombrement des germes anaérobies totaux (DGAnaT)
- Le dénombrement des moisissures et des levures totales (DMLT)

La recherche des germes anaérobies peut être discutable. Dans tous les cas, une analyse de risque est à réaliser afin de définir la flore à rechercher.

2. Réglementation relative au bioburden.

Plusieurs textes, lignes directrices ou réglementations encadrent les attendus de l'évaluation de la biocharge (cf bibliographie). L'ensemble de ces réglementations définit un cadre afin de limiter et de

....→

maîtriser au maximum la charge microbienne avant stérilisation.

Les principales sources de contamination sont :

- Les matières premières
- L'environnement de production
- Le processus de fabrication : impact de la présence humaine
- L'eau à usage pharmaceutique

3. Les limites de la biocharge

Conformément à l'annexe 1 des BPF : "La biocharge (contamination microbienne) doit être contrôlée avant la stérilisation. Une valeur limite doit être fixée pour la contamination microbienne immédiatement avant la stérilisation, limite qui est fonction de l'efficacité de la méthode utilisée. La détermination de la biocharge doit être réalisée sur chaque lot qu'il soit produit aseptiquement ou stérilisé dans son conditionnement final."

La limite de la biocharge est donc à définir pour chaque produit et production.

Dans la Note for guidance on manufacture of the finished product CPHMP/QWP/486/95 1996 deux limites sont indiquées :

- 10 CFU / 100mL dans le cadre d'une filtration stérilisante
- 100 CFU / 100 mL ou g pour une stérilisation par la chaleur

La révision de cette guidance (EMA/CHMP/QWP/245074/2015) en 2017 indique que les limites doivent être adaptées en fonction du produit.

4. Méthode de réalisation de la biocharge

Il n'existe pas de chapitre spécifique au test de bioburden. Généralement les essais de biocharge sont réalisés selon le chapitre 2.6.12 "Contrôle microbiologique des produits non stériles : essais de dénombrement microbien." de la pharmacopée européenne. La méthode de la filtration membranaire permet l'analyse des 100mL de produit. Dans le cas où la filtration des 100mL n'est pas possible une analyse d'un minimum de 30mL est possible avec justification.

Après filtration, le filtre est déposé sur milieu de culture aux peptones de caséine et soja, puis incubé en présence d'air pour les DGAT et en anaérobiose pour les DGanaT pendant 5 jours à 30-35°C.

Pour les levures et moisissures trois options sont possibles :

- La réalisation de l'analyse en combinaison avec les DGAT si la méthode a été validée dans ce cadre.
- La réalisation de l'analyse en combinaison avec les DGAT avec une incubation à 30-35°C puis à 20-25°C si la méthode a été validée dans ce cadre.
- La réalisation d'une autre filtration avec dépôt du filtre sur milieu Sabouraud avec une incubation 5 à 7 jours à 20-25°C.

5. Validation de la méthode

Par abus de langage, on parle de validation de méthode pour l'essai de biocharge. En réalité, il s'agit d'un essai d'applicabilité. Lors de l'essai d'applicabilité de la méthode, des micro-organismes de référence

sont ajoutés afin de vérifier que la méthode permet de les mettre en évidence.

De base les micro-organismes de référence suivants sont testés :

- *Staphylococcus aureus*
- *Escherichia coli*
- *Bacillus subtilis*
- *Candida albicans*
- *Aspergillus brasiliensis*
- *Clostridium sporogenes* (si les bactéries anaérobies sont recherchées)

En plus des micro-organismes de références, il est recommandé de tester des micro-organismes endogènes. Ces micro-organismes sont généralement issus de la production (obtenus lors du monitoring) ou ont provoqué un résultat hors des spécifications.

6. Evaluation de la biocharge un test en nuance de gris

Pour les analyses de biocharge, le terme évaluation prend tout son sens. Il y a bien des limites en fonction des applications ou des stades de fabrication, mais le bioburden n'est pas un test uniquement quantitatif. L'identification de la biocharge est aussi importante, car elle permet d'aider à :

- Connaître la flore microbienne
- Définir le risque pyrogène
- Définir le risque de résistance à la stérilisation

7. Connaissance de la flore microbienne

L'évaluation de la biocharge permet de mieux connaître et maîtriser la flore microbienne du produit. Lors de l'analyse de la biocharge des premiers lots de production, il est recommandé d'identifier l'ensemble des micro-organismes retrouvés. Une identification complète permettra de contrôler et de définir la flore normale du produit. Les premiers essais permettent aussi l'établissement d'une limite d'alerte. La réévaluation périodique de la nature de la biocharge permet aussi de vérifier l'évolution de cette dernière et participe à la définition des micro-organismes endogènes.

8. La biocharge et le risque pyrogène

Depuis la mise à jour du chapitre 5.1.10 "Recommandations pour la réalisation de l'essai des endotoxines bactériennes" il est nécessaire d'évaluer le risque relatif à l'ensemble des substances pyrogènes. Les micro-organismes sont une source majeure de pyrogènes. L'analyse qualitative de la biocharge permet d'aider à évaluer le risque pyrogène. La présence de bactérie gram négative (par exemple *Pseudomonas* ou *Enterobacteriaceae*) peut indiquer un risque relatif aux endotoxines. La présence de bactérie gram positive (par exemple *Staphylococcaceae*, ou *Bacillaceae*), de levures ou moisissures peut indiquer un risque de non endotoxines pyrogènes (NEP).

→

9. La résistance à la stérilisation

Les micro-organismes ont une résistance à la stérilisation variable. Cette résistance est caractérisée par la valeur de D "temps nécessaire dans des conditions définies pour réduire d'un facteur 10 (1 log) la population des micro-organismes présents". Les spores de bactéries comme celles des Bacillus ont généralement une valeur de D élevée (supérieure à 1 min) alors qu'elle est faible voir très faible pour les formes non sporulantes. La valeur de D à la chaleur humide d'un micro-organisme peut être évalué à l'aide d'un équipement de type BIER VESSEL. La connaissance qualitative de la biocharge permet donc aussi d'évaluer le risque avant stérilisation.

Bibliographie

Guide des bonnes pratiques de fabrication

EMA : Note for guidance on manufacture of the finished product CHMP/QWP/486/95 1996

EMA : Guideline on manufacture of the finished dosage form,EMA/CPMP/QWP/245074/2015

Pharmacopée européenne chapitre 2.6.12 "Contrôle microbiologique des produits non stériles : essais de dénombrement microbien"

Pharmacopée européenne chapitre 5.1.10 "Recommandations pour la réalisation de l'essai des endotoxines bactériennes"

Pharmaceutical Microbiology Manual, 2014 FDA

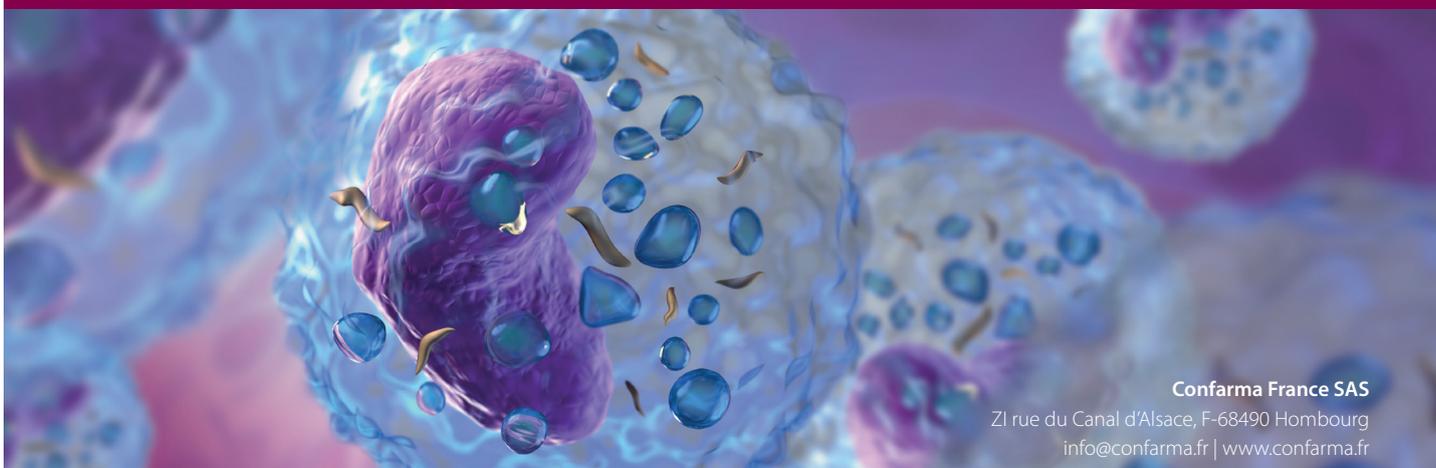
Bioburden determination, Pharmaceutical Microbiology Tim SANDLE 2016 ©

*Note : les chapitres Ph. Eur 2.6.12, l'USP <61> et le JP 4.05 sont harmonisées

confarma 

Monocyte Activation Test

In vitro pyrogen test for QC release with a validated cell line



Confarma France SAS

ZI rue du Canal d'Alsace, F-68490 Hombourg
info@confarma.fr | www.confarma.fr

The measurement of pyrogens is an essential safety measure for pharmaceutical products with parenteral administration and for medical devices. Due to major changes in the Ph. Eur. 5.1.10, and because of the limitations of the BET / LAL test, the MAT according to Ph. Eur. 2.6.30 becomes an important in vitro test to assess pyrogens in your products.



OPTIMA

SOLUTIONS ASTUCIEUSES POUR LES EXPERTS DU SECTEUR PHARMACEUTIQUE

Des solutions développées spécialement pour vous, avec le savoir-faire de nos experts. Les installations de remplissage pharmaceutiques et les machines de conditionnement d'Optima Pharma garantissent flexibilité, sécurité et rentabilité de votre production. Les produits traités sont entre autres des flacons, des bouteilles, des seringues et cartouches en lots ou en vrac ainsi que des diagnostics pour produits pharmaceutiques liquides ou sous forme de poudre. La large gamme de machines est complétée par des isolateurs innovants de METALL+PLASTIC et des installations de lyophilisation. Laissez-vous convaincre de notre productivité.

Visitez nous:
Congrès International A3P
Biarritz, France
November 13 - 15, 2018

Nouveau règlement européen n°20017/745 sur les dispositifs médicaux.

Par Barbara BERTHOLET - ADAMAS
barbara.bertholet@adamas-lawfirm.com

Le 5 avril 2017, le nouveau règlement européen relatif aux Dispositifs Médicaux (DM) (Règlement n°2017/745) était publié pour une entrée en vigueur dans les 28 Etats Membres de l'Union Européenne au 26 mai 2020. Cette nouvelle réglementation prévoit une modification importante de l'environnement réglementaire du secteur des DM. Les instances européennes ont souhaité assurer un niveau accru et uniformisé de sécurité et de protection de la santé au sein du marché européen.

Nombre de modifications significatives ont été apportées par le Règlement.



On peut citer, à titre d'exemples significatifs, le renforcement des procédures d'évaluation par l'obligation quasi généralisée de procéder à des évaluations cliniques, la révision de la classification des DM, revue dans le sens d'une plus grande sévérité, ainsi que la définition des DM qui est élargie afin, notamment, d'y intégrer tout dispositif destiné à être utilisé à des fins de prévision et de pronostic d'une maladie, à l'instar de certains logiciels ou des produits à visée non médicale susceptibles de présenter un risque pour la santé tels que les lasers, ou encore un renforcement des contrôles effectués par les organismes notifiés.

1. Les nouvelles obligations pesant sur les opérateurs économiques

Le nouveau Règlement fait peser sur les fabricants notamment de nouvelles obligations en matière d'évaluation clinique. Il leur impose également de désigner une personne chargée de veiller au respect de la réglementation. Il impose par ailleurs de nouvelles obligations aux distributeurs et importateurs de DM, consacrant ainsi une réelle responsabilité réglementaire de ces acteurs

1.1 Nouvelles obligations pesant sur les fabricants

Un des aspects essentiels du nouveau Règlement porte sur la modification importante des procédures de l'évaluation de la conformité et en particulier des procédures d'évaluation clinique pour toutes les catégories de produits avec une procédure particulière pour les plus innovants.

....→

Le recours à l'équivalence, utilisé de manière usuelle jusqu'à maintenant par la référence à des sources bibliographiques, devient l'exception, surtout pour les DM de classe III.

Le Règlement impose également la désignation d'une personne qualifiée chargée de veiller au respect de la réglementation, à l'égal du pharmacien responsable dans l'industrie pharmaceutique. La personne désignée aura notamment pour mission de veiller à la conformité des produits, d'établir et de mettre à jour leur documentation technique et leur déclaration de conformité, d'assurer la surveillance post-commercialisation et la matériovigilance ainsi que de faire le lien avec les autorités compétentes, notamment en cas de contrôles ou d'investigations.

La mise en place de ces obligations est très contraignante pour l'industrie de ce secteur composée d'acteurs de toutes tailles. Même si des dispositions allégées ont été prévues pour les TPE et les PME quant aux obligations relatives à la désignation d'une personne qualifiée, la nécessité de procéder à des investigations cliniques quasi systématiques entraînera de lourdes conséquences en matière d'organisation et de coûts associés. La mise en œuvre des procédures imposées par le nouveau Règlement peut ainsi remettre en cause l'équilibre économique de certains produits et déstabiliser les petits acteurs nombreux de ce secteur, ainsi qu'alourdir les besoins d'investissements des start up du secteur.

1.2 Responsabilité amplifiée pour les distributeurs et importateurs

Le nouveau cadre réglementaire aura également pour conséquence de faire prendre au distributeur une part beaucoup plus importante dans le processus de mise sur le marché des DM.

Avant de mettre un DM sur le marché, distributeurs et importateurs devront dorénavant vérifier la conformité CE du produit qu'ils détiennent. Ils ne pourront désormais mettre sur le marché que des DM qu'ils estiment conformes aux "*exigences générales de performance et de sécurité*" prévues par le Règlement. Ces exigences générales remplaceront à l'avenir les exigences essentielles des précédentes directives. Ces opérateurs économiques devront ainsi vérifier la présence de l'Identifiant Unique sur le DM (IUD), l'identification du fabricant et, le cas échéant, de son mandataire, l'existence d'une notice et d'un emballage conformes et conserver des copies de toute déclaration et/ou certificat attestant de la conformité du produit.

Toute non-conformité aux exigences générales et tout incident devra par ailleurs être notifié au fabricant ou à son mandataire et consignée dans un registre. En cas de doute quant au caractère falsifié ou dangereux du DM, le distributeur sera tenu d'alerter les autorités compétentes. Le distributeur engagera en outre sa responsabilité en cas de non-respect des conditions posées par le fabricant en amont. En revanche, sa responsabilité ne pourra être recherchée en cas d'action portant sur le DM (traduction de la notice, reconditionnement, etc.) que si cette action est susceptible d'influer sur sa conformité ou sur les exigences en matière de performance et de sécurité du produit. Les importateurs auront aussi l'obligation d'apposer leurs coordonnées sur le DM et de les ajouter dans la base de données EUDAMED. Tout distributeur du produit devra en vérifier la présence.

Il sera prudent de revoir les contrats conclus entre les acteurs du DM à la lumière de ces nouvelles dispositions et des conséquences qu'elles entraînent.

2. Le renforcement de la traçabilité et de la surveillance post-commercialisation

Tirant les enseignements des scandales sanitaires survenus ces dernières années, la Commission a cherché également à améliorer la traçabilité et la transparence en matière de DM et à renforcer la surveillance post-marché.

2.1 Traçabilité et transparence accrues

Alors que le système d'identification unique (IUD) ne faisait l'objet que d'une simple recommandation jusqu'à maintenant, les fabricants vont désormais avoir l'obligation de l'apposer sur tous les DM, à l'exception des DM sur mesure.

Ce système permettra d'améliorer la traçabilité et la sécurité des DM, notamment en permettant de lutter efficacement contre la contrefaçon. A ce titre, tout IUD devra faire l'objet d'un enregistrement dans la base de données EUDAMED.

Dans un objectif de transparence renforcée, on retiendra également que le Règlement prévoit la création d'une base de données européenne des DM.

2.2 Renforcement de la surveillance post-commercialisation

En ce qui concerne la matériovigilance, le Règlement impose aux fabricants l'établissement d'un plan de surveillance après la commercialisation des DM. Celui-ci devra être mis en place pour chaque dispositif, en fonction de sa classe et de son type. Il précisera les méthodes et procédures qui seront mises à œuvre pour permettre d'actualiser l'évaluation clinique du DM et les éventuelles contre-indications observées dans l'objectif de mettre à jour le rapport bénéfice/risque.

A l'issue de l'application de ce plan, le fabricant sera tenu de rédiger des rapports de surveillance post-commercialisation synthétisant les résultats obtenus et les conclusions tirées de leur analyse ainsi que toutes les actions correctives et préventives éventuellement prises et leur justification.

Pour les DM de classe IIa ou supérieure, le fabricant aura l'obligation de rédiger un "rapport périodique actualisé de sécurité", rapport plus complet précisant les principales constatations dans le cadre du suivi clinique post-commercialisation, le volume des ventes, l'estimation des populations utilisatrices concernées ainsi que la fréquence d'utilisation du DM. Ce plan devra être mis à jour au moins une fois par an, ou tous les deux ans pour les seuls DM de classe IIa.

L'ensemble de ces nouvelles mesures implique donc que tous les acteurs intervenant dans la chaîne de distribution des DM mettent en place des méthodes de surveillance renforcée de leurs DM. L'industrie du DM est par conséquent invitée à anticiper au plus tôt les changements liés à cette nouvelle réglementation.



Medical Device

À VOS AGENDAS !

Venez participer à l'événement A3P MEDICAL DEVICE !
4 décembre 2018, Lyon // France

La frontière entre dispositifs médicaux, médicaments et produits combinés se réduit de plus en plus. La publication du règlement européen 2017/745, modifie en profondeur le contexte du développement, de la production, du contrôle, et de distribution des Dispositifs Médicaux.

Dans ce contexte, A3P organise le mardi 4 décembre 2018 à Lyon pour la première fois une journée consacrée à ces évolutions.

Cette journée réunira fabricants, institutionnels et prestataires, autour de 3 thèmes majeurs :

- Évolution réglementaire
- Évaluation clinique et technique (biocompatibilité, physicochimie, microbiologie)
- Relations DM, médicaments et produits combinés



200

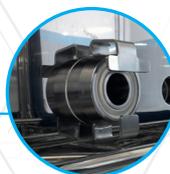
CGMP COMPACT PART WASHER



CONFORME AUX STANDARDS PHARMA (CGMP, GAMP5, ASME-BPE, FDA INCL. 21 CFR PART 11, IPSE)
POUR UN PROCÉDÉ TOTALEMENT VALIDÉ



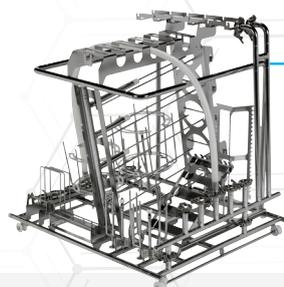
LAVAGE DE QUALITÉ VIA UNE CONNEXION RAPIDE AU PANIER
ET DES BRAS DE LAVAGE ROTATIFS



PANIER SUR-MESURE POUR LAVÉR TOUT TYPE DE PIÈCES
(VERRERIE, FLEXIBLES, PIÈCES DE MACHINES, VANNES, ...)



EMPREINTE AU SOL RÉDUITE
POUR LES 3 TAILLES DE CHAMBRE



www.iwtpharma.com/fr • info@iwtpharma.com

iwt
CLEANING EXCELLENCE

Designing Results

IWT et Tecniplast France, entreprises du groupe Tecniplast, sont les meilleurs partenaires de l'industrie pharmaceutique pour développer, produire, valider et maintenir de nouveaux équipements de lavage. IWT et Tecniplast France dédient leurs connaissances, leur engagement et leurs ressources au déploiement de solutions innovantes et à hautes performances, capables de répondre aux exigences les plus strictes et de dépasser les standards les plus élevés dans ce domaine. Nos solutions sont compatibles cGMP.

Bien plus qu'une surface propre



Recherche et développement
Spécialistes techniques
Experts de l'industrie
Gamme complète
Présence globale
Qualité intégrée
Collaborative
Validation
Innovation
Expérience

Il ne s'agit pas seulement de produits. Il s'agit de bien plus qu'une surface propre. Contec s'enorgueillit de son expertise technique, de longue date, de son innovation et de son engagement pour la qualité. Les améliorations continues dans la production allégée, les initiatives dans le domaine de la sécurité, l'intégration verticale globale ainsi que la R&D propulsent vers l'avant notre gamme de produits destinés aux environnements critiques.



Pour connaître les profondeurs cachées de Contec, appelez-nous au +33 (0) 2 97 4376 98 ou envoyez-nous un message à infoeu@contecinc.com www.contecinc.com

Les changements réglementaires impactant le secteur des dispositifs médicaux depuis le début de l'année 2018.

Par Barbara BERTHOLET - ADAMAS

barbara.bertholet@adamas-lawfirm.com

Le récent article L. 5211-4-1 du Code de la santé publique (le "CSP") impose aux fabricants de DM ou à leurs mandataires de transmettre à l'ANSM un résumé des caractéristiques des DM qu'ils mettent en service sur le territoire national et qui figurent sur la liste fixée par arrêté du ministre chargé de la santé⁽¹⁻²⁾. La méconnaissance de cette obligation est punie pénalement et passible d'une amende financière. Le contenu et les modalités de transmission du résumé des caractéristiques du dispositif ont été fixées par décret en Conseil d'Etat en date du 13 décembre 2016, annulé le 26 avril dernier par le Conseil d'Etat⁽³⁻⁴⁾.



1. Annulation du décret relatif au résumé des caractéristiques du dispositif médical

Ce décret précisait l'ensemble des éléments à communiquer, par voie électronique, à l'ANSM, pour les DM implantables ainsi que les DM de classe III (hors les DM sur mesure). Saisi d'un recours pour excès de pouvoir par le syndicat national de l'industrie des technologies médicales (SNITEM) et sur intervention de l'association MedTech, le Conseil d'Etat a considéré que l'article L. 5211-4-1 du CSP imposant la transmission à l'ANSM du résumé des caractéristiques n'est pas compatible avec les objectifs des directives 90/385/CEE et 93/42/CEE respectivement relatives aux DM de diagnostic in vitro et aux DM, à savoir assurer une "harmonisation complète des dispositions nationales relatives à la mise sur le marché et à la mise en service des [DM], afin de garantir,

dans le respect des règles qu'elles fixent, la libre circulation de ces dispositifs". Ainsi, en instituant une obligation supplémentaire préalable à la mise en service de certains DM, assortie de sanctions, le législateur français a méconnu les objectifs de ces directives.

Le Conseil d'Etat a en outre jugé que le décret du 13 décembre 2016 ne pouvait être considéré comme permettant d'appliquer par anticipation l'article 32 du Règlement Européen n° 2017/745/UE relatif aux dispositifs médicaux, lequel impose aux fabricants d'établir un résumé des caractéristiques de sécurité et des performances cliniques et de le fournir à l'organisme notifié intervenant dans l'évaluation du dispositif médical en question pour validation avant d'être mis à disposition du public. En effet, dès lors que le Règlement, adopté le 5 avril 2017, est postérieur au décret

....>

attaqué et que ses dispositions transitoires ne permettent pas de déroger aux directives, le décret attaqué ne pouvait qu'avoir été adopté en violation des directives. Les fabricants et mandataires de DM peuvent donc souffler un peu avant de rédiger les résumés des caractéristiques de leurs DM, à l'horizon 2020 conformément au Règlement.

2. Renforcement de la pression sur le prix et le remboursement des dispositifs médicaux

2.1 Communication de données économiques fiables sous peine de sanctions financières

La LFSS pour 2018 a attribué au Comité économique des produits de santé (ci-après le "CEPS") un nouveau pouvoir de sanction financière en cas de communication de données médico-économiques erronées⁽⁵⁾. Afin de s'assurer que le CEPS dispose bien d'éléments économiques fiables lui permettant de négocier les conditions d'accès au marché d'un DM, il est instauré une pénalité financière sanctionnant les fabricants ou distributeurs de DM et prestations associées qui, dans le cadre de l'inscription ou du maintien de l'inscription d'un produit sur la LPPR, ou dans le cadre d'une négociation du prix, fournissent des données manifestement erronées notamment sur les conditions de prises en charge, les volumes de ventes ou les montants remboursés par les régimes d'assurance maladie dans les autres pays de l'Union Européenne.

Le montant de la pénalité financière peut atteindre 10% du chiffre d'affaires hors taxes réalisé en France par le fabricant ou le distributeur au titre du dernier exercice clos pour les produits considérés. Vigilance nécessaire...

2.2 Elargissement du mécanisme de négociation conventionnelle avec le CEPS

Autre nouveauté introduite par la LFSS pour 2018, l'extension du mécanisme de négociation conventionnelle avec le CEPS par lequel les fabricants et distributeurs de DM peuvent s'engager à reverser à la CNAMTS une remise⁽⁶⁾, c'est-à-dire une part du chiffre d'affaires réalisé en France sur les produits concernés par la négociation. Ces accords "prix-volumes", qui ne portaient jusqu'à présent que sur les volumes de vente, seront désormais également indexés sur des données plus qualitatives, notamment les dépenses remboursées par l'Assurance Maladie, les conditions réelles d'usage des

produits et prestations ou encore les niveaux de recours au sein d'une catégorie de produits et prestations comparables. Ce dispositif pourra concerner un produit déterminé ou une catégorie de produits comparables ou répondant à des visées thérapeutiques similaires, qu'il s'agisse de DM inscrits en nom de marque ou de DM inscrits par description générique.

Le CEPS pourra également, à l'instar de ce qui est possible pour les médicaments, baisser les prix et tarifs de remboursement lorsqu'un certain montant remboursé par l'assurance maladie au titre de ce dispositif sera dépassé⁽⁷⁾.

2.3 Définition de critères d'évaluation clinique des DM connectés par la HAS en vue de leur inscription sur la LPPR

La Haute Autorité de Santé (la "HAS") travaille actuellement sur l'accès au remboursement des DM connectés (les "DMC"), une question incontestablement épineuse. Rares sont en effet les DM connectés aujourd'hui inscrits sur la LPPR. L'accès au marché et notamment au remboursement des produits nécessite au préalable que le fabricant du DM démontre à la Commission nationale d'évaluation des DM et des technologies de santé (la "CNEDIMTS") le bénéfice technique et clinique que son produit apporte aux patients. Or, en matière de DMC, cette démonstration s'avère particulièrement laborieuse en l'absence de critères spécifiques aux DMC. La volonté de la HAS de mettre en place un guide méthodologique d'évaluation clinique des DMC est donc salutaire. La HAS a publié le 23 avril 2018, une feuille de route intitulée "Travaux sur les spécificités méthodologiques d'évaluation clinique des dispositifs médicaux connectés"⁽⁸⁾. Cette feuille de route détaille les objectifs et le champ des travaux qui seront conduits par la HAS afin d'identifier les particularités propres aux DMC qui doivent être prises en compte lors de l'évaluation de ces DM par la CNEDIMTS préalablement à la procédure d'inscription sur la LPPR en vue de leur admission au remboursement. Ce document précise que seuls sont visés les DM utilisés à des fins de télésurveillance médicale ou de téléconsultation ou les DMC générant une action du patient à des fins d'auto-traitement ou d'auto-surveillance.

Notons enfin que l'entrée en vigueur du Règlement général sur la protection des données (RGPD) le 25 mai dernier aura également un impact fort sur le fonctionnement et les contraintes qui pèsent sur les fabricants de DMC qui recueillent des

données personnelles de santé et doivent impérativement, si ce n'est déjà fait, se mettre en conformité.

3. Encadrement des pratiques promotionnelles en matière de dispositifs médicaux

3.1 Interdiction de prendre directement en charge les frais engagés par des professionnels de la santé pour se rendre à des congrès

Depuis le 1^{er} janvier 2018, les entreprises membres du MedTech Europe ne peuvent plus apporter leur soutien aux professionnels de santé pour couvrir leurs frais de participations à des congrès (sauf réunions de formation). Seule demeure permise la prise en charge, sous réserve de conclusion d'une convention, des frais des professionnels de santé intervenant au congrès en tant qu'orateurs. Le Code MedTech prévoit toutefois que les entreprises membres peuvent subventionner les sociétés organisatrices aux fins d'invitation des professionnels de santé à participer à un congrès, via la conclusion d'un contrat de don, lequel devra préciser que l'organisme recevant le don est seul maître du choix des participants.

À noter que cette pratique d'intermédiation n'est pas inédite. Elle a, à notre connaissance, notamment été mise en place au sein de l'AP-HP en matière de recherche où les financements des industriels de la santé sont centralisés par la Fondation AP-HP avant d'être reversés aux unités de recherche. Le même principe a été testé pour la prise en charge des frais engagés par des médecins hospitaliers de l'AP-HP pour se rendre à des congrès par certains industriels, le "budget congrès" étant confié à un tiers chargé de sélectionner et d'organiser la prise en charge des médecins participants.

3.2 Création d'une charte de l'information promotionnelle des produits de santé autres que les médicaments

Les pratiques promotionnelles relatives aux DM, jusqu'à présent peu encadrées, font depuis plusieurs mois l'objet d'un regain d'intérêt de la part des pouvoirs publics. Alors que la Charte de l'information promotionnelle signée entre le LEEM et le CEPS en 2014 ne traite des DM que s'agissant de la remise d'échantillons lors de la présentation de médicaments, la LFSS pour 2018 est venue doter le secteur des DM de sa propre charte de l'information promotionnelle⁽⁹⁾. Le CEPS et les organisations représentatives de

....→

fabricants ou de distributeurs de DM et produits inscrits sur la LPPR sont invités à négocier et à conclure une "charte de qualité des pratiques professionnelles des personnes chargées de la présentation, de l'information ou de la promotion des dispositifs médicaux à usage individuel, des produits de santé autres que les médicaments et des prestations de services et d'adaptation éventuellement associées". Coté calendrier, cette charte doit être conclue avant le 30 septembre 2018 et approuvée par les ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale. A défaut, elle sera arrêtée par lesdits ministres. Si rien n'est, à notre connaissance, signé avec le CEPS, le SNITEM aurait en revanche conclu avec l'AP-HP, le 18 avril 2018, une convention visant à encadrer les activités promotionnelles, au sein de ses 39 hôpitaux, des visiteurs agissant pour les entreprises commercialisant des DM. Cette convention définit notamment les conditions dans lesquelles les visites médicales peuvent être organisées au sein de l'AP-HP et imposent un référencement des "agents technico-commerciaux" susceptibles d'accéder aux hôpitaux de l'AP-HP⁽¹⁰⁾. Cette démarche s'inscrit dans le cadre du programme de lutte contre les conflits d'intérêts, au même titre que la mise en place d'une intermédiation dans les relations avec les industriels présentée plus haut. Pour compléter ce dispositif, l'article 58 de la LFSS a clarifié et complété les missions de la HAS en matière de certification aux activités de présentation, d'information et de promotion, la HAS devant désormais établir une procédure de certification ayant pour objectif de garantir le respect des chartes de la visite médicale "spécialités pharmaceutiques" et "dispositifs médicaux et autres produits de santé"⁽¹¹⁾. La volonté de procéder à une harmonisation des pratiques promotionnelles relatives à tous les produits de santé remboursés est ici flagrante. Pas de jaloux !

À noter que seuls sont invités à négocier les fabricants ou distributeurs de DM inscrits sur la LPPR. Il est donc permis de penser que seuls seront concernés par la Charte les DM remboursables. On voit bien ici la logique économique qui sous-tend cette disposition législative et qui justifie sa place dans la loi de financement de la sécurité sociale.

3.3 Encadrement de l'évolution des pratiques promotionnelles des produits sous peine de sanctions financières

Le CEPS peut également fixer des objectifs chiffrés d'évolution des pratiques commerciales, promotionnelles, de

présentation ou d'information, pour certains produits ou pour un ensemble de produits⁽¹²⁾. En cas de non-respect de ces objectifs quantitatifs ou de non-respect des dispositions de la charte, le CEPS est habilité, après avoir permis à l'entreprise de présenter ses observations, à imposer une pénalité financière pouvant atteindre 10 % du chiffre d'affaires hors taxes réalisé en France par l'entreprise au titre du dernier exercice clos pour le ou les produits ou prestations concernés par le manquement. Un décret en Conseil d'Etat, non encore adopté à notre connaissance, devrait préciser les conditions dans lesquelles le CEPS constatera les manquements à la charte⁽¹³⁾.

3.4 Extension des missions de certification des logiciels d'aide à la prescription et à la dispensation par la HAS aux fonctions relatives aux DM

Enfin, la HAS voit également sa mission de certification des logiciels d'aide à la prescription (les "LAP") médicale et d'aide à la dispensation (les "LAD") étendue aux fonctions relatives aux DM et prestations associées, auparavant limitée aux médicaments. En outre, elle est chargée de l'agrément des bases de données DM et prestations associées utilisées par les LAP et les LAD, à l'instar du mécanisme existant pour les médicaments. Cet agrément ainsi que la certification y relative sera rendue obligatoire dans les conditions prévues par décret en Conseil d'Etat et au plus tard le 1^{er} janvier 2021 pour tout LAP ou LAD dont au moins une des fonctionnalités est de proposer une aide à l'édition de prescriptions et à la délivrance de DM et prestations associées. Pour mémoire, la Cour de justice de l'Union Européenne⁽¹⁴⁾ a jugé, sur question préjudicielle du Conseil d'Etat, qu'un LAP, "dont l'une des fonctionnalités permet l'exploitation de données propres à un patient, aux fins, notamment, de détecter les contre-indications, les interactions médicamenteuses et les posologies excessives, constitue, pour ce qui est de cette fonctionnalité, un dispositif médical (...) et ce même si un tel logiciel n'agit pas directement dans ou sur le corps humain". Par conséquent, ces logiciels sont soumis au respect de la réglementation sur les DM, notamment la Directive 93/42/CEE.

Ainsi, le régime de certification des LAP instauré par le législateur, en ce qu'il instaure une contrainte supplémentaire aux fabricants de ces DM, pourrait être jugé par le Conseil d'Etat comme incompatible avec le droit de l'UE et notamment avec l'objectif de libre circulation des marchandises. Le

Conseil d'Etat saisi de la question n'a, à notre connaissance, pas encore rendu sa décision.

La réglementation relative aux DM, de plus en plus contraignante, tend vers une harmonisation avec la réglementation relative aux médicaments. Toutefois, la diversité des DM ainsi que le caractère très innovant et novateur de certains d'entre eux - en témoigne les nombreux organes artificiels qui arrivent sur le marché (cœurs, mains, pancréas...) mais également les dispositifs d'intelligence artificielle - génèrent de nouvelles questions en termes de réglementation et de responsabilités que les textes actuels ne règlent pas nécessairement.

Des interrogations ouvertes pour les industriels et un challenge pour les institutions françaises et européennes en perspective...

Références

- (1) introduit par l'article 147 de la loi n°2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé, dite Loi Touraine.
- (2) Article L. 54616-1 du Code de la santé publique et article L. 5461-9 du même code.
- (3) Décret n° 2016-1716 du 13 décembre 2016 relatif au résumé des caractéristiques du dispositif médical.
- (4) Conseil d'Etat, 26 avril 2018, n° 407982, inédit.
- (5) Codifié à l'article L. 165-2-1 nouveau Code de la sécurité sociale.
- (6) Article 59 de la LFSS pour 2018, codifié à l'article L. 165-4 du Code de la sécurité sociale.
- (7) Codifié à l'article L162-17-5 du Code de la sécurité sociale
- (8) https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-04/travaux_sur_les_specificites_methodologiques_devaluation_clinique_des_dispositifs_medicaux_connectes_feuille_de_route.pdf
- (9) Article 58 de la LFSS, codifié à l'article L162-17-9 du Code de la sécurité sociale
- (10) Prévention des conflits d'intérêts : l'AP-HP et le SNITEM signent une convention cadre des visites médicales.
- (11) Disposition codifiée à l'article L.161-37 du Code de la sécurité sociale.
- (12) Article 58 de la LFSS pour 2018, codifié à l'article L. 162-17-9 du Code de la sécurité sociale.
- (13) Article 58 de la LFSS pour 2018, codifié à l'article L. 162-17-9 du Code de la sécurité sociale
- (14) CJUE, 7 déc. 2017, aff. C-329/16, Snitem et Philips France

ambr[®] 250

high throughput perfusion

+ Umetrics[®] Suite of Software

+ BIOSTAT STR[®]

+ kSep[®] Systems

Intensified Biomanufacturing

Connect Upstream for Intensified Biomanufacturing

Take the complexity out of intensified processing with our new upstream platform. Rapidly develop the essential control strategies with the new ambr[®] 250 high throughput perfusion with integrated Umetrics[®] Suite of Data Analytics Solutions. Combining BIOSTAT STR[®] bioreactors with our unique kSep[®] centrifuges creates the only single-use commercial platform capable of controlling ultra-high cell density cultures so they deliver the productivity of 6 x 15k L stainless steel plants in flexible multi-product facilities. www.connect-upstream.com



Speed
to Clinic

Increased
Titers

Quality
by Design

Robust
Production

Intensified
Biomanufacturing

La place de l'Homme dans la conduite de systèmes à risques : retour d'expérience de l'industrie nucléaire.

Par Angélica LEAL & Edouard MOUILLÈRE & Bruno DUMONT - ORANO PROJETS
angelica.leal@orano.group - edouard.mouillere@orano.group - bruno.dumont@orano.group

L'industrie nucléaire, ainsi que la plupart des industries dites "à risques", sont soumises à des obligations réglementaires en termes de sécurité des personnes et de l'environnement, mais également à des contraintes de fiabilisation de leurs usines / ateliers, qui visent à la fois l'amélioration de leur performance mais aussi l'accroissement de la qualité de leur produit final. Afin de répondre à cela, ces industries conçoivent des systèmes techniques et technologiques qui conduisent à "éloigner"



© Orano/Eric Larrayedieu

l'Homme de son travail. Bien que bénéfique, car il favorise la protection des travailleurs, cet "éloignement" doit être accompagné d'études spécifiques dans le domaine des sciences humaines et sociales, afin d'assurer que les femmes et les hommes puissent toujours jouer leur rôle dans la conduite et la maîtrise de ces systèmes à risques. Ce rôle reste incontournable, puisque l'Homme est le seul capable de récupérer une défaillance du système sociotechnique.

1. Un peu d'histoire

Le souhait d'éloignement des travailleurs des situations de travail "à risques" est historique : depuis environ 30 ans, le concept de 3D (pour Dull, Dirty and Dangerous) a connu son essor notamment dans l'industrie militaire américaine, conduisant à justifier l'arrivée d'engins robotisés et/ou télé-opérés (voire complètement autonomes aujourd'hui) permettant de "protéger" les soldats, qui restaient éloignés des sources à risque.

2. Le concept 3D appliqué

Ce principe est toujours appliqué dans les industries à risques actuelles. De manière générale, la démarche de mise en œuvre est la même et cela indépendamment du domaine d'application et de la raison de l'éloignement :

- Dans les industries de fabrication à la chaîne (comme l'automobile), on remplace les travailleurs par des systèmes automatisés, parce que le travail est répétitif, monotone et pénible, et de plus les travailleurs n'ont pas une véritable plus-value vis-à-vis de ces systèmes ;
- Dans les industries à risques / atmosphères confinées, les travailleurs sont éloignés afin d'éviter qu'ils ne soient exposés à des matières ou substances salissantes, contaminantes et a fortiori dangereuses...

→

Ainsi, sont identifiés les problèmes intrinsèques aux situations de travail à résoudre, puis un choix – généralement technique – de solution de protection est mis en place, selon le degré d'importance du problème identifié, mais aussi selon les moyens, contraintes et enjeux du projet / domaine d'application.

Dans ce cadre, pour certaines industries comme c'est le cas du nucléaire, les matières ou substances manipulées sont identifiées puis caractérisées selon leur degré de dangerosité pour les travailleurs (opérateurs des usines, ateliers, laboratoires...), pour l'environnement et également pour la population. Cela conduit premièrement à appliquer la réglementation adaptée à chacune des matières/substances identifiées, puis à déterminer les solutions à mettre en place. Il peut s'agir de solutions à implémenter :

- En conception, comme par exemple : des postes de travail adaptés aux caractéristiques et contraintes des matières, des systèmes automatisés pour tout ou une partie des opérations humaines, des mesures de protection collectives qui impliquent de concevoir des locaux adaptés ;
- En phase d'exploitation / production, à petite ou grande échelle, comme par exemple : une politique spécifique d'utilisation de mesures de protection individuelle, des dispositions organisationnelles adaptées, des moyens de formation et/ou d'entraînement particuliers, une documentation opératoire définissant précisément un mode opératoire ou une procédure à appliquer.

3. Adapter le travail à l'Homme

L'un des principes fondamentaux de la prévention des travailleurs consiste à bien concevoir les situations de travail, afin d'éviter que les actions de protection ne soient à la charge exclusive des travailleurs⁽¹⁾. Lorsque les risques intrinsèques à une situation donnée sont correctement évalués en phase de conception, leurs causes peuvent autant que possible être éliminées et leurs conséquences limitées.

De plus, la démarche d'adaptation des situations de travail et de leurs composants aux capacités, contraintes et spécificités des personnes qui les intègrent, non seulement contribue à maîtriser les risques industriels – amélioration de la fiabilité et de la sécurité des installations – mais également à augmenter de manière significative la performance humaine⁽²⁾ : la qualité de la production peut être avérée, et d'autre part les femmes et les hommes occupant des postes de travail bien pensés sont plus satisfaits⁽³⁾.

4. Piège à éviter

Lorsque les équipes techniques sont mobilisées pour la conception d'une usine ou d'un laboratoire par exemple, elles définissent les "meilleures" solutions de protection humaine et/ou environnementale. Les critères déterminant le choix d'une solution de protection plutôt qu'une autre reposent généralement sur des aspects techniques / technologiques, mais aussi budgétaires et temporels. Or, le constat issu de l'industrie nucléaire – et également partagé par d'autres industries à risques – est que selon la solution choisie, cela peut engendrer un impact négatif sur le rôle et la place de l'Homme en tant qu'"acteur" de l'exploitation / production de l'usine ou laboratoire.

Il est essentiel, lorsque les solutions de protection humaine et/ou environnementale sont étudiées et conçues, de mettre en place une approche pluridisciplinaire complémentaire aux démarches "classiques" d'ingénierie de conception, basée sur l'application de méthodologies issues des Sciences Cognitives, Humaines et Sociales. L'association de différentes disciplines d'horizons divers permet, entre autres, de répondre au besoin croissant d'adaptation des situations de travail et de leurs composants aux capacités, contraintes et spécificités des "futurs utilisateurs"⁽⁴⁾. En effet, le déploiement, le plus tôt possible dans le processus de conception, des connaissances, modèles et méthodologies issus de l'Ergonomie visent à appréhender le fonctionnement des systèmes sociotechniques dans leur globalité.

5. Application à un projet (image1)

Dans le cadre de la conception d'une nouvelle usine dédiée à la fabrication d'éléments combustibles nucléaires, basée sur une usine existante et en production actuellement, un poste de travail en particulier posait différents problèmes. Lors de l'une des étapes de production, l'opérateur devait (et devra) transformer différentes matières présentées sous la forme de poudre en un produit final solide et compact. Ceci est réalisé depuis un poste de travail qui nécessite le port d'un appareil de protection des voies respiratoires : il s'agit d'une table de travail, au-dessus de laquelle sont disposés des équipements de tri/organisation, mélange/malaxage et compactage des poudres (une matrice), surmontée d'un capotage partiel transparent couplé à un système de ventilation qui limite la dissémination des substances radioactives (contamination de l'opérateur et du local notamment), ainsi que d'un système de ventilation du local où est disposé ce poste de travail.

L'étude préliminaire de la situation de travail existante avait montré que le poste de travail en question n'apportait pas satisfaction, pour les raisons suivantes :

- Gestes et postures contraignants : les matières poudreuses étant extrêmement dispersables, les opérateurs ne peuvent mélanger (ou malaxer) que sommairement les différentes substances, afin de minimiser leur dissémination. Cela ne contribue pas à la répartition homogène des poudres dans la matrice de compactage, exigeant de la part des opérateurs d'appliquer des gestes successifs de "raclage" de la poudre, afin de remplir soigneusement et progressivement la matrice avec des couches de poudre et garantir ainsi la qualité finale du produit.
- Protection de l'environnement : malgré l'attention particulière aux opérations lors du malaxage des matières poudreuses, une partie "perdue" pendant le procédé peut-être aspirée par un système puissant de ventilation (hottes aspirantes). Ces matières doivent faire l'objet d'un tri et traitement ultérieur, ce qui engendre des étapes supplémentaires (et coûteuses) de travail.

→



Image 1

- Protection des travailleurs : en effet, les personnes affectées à ce poste de travail doivent porter des vêtements et des gants spécifiques de protection (plusieurs couches superposées), ainsi qu'un masque de type "appareil filtrant" (le masque est doté d'un filtre qui retient les poussières dangereuses et épure ainsi l'air respiré par l'opérateur). Ces protections individuelles, coûteuses pour l'installation (tri, nettoyage, remplacement...), sont également encombrantes et sources de gêne pour les opérateurs : en effet, on observe des efforts particuliers pour respirer, une baisse de la visibilité et de la dextérité nécessaires à la bonne réalisation de cette activité, qui exige précision et minutie.

L'analyse préliminaire a conduit à la mise en place d'une étude de l'ergonomie du futur poste de travail. Cette étude devrait répondre aux objectifs suivants :

- Amélioration de la qualité du produit final ;
- Renforcement des protections vis-à-vis des opérateurs, afin de pouvoir envisager la suppression du masque, ainsi que de l'environnement ;
- Réduction des coûts d'exploitation associés à ce poste.

6. Conception itérative et participative

L'étude permettant de répondre aux besoins identifiés est bâtie sur les principes de la norme ISO citée en (4). Elle a été réalisée à partir d'une analyse fine de la situation existante, suivie de réunions de conception pluridisciplinaires ponctuées par des séances d'évaluation des solutions envisagées, et cela de manière itérative. Ainsi, la constitution d'un GTU au démarrage du projet a favorisé les principes de démarche participative et de co-conception : le suivi des étapes de définition de la nouvelle solution de protection ont ainsi conduit à la prise en compte de l'ensemble des exigences et contraintes du projet : réglementaires mais aussi intrinsèques aux métiers techniques et à l'installation, ainsi qu'au futur utilisateur.

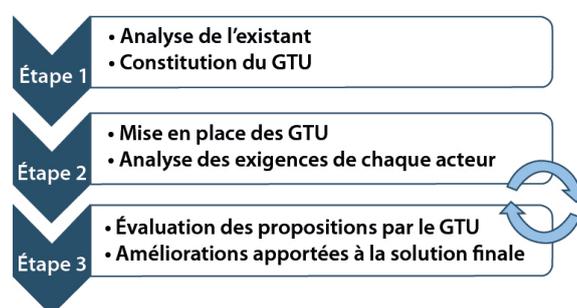


Figure 1 : étapes de conception

7. Analyse de l'existant

Une étude détaillée du poste de travail existant a été mise en place, cela afin principalement d'appréhender l'environnement global de production, ainsi que les contraintes particulières liées au processus de fabrication.

De ce fait, une analyse méticuleuse des gestes et postures des opérateurs, assistée par des moyens vidéos et la réalisation de chronologies d'opérations a été réalisée. Cette analyse a permis de montrer que selon l'étape du processus de fabrication, les opérateurs sont contraints d'adopter des positions très différentes les unes des autres afin de réaliser leur travail. Ceci rend difficile la mise en place d'une protection étanche, qui favoriserait le confinement des matières. En effet, les solutions de type "boîte à gants" ou "isolateur" classiques exigent que l'opérateur adopte une posture statique du fait de la position des ronds de gants, fatigante sur le long terme et ne lui permettant pas de réaliser aisément toutes les opérations dans l'isolateur.

→

Les observations réalisées dans l'installation existante ont mis en exergue le fait que les opérateurs pour réaliser les différentes tâches du mode opératoire, doivent en l'espace de quelques minutes adopter les 3 positions différentes suivantes :

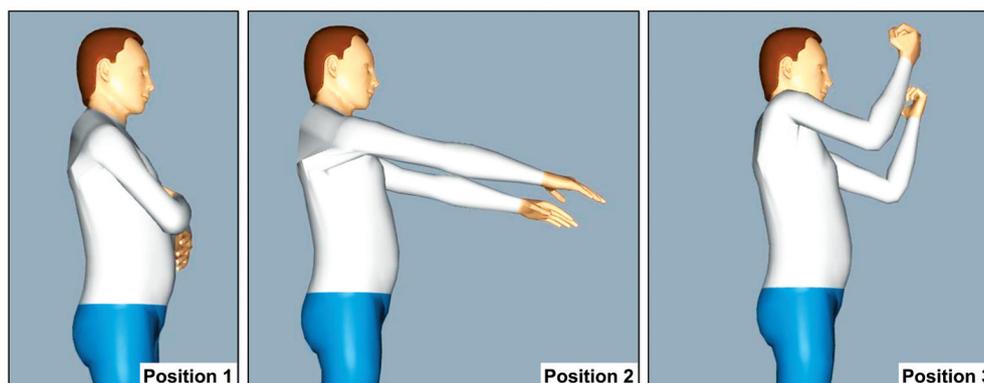


Figure 2 : positions à adopter pour le mode opératoire

- **Position 1** : actionner des molettes situées devant et au milieu de la table de travail – opérateurs avec les bras pliés, les coudes à la hauteur de la taille et les mains positionnées devant le ventre ;
- **Position 2** : régler des leviers posés au fond, à droite et à gauche de la table de travail. Ces zones sont peu accessibles et l'opérateur ne peut pas se déplacer depuis la position centrale – opérateurs avec les bras totalement dépliés et placés soit tout droit, soit vers la gauche ou la droite, mais toujours en-dessous de la ligne des épaules ;
- **Position 3** : récupérer les outils placés en hauteur, dans la partie devant la table de travail – opérateurs avec les bras pliés et en rotation vers le haut, avec les paumes de mains dirigées vers leur visage, les coudes presque alignés avec les épaules mais un peu en-dessous de cette ligne.

8. Remise à plat des données d'entrée du projet (image 2)

Au-delà du respect des exigences réglementaires auxquelles l'usine est soumise, ainsi que des normes et standards des métiers techniques impliqués dans le projet (résistance des matériaux, contraintes mécaniques, d'électricité et de ventilation notamment), l'analyse de l'existant a permis d'enrichir le cahier des charges fonctionnel du projet avec :

- Une liste d'équipements et d'outils existants, ayant fait leurs preuves, à réutiliser dans la future usine ;
- Une liste de "souhaits" du futur utilisateur, concernant notamment les problématiques de manque de visibilité et de dextérité liées au port d'équipements de protection individuelle ;
- Une liste de recommandations liées aux contraintes d'exploitation (accessibilité) posées par le besoin de confinement de l'espace de travail.



© Orano/Éric Larreyadieu

Image 2

Cet ensemble de données d'entrée a fait l'objet d'une présentation au sein du projet, afin que tous les acteurs participant à la conception (MOE, MOA et futurs utilisateurs) soient "au même niveau" les uns vis-à-vis des autres. Dans le cadre de groupes de travail, la connaissance des contraintes d'autrui favorise la mise en place d'un travail collectif de co-construction d'une solution "commune", qui réponde au maximum aux contraintes du projet.

Par ailleurs, en cas d'impossibilité de prise en compte de l'une des exigences identifiées, celui qui la porte est plus enclin à trouver des compromis qui satisfassent le plus grand nombre de participants. Cette démarche permet également de garantir la fidélité des "souhaits" exprimés par les futurs utilisateurs, liés à leurs tâches et contraintes rencontrées au quotidien.

9. Proposition de solution -> Evaluation -> Proposition de solution -> Evaluation -> ...

Les métiers techniques, assistés des ergonomes du projet, ont démarré un processus de définition de solutions "futures probables", passant d'esquisses à une solution détaillée, à laquelle tous les acteurs du projet ont pu contribuer. À chaque étape du processus (de la solution la plus "brouillon" à celle choisie), un point d'arrêt a été fait avec les participants du GTU, afin de recueillir leur point de vue et consolider ainsi les choix de conception faits.

Lorsqu'une version aboutie de la solution envisagée a été disponible, le travail d'évaluation du GTU a été mené en réalité virtuelle : sur la base de la maquette 3D du nouveau poste de travail, les participants, munis de casques ou de lunettes 3D, ont pu "utiliser" virtuellement la solution. Cela a permis notamment aux futurs utilisateurs de visualiser la disposition des équipements et des outils dans le nouvel espace de travail, leur accessibilité aussi bien pour les opérations d'exploitation que de maintenance, et enfin de mieux appréhender les nouvelles séquences d'opérations et contraintes spatio-temporelles associées.

Les participants du groupe de travail ont pu visualiser virtuellement les dispositions de conception prévues, et les tester dans un cadre très proche du réel. On a pu observer par exemple que dans certaines postures, l'opérateur devait presque entrer l'une de ses épaules entièrement dans le rond de gant prévu à cet effet, pour pouvoir réaliser son travail correctement. De plus, des passages d'outils d'une main vers l'autre ont été observés, avec un bras dans la **position 1** et l'autre dans la **position 3** (cf. figure 2).



Aussi, il a été possible de valider l'ajout d'une opération de pesée sur la droite du poste de travail, dans une zone difficile d'accès (si l'opérateur doit rester placé en zone centrale du poste, comme c'est le cas aujourd'hui) et qui nécessite un déplacement de l'opérateur sur le côté.

Ainsi, la solution retenue à l'issue de ce processus itératif comporte notamment un système de confinement qui autorise un positionnement moins contraignant et strict des bras des opérateurs, tout en leur permettant de ne plus porter ni de masque avec appareil filtrant, ni de couches supplémentaires de vêtements / gants. Par ailleurs, la disposition de certains équipements et outils a été revue, afin de les agencer plus



adéquatement avec les séquences logiques d'opérations à réaliser sur la table de travail.

Cette solution est en cours d'implémentation. Elle dispose de tous les atouts pour répondre aux enjeux initiaux de l'étude d'ergonomie du poste de travail :

- La qualité finale du produit doit être améliorée, dans la mesure où le confinement et l'étanchéité de la solution qui englobera la table de travail, associés à un système plus efficace de ventilation, doivent favoriser la manipulation des substances dangereuses ;
- Les protections vis-à-vis des opérateurs et de l'environnement sont renforcées et ne reposent plus sur le port d'équipements individuels de protection. Par ailleurs, cela contribue également à l'amélioration de la qualité du produit (augmentation de la visibilité et de la dextérité des opérateurs) ;
- Et enfin, cela permettra également de réduire les coûts d'exploitation associés à ce poste : moins de tenues et masques à entretenir, plus de temps de travail effectif des opérateurs, moins de perte des substances (la nouvelle conception de la table de travail élimine des zones de dépôt / cumul de matières et optimise la circulation de l'air).

10. L'Homme au centre de la production

De manière plus transverse, la solution de protection envisagée pour ce nouveau poste de travail est en phase de validation finale au sein du projet. Elle doit être déployée dans la nouvelle usine en cours de construction. Cette solution apporte beaucoup de progrès à ce poste de travail, et replace les opérateurs au centre de la production.

Lors des phases d'analyse de l'existant et d'évaluation des solutions envisagées par le biais des GTU, il est apparu que les femmes et les hommes travaillant actuellement sur ce poste de travail, estiment que leur contribution au "bon déroulement" de la production n'est pas à la hauteur de leurs capacités et connaissances. Pour certains, ils ont évoqué "subir" les conditions de travail, ne pouvant pas être de véritables acteurs des résultats de production de leur usine. Les difficultés de réalisation des tâches, associées à un poste de travail qui peut largement être optimisé, au-delà des craintes des opérateurs vis-à-vis des risques encourus, constituent autant de freins à la mise en place d'un travail efficace et de qualité.

Un accompagnement doit particulièrement être mis en place à ce niveau dans la future usine, afin de mesurer les impacts (positifs et négatifs) de la nouvelle solution de protection sur le travail réel et le ressenti des opérateurs.

11. Conclusions et perspectives

La mise en place d'une approche pluridisciplinaire, participative et itérative lors de la conception de solutions (techniques, technologiques, organisationnelles ou autres), est applicable à toute situation de travail qui nécessite d'être optimisée. Cette démarche favorise la prise en compte de l'ensemble des aspects et contraintes composant cette situation de

....→

travail, y compris sous l'angle des facteurs socio-organisationnels et humains.

Notre retour d'expérience montre que lorsque cette démarche est intégrée suffisamment tôt avec des spécialistes du domaine des Facteurs Humains, les gains sont considérables, aussi bien en termes de fiabilité mais également de performance, de sécurité, de qualité de production et de satisfaction des opérateurs lors qu'ils sont à leur poste de travail.

Le rôle et la place de l'Homme sont envisagés dans la globalité des situations de travail, et les moyens et outils dont ils ont besoin sont adaptés à leurs pratiques. Par ailleurs, leurs interventions sont cadrées de manière à limiter, voire prévenir, toute action qui puisse potentiellement être source de défaillance, tout en leur laissant suffisamment de marges de manœuvre pour intervenir en cas de besoin notamment pour corriger une défaillance du système sociotechnique.

Cette méthodologie de conception peut être appliquée à tout secteur d'activité, notamment l'industrie pharmaceutique. En complément aux démarches classiques d'ingénierie de conception, l'industrie pharmaceutique peut bénéficier des apports des Sciences Cognitives, Humaines et Sociales et ce quel que soit le volume de production.

Glossaire

Concept 3D : Dull, Dirty and Dangerous

Dull : Monotome, ennuyeux, sans intérêt

Dirty : Salissant, contaminant, pénible

Dangerous : Dangereux

FH : Facteurs Humains

GTU : Groupe de Travail Utilisateurs

MOE : Maîtrise d'Œuvre

MOA : Maîtrise d'Ouvrage

Définitions

Les Facteurs Humains : ensemble de facteurs sociotechniques ayant une influence sur la performance et plus largement sur le travail humain, tels que les compétences, l'environnement et les outils de travail, les caractéristiques des tâches et l'organisation (notamment).

Ergonomie : Discipline scientifique qui étudie la relation entre l'Homme et les facteurs sociotechniques qui composent le travail, afin de contribuer à leur définition / conception et assurer ainsi qu'ils soient utilisés avec le maximum de confort, de sécurité et d'efficacité par le plus grand nombre de personnes.

Bibliographie

(1) Guérin F., Laville A., Daniellou F., Duraffourg J. et Kerguelen A. (2007). "Comprendre le travail pour le transformer : la pratique de l'ergonomie", ANACT, Lyon-Montrouge, 5ème édition.

(2) Daniellou, F. (2013). "La prise en compte des facteurs humains et organisationnels dans le projet de conception d'un système à risques." Numéro 2013-05 des Cahiers de la Sécurité Industrielle, Fondation pour une Culture de Sécurité Industrielle, Toulouse, France (ISSN 2100-3874).

(3) Cambon Julien. "Vers une nouvelle méthodologie de mesure de la performance des systèmes de management de la santé-sécurité au travail." Thèse de doctorat en Sociologie. École Nationale Supérieure des Mines de Paris, 2007. Français.

(4) ISO 9241-210:2010. Ergonomie de l'interaction homme-système – Partie 210 : "Conception centrée sur l'opérateur humain pour les systèmes interactifs."

Le digital, le digital, le digital, le DI.GI.TAL !!

Par Carine TOSCANO & Matthieu DEBOEUF-ROUCHON - ALTRAN
carine.toscano@altran.com

Plus un seul secteur n'échappe à ce mot, pas un jour ne passe sans que nous l'entendions, plus une réunion ne se déroule sans qu'il n'en soit fait écho. Le digital est partout, en tout, et cristallisateur d'un sentiment ambivalent oscillant entre anxiété et euphorie. Tantôt annonciateur d'un monde où travail, relation, confort seraient les maîtres mots, tantôt annonciateur d'un monde où l'humain serait en perte, où systèmes d'informations dicteraient leurs lois aux Hommes. Le digital est "poreux", transverse au personnel comme au professionnel et l'industrie pharmaceutique, comme de nombreuses industries aujourd'hui, est un secteur en pleine mutation où le digital dans son ensemble devient omniprésent.



Le contexte actuel, pourtant, pourrait se résumer à deux caractéristiques. D'un côté une pression économique entraînant une contraction des budgets, de l'autre une augmentation constante de la régulation du médicament. Ces facteurs réunis poussent les laboratoires à se transformer en s'appuyant sur le digital afin de redéfinir leurs stratégies tout autant dans leur business model, leur distribution, leur organisation interne, leurs méthodologies de travail, leur politique RH... Au-delà de la source d'innovation et de renouveau pour l'industrie pharmaceutique que le digital peut laisser apparaître, le numérique n'est pas un remède miracle, il doit permettre de générer de la valeur, humaine spécifiquement.

Nous vivons une véritable révolution digitale en santé : nous voyons apparaître une évolution du modèle classique des entreprises pharmaceutiques, à savoir "R&D et fabricant de médicaments", vers un autre modèle se définissant comme "offreur de solutions thérapeutiques complètes alliant produit et service au patient". C'est un changement profond qui s'opère !

Le rythme des évolutions des nouvelles technologies est en croissance constante. Il faut désormais composer avec une accélération constante ou les entreprises mettent souvent plus de temps à s'approprier les nouveaux usages qu'à les intégrer dans leur propre organisation. Intelligence Artificielle, Système d'informations, Big Data, Analyse prédictive, mobilité... Le point de départ des

....→

chantiers de transformation est souvent lié au fait que les contraintes que nous avons cité ci-dessus rejoignent les aspirations des collaborateurs à limiter les contraintes du quotidien et utiliser le digital pour gagner en productivité, en efficience et donc en confort.

Au-delà des collaborateurs, de nombreux métiers apparaissent et l'on voit fleurir de nouveaux profils là où l'on ne les attendait pas : **Data Analyst, Data Scientist, Programmeur en Intelligence Artificielle, Développeur d'Application**.... Auparavant relégués dans les services informatiques, ces nouveaux métiers sont intégrés aujourd'hui au plus près des directions métiers pour s'adapter aux besoins collaborateurs et non l'inverse.

Conscients que l'intégration et la mise en place des nouvelles technologies n'est plus une option mais une nécessité, les laboratoires initient le développement d'un nouvel écosystème de travail, plus automatisé, plus fluide et contrairement à ce que nous pouvons penser, l'Industrie 4.0 n'a pas pour but de remplacer l'humain mais de l'aider à travailler plus efficacement.

Les entreprises qui réussiront leur transformation digitale seront celles qui placeront l'humain au cœur de leur projet de transformation.

1. L'Humain au cœur des réflexions.

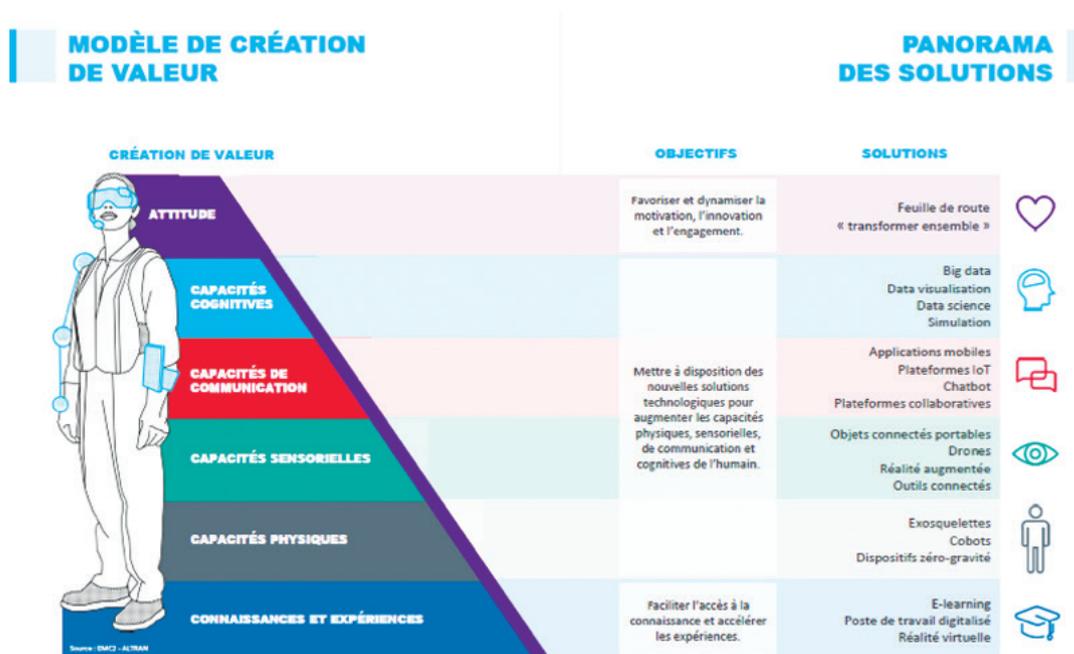
Au-delà de la création et l'utilisation d'outils innovants et collaboratifs, il s'agit d'un changement profond qui impacte directement chacun d'entre nous dans son quotidien.

La réalité est assez binaire. La productivité en entreprise n'est pas proportionnelle aux outils utilisés mais bien à l'utilisation que les collaborateurs en font ! La performance ce sont les utilisateurs pas les outils !

Il est donc primordial de placer l'humain au centre des réflexions, au cœur de l'Industrie du Futur pour:

- exploiter les nouvelles solutions technologique,
- pour faciliter l'accès à la connaissance,
- accélérer les expériences (e-learning, poste de travail digitalisé, réalité virtuelle, applications mobiles...),
- augmenter les capacités physiques, sensorielles, de communication et cognitives (simulateurs, big datas...)
- favoriser, dynamiser la motivation, l'innovation et l'engagement.

Car c'est bien sur tous ces aspects que le digital a un impact. C'est en cela que le travail en mode design thinking et en agilité est souvent mis en avant.



2. Le changement oui, dans la collaboration et l'échange.

On parle beaucoup de transformation digitale au sein de l'entreprise mais très peu de conduite du changement qui est pourtant primordiale si on veut une transformation réussie, acceptée et partagée par tous.

Une conduite de changement bien préparée est nécessaire afin d'anticiper les freins et de mener à bien cette révolution à laquelle les collaborateurs doivent faire face, collectivement ou individuellement. Ce travail est susceptible de constituer un projet à part entière pour accompagner cette transformation dont les chantiers sont nombreux : RH, économique, marketing, organisationnel. Afin de réussir sa transformation, il est primordial de mener une réflexion avec les équipes car cette transformation est une évolution des manières de travailler et pas seulement une arrivée de nouveaux outils.

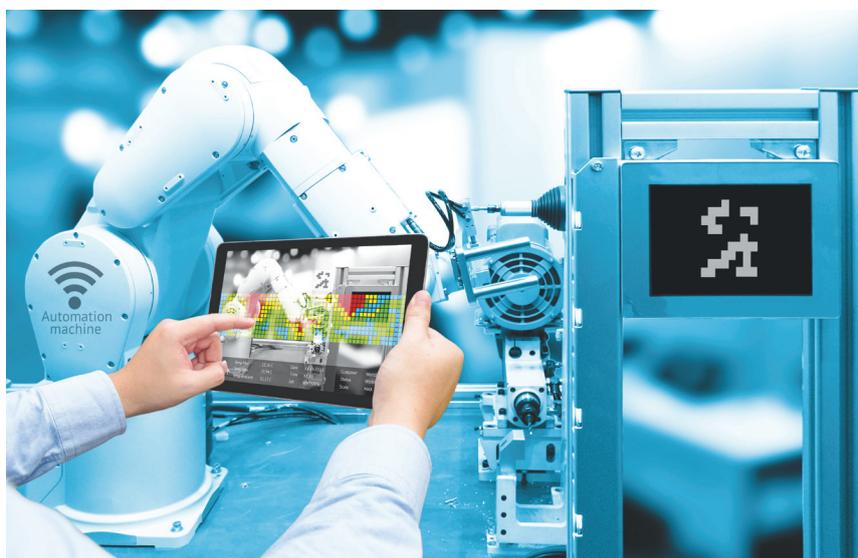
Nous pensons souvent, par erreur, que les outils digitaux sont facilement adoptés par les utilisateurs car ils sont plus intuitifs et ergonomiques. Pourtant, même s'il peut y avoir des processus digitalisés simplifiés, ce sont les règles et les procédures métiers internes qui sont souvent complexes. En simplifiant le processus, on facilitera la digitalisation et l'atteinte des objectifs de performance associés. L'outil sera mis au service d'un processus simplifié et non le processus au service de l'outil!

Pour s'assurer d'une adhésion maximale autour du projet de transformation numérique, l'entreprise doit donc impliquer ses collaborateurs dans la réflexion afin qu'ils en perçoivent l'intérêt et se sentent rassurés sur l'avenir de leur métier et qu'ils deviennent porteur de la transformation.

Pour cela il faut mettre en place une stratégie d'adhésion ainsi qu'une démarche pédagogique.

Mettre en place une démarche participative avec les acteurs métier basée sur le design thinking en identifiant les différentes populations, en les rencontrant, écoutant les besoins liés à leur métier, pour bien comprendre leurs attentes, freins et craintes et les rassurer via une communication ciblée et appropriée :

- Expliciter les enjeux de la transformation et les objectifs que la société souhaite atteindre.
- Expliciter les avantages que chacun pourra retirer de cette transformation.
- Favoriser l'échange, notamment lors de la construction de la cible, afin de créer une réelle dynamique de partage dans la transformation.
- Former aux nouveaux outils, mais aussi aux nouveaux enjeux, via par exemple des digital labs, des learning games.... permettant une forte implication et de l'interaction...utiliser les outils de la transformation digitale pour la formation provoque généralement une dynamique bénéfique.



3. Retour d'expérience : les opérationnels face à la transformation digitale

Comme beaucoup de laboratoires, un de nos clients déploie son plan de transformation digitale en développant de nouveaux processus, et ce à tous les niveaux et entités de l'entreprise. Dans ce cadre, la Direction des Opérations Qualité a lancé une initiative de simplification et de digitalisation des processus Qualité dans le but d'optimiser la rentabilité et la maîtrise des coûts.

Nous avons accompagné une première réflexion sur un processus pilote éligible à la digitalisation, le processus Auto-Inspection en recherche et développement en vue de réduire le temps de cycle, la charge associée et accroître la valeur ajoutée de l'auditeur.

Nous avons travaillé avec les équipes sur :

1. Une VSM (Value Stream Mapping ou Cartographie) du processus actuel : étapes, goulots, actions à non-valeur ajoutée, leviers de digitalisation...
2. Étude d'opportunité de digitalisation
3. Recommandation et enjeux associés
4. Stratégie de déploiement et feuille de route pour la digitalisation (intégrant le change management)

C'est ainsi que nous avons repensé l'ensemble du processus en partant des besoins collaborateurs et du processus actuel. Nous avons créé un écosystème digital pour automatiser tout un ensemble d'actions. Nous avons repensé la façon dont la liste des auto inspections annuelle est établie grâce à l'intelligence artificielle. Nous avons également repensé le système de signature électronique pour qu'il s'imbrique parfaitement et en toute fluidité. Enfin, l'intégration de robots "Beam", c'est à dire de robots sur roues avec écran à hauteur d'homme, et qui se manipule à distance et sont équipés d'un micro et d'une caméra (cf. image 1), nous est apparu intéressante pour répondre aux besoins d'assurer des auto inspection à distance. →



Image 1 : exemples de robots "beam"

Le pivot de cette solution est le processus de saisie d'auto inspection. Nous l'avons repensé dans une application intégrée à une tablette qui ont été mis à disposition des équipes terrain. Ces équipes, qui ne travaillaient jusqu'alors que sur des supports papier, ont reçu leur planning d'auto inspection sur leur tablette, avec des templates standards, des liens au systèmes d'informations utiles... la saisie de leurs comptes rendus d'auto inspection directement sur les tablettes en mode notes et l'intégration directe de documents ont permis un réel gain en efficacité, en suivi et en autonomie...et en confort de travail.



Les Résultats que nous attendons :

1. 30% de réduction de charge (préparation, rédaction, signatures...)
2. 100% Satisfaction utilisateurs (ergonomie, valeur ajoutée en analyse...)
3. 40% de réduction de temps de cycle
4. Réduction des coûts

La conduite du changement a été une action clé pour réussir la digitalisation. La communication, la formation, et l'implication du middle management se sont avérées décisives. Ces derniers, en utilisant également ces nouveaux outils, ont montré l'exemple et ont ainsi rassuré et soutenu leurs équipes.

La dotation de smartphones / tablettes haut de gamme et l'accès internet non bridé ont ainsi renforcé la valorisation et la responsabilisation des collaborateurs. Cela a eu un effet déterminant sur l'adhésion. Ainsi, cette population extrêmement nomade a également pu apprécier un confort de travail plus important grâce à ces nouveaux outils.



À quel point faites-vous confiance à vos données ?

À leur fiabilité ? À leur sûreté ? À leur intégrité ? Les données sont à la base de toutes les prises de décision dans le laboratoire. Il est donc crucial de vous assurer qu'elles soient précises, fiables et complètes afin de prendre, en toute confiance, les bonnes décisions quant à la qualité des produits et au contrôle d'éventuelles contaminations. Une réponse incorrecte à des moments critiques de votre processus de

fabrication peut entraîner des retards de production et des coûts additionnels. Standardisez votre programme de tests microbiologiques pour le contrôle qualité grâce à notre gamme complète de produits et services pour le dosage des endotoxines: Endosafe®, pour les tests de détection microbienne rapide: Celsis®, et pour les tests d'identification microbienne: Accugenix®.

Prenez le contrôle de l'intégrité de vos données sur www.criver.com/MicrobialSolutions 