

## ICH Q12

Un vrai challenge  
pour de vraies opportunités

- **Point de vue de la direction de l'inspection (DI) de l'ANSM sur le document ICH Q12**
- **First steps towards ICH Q12: Leveraging process understanding & development data to define process Established Conditions**
- ***Burkholderia cepacia* a encore frappé**
- **Nouveau guideline Stérilisation de l'EMA**



# Sommaire

N°64 // Janvier 2020

<b>Édito</b> I .....	3
<b>Ils ont participé à ce numéro</b> I Les contributeurs.....	4
<b>Billet d'humeur</b> I Reconnaissance .....	5
<b>Réglementaire</b> I Toutes les actualités .....	6
<b>Actualités</b> I Rencontres A3P Microbiologie .....	8
<b>Actualités</b> I Les rendez-vous A3P en 2020 .....	10
<b>ICHQ12</b> I Introduction .....	11
<b>ICHQ12</b> I Longue vie à ICH Q12 ! .....	13
<b>ANSM</b> I Point de vue de la direction de l'inspection (DI) de l'ANSM sur le document ICH Q12 .....	14
<b>ICHQ12</b> I Les fondamentaux : retours des travaux du GIC A3P ICH Q12 .....	16
<b>ICHQ12</b> I First steps towards ICH Q12: Leveraging process understanding & development data to define process Established Conditions. ....	20
<b>ICHQ12</b> I ICHQ12 Implementation from an Industry Perspective with a Focus on Established Conditions.....	26
<b>ICHQ12</b> I ICH Q12 compliance and Unified Quality and Regulatory Information Management .....	32
<b>Microbiologie</b> I <i>Burkholderia cepacia</i> a encore frappé .....	37
<b>Sterilisation</b> I Nouveau guideline Stérilisation de l'EMA.....	42
<b>Packaging</b> I How to store highly sensitive drugs? The benefit of functional coatings.....	47

## La Vague

Revue trimestrielle N° 64 - Janvier 2020

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

• Directeur de la Publication  
Didier MEYER, Vice-Président A3P  
E-mail : [dgastonmeyer@gmail.com](mailto:dgastonmeyer@gmail.com)  
• Rédactrice en Chef  
Anne RIGOULOT  
• Comité scientifique  
Pierre ANDRÉ, Anne HAYS  
• Coordinateur  
Frédéric ESTASSY  
E-mail : [festassy@a3pservices.com](mailto:festassy@a3pservices.com)  
• Conception & graphisme  
Sophie TORGUE  
E-mail : [storgue@a3pservices.com](mailto:storgue@a3pservices.com)

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

Dépôt 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.



**ABONNEZ-VOUS !**  
Chaque trimestre, recevez votre magazine à l'adresse de votre choix

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

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 FR45 3000 2010 3900 0009 8857 E23 Swift CRLYFRPP

LinkedIn

## Edito

Par Anne RIGOULOT - Rédactrice en chef La Vague



Cher lecteur,

2019 a été pour A3P une année douloureuse puisque marquée par le décès de notre cher Président Gérard Ecotière mais ce fut également une année riche en nouveautés qu'il convient de souligner.

En effet, plusieurs innovations ont été mises en place, comme par exemple les **Mardis A3P** dont l'objectif est de réunir en fin de journée les acteurs de l'industrie pharma dans un lieu lyonnais convivial et gourmand, pour aborder un thème d'actualité avec un expert et ainsi créer des opportunités de networking. Ainsi, de fructueux échanges ont eu lieu sur "Data Integrity / Data Management en 2019 : Quelle énergie dépenser ? Pour quoi faire ?" en mars puis "Nouveaux environnements de travail.

Au delà de la cool attitude, qu'y gagnons-nous ?" en juin et enfin sur "La meilleure compréhension du microbiote humain et son impact potentiel sur le contrôle microbiologique en industrie pharmaceutique" en novembre dernier.

**A3P Tour Production Plan** en juin 2019 avec une journée dédiée à la visite de 2 sites de production lyonnais avec comme thème principal et fil conducteur : "L'amélioration de la performance" en mettant l'accent lors des visites sur la stratégie, les systèmes déployés pour le suivi et l'amélioration de la performance industrielle.

De nouveaux thèmes d'événements comme **Rouging et ICHQ12** ont eu un grand succès.

Grâce à vos retours lors de l'**enquête de satisfaction**, notre magazine La Vague évolue dans un premier temps au niveau du contenu pour être de plus en plus scientifique et technique mais aussi pour vous apporter des informations d'actualité réglementaire et relatives à l'Association.

Enfin, cette année a été conclue par le congrès de Biarritz qui a, encore une fois, été très apprécié au regard de la qualité des présentations et de la richesse des échanges lors des ateliers.

A3P prendra d'autres tournants en 2020 sous la houlette du nouveau Président, Jacques Navellou qui s'attachera avec le bureau et les administrateurs à développer et renforcer A3P tout en s'appuyant sur les valeurs largement déployées par Gérard Ecotière, son ami et notre ami de longue date.

Ainsi, nous poursuivrons la diversification des événements en développant **A3P Tremplin**, en étendant les **Mardis A3P** et **A3P Tour Production Plan** à d'autres régions et en proposant des thèmes d'avenir comme le "Design Thinking" lors du 1<sup>er</sup> "Mardis A3P" en février. Concernant La Vague, nous avons décidé d'avoir à chaque numéro un thème principal avec un invité éditorial expert du sujet, enrichi de quelques articles permettant d'annoncer un événement à venir. Ce concept a été expérimenté en 2019 avec l'édition de juillet dédié aux statistiques et à la maîtrise des procédés.

**Ce premier numéro de 2020 a pour thème ICHQ12 dans la continuité du travail réalisé depuis 2018 sur ce sujet au travers du GIC ou de la journée et faisant couler beaucoup d'encre dans les industries et les autorités de santé.**

Le numéro d'avril aura pour thème principal "Combination Products", celui de juillet portera sur la "Microbiologie" et enfin celui d'octobre sera dédié aux thèmes du congrès.

Je souhaite en ce début d'année, remercier très sincèrement tous les acteurs de La Vague, à savoir, les invités éditoriaux qui font un travail d'exception pour trouver des articles de qualité et vous faire partager l'expertise des acteurs de l'industrie pharmaceutique, les auteurs d'articles pour le temps consacré à transmettre leurs connaissances et leur expertise et le comité de relecture pour leur réactivité car les délais sont toujours très courts. Enfin pour la qualité de leurs prestations, leurs idées innovantes, leur réactivité et leur professionnalisme, je remercie très sincèrement toute l'équipe d'A3P Services.

**Je vous souhaite à tous une très belle et riche année 2020 tournée vers le futur, l'innovation, l'agilité et l'humanité.  
Bien à vous**

Merci à nos Contributeurs

# Ils ont participé à ce numéro



**Aurélien MIEZE RICHARD, rédacteur en chef, invité de ce numéro spécial "ICH Q12"**  
GUERBET

Aurélien Mizee-Richard is pharmacist. She has more than 18 years' experience in international Regulatory Affairs in pharmaceutical industry. Ms. Mizee-Richard has extensive experience in managing regulatory submissions across multiple functions and project teams in an international environment, complying with requirements of Authorities in different regions. She is currently the Head of CMC-Regulatory Affairs for Guerbet.



**Jacques MORÉNAS**  
ANSM

Rédacteur de "Point de vue de la direction de l'inspection (DI) de l'ANSM sur le document ICH Q12"

Jacques Morénas a travaillé plus de 40 ans dans différentes structures du ministère de la santé et notamment à la direction de l'inspection de l'ANSM pendant 25 ans. Il est actuellement conseiller technique du directeur de l'inspection. Il a participé à la rédaction des documents ICH Q9, Q10 et Q12. Il est aussi membre du bureau exécutif du PIC/S en qualité de président du sous-comité formation.



**François GUÉLY**  
ENNOV

Rédacteur de "ICH Q12 compliance and Unified Quality and Regulatory Information Management"



**Viviane NERON DE SURGY**  
VETOQUINOL

Rédacteur de "First steps towards ICH Q12: Leveraging process understanding and development data to define process Established Conditions"

Responsable de la rédaction des dossiers CMC des nouveaux produits vétérinaires et de la veille réglementaire CMC chez Vetoquinol et vice-chair du groupe Qualité de Animalhealth Europe. De formation ingénieur agronome avec une spécialisation en chimie analytique, Viviane a exercé différents postes en Production, Qualité et Compliance réglementaire avant de se spécialiser dans le domaine de la CMC réglementaire dans l'industrie humaine puis vétérinaire



**Johanne PIRIOU**  
AKTEHOM

Rédacteur de "ICH Q12 / Les fondamentaux Retours des travaux du GIC A3P ICH Q12"

Ingénieure en Biochimie/Biotechnologies (INSA Lyon), Johanne Piriou est consultante en maîtrise Produit/Procédés Pharmaceutiques chez AKTEHOM depuis 13 ans.

Johanne a mené des projets de mise en service, qualification, validation et démarrage d'unités de production (Produits finis stériles ou Drug Substance destinés à des produits finis stériles).

Au travers de ces projets de démarrage d'installation et en accompagnant des plans d'amélioration continue et de remédiation, Johanne s'est spécialisée dans la maîtrise de la contamination microbiologique et l'assurance de stérilité.

Les domaines d'expertise de Johanne se complètent par des sujets tels que la mise en œuvre opérationnelle de l'approche QbD, la définition de Control Strategy et leur implémentation, ainsi que la Validation de procédés.

Aujourd'hui, Johanne pilote l'expertise Control Strategy, QbD, et Product Lifecycle Management au sein du cabinet de conseil AKTEHOM.



**Arnaud CARLOTTI**  
EUROFINS

Rédacteur de "Burkholderia cepacia a encore frappé"

Depuis plus de 30 ans, Arnaud CARLOTTI est passionné par la microbiologie industrielle et les problématiques de production en condition stériles, investigations des non conformités, root cause analyses, proposition et mise en œuvre des CAPAs.

En tant qu'expert reconnu, il a publié à ce jour plus de 30 articles scientifiques et chapitres d'ouvrages (eg. 2018 PDA/DHI publishing «Contamination Control volume 5 chapter 14».

## Rédacteurs de "ICHQ12 Implementation from an Industry Perspective with a Focus on Established Conditions"

**Mihai BILANIN**  
GSK VACCINES

Mihai Bilanin (Global Regulatory, CMC Excellence) holds a PhD in Chemistry and has spent over 17 years in the pharmaceutical industry, with the last 15 years in Global Regulatory Affairs in Canada and Europe. He has managed worldwide regulatory projects in development, registration and life-cycle management (various degrees of complexity). Lately, Mihai has focussed on regulatory matters related to the Quality by Design approach and ICHQ12, in addition to managing a team of Regulatory CMC writers.

**Siobhan AHERN**  
GSK VACCINES

Siobhan Ahern (Global Quality, Technical Lifecycle, GSK Vaccines), has an international executive MBA and prior to working at GSK has over 10 years of experience in marketing roles of increasing responsibility at a global provider of polymer materials. She has been at GSK vaccines for over 5 years working in project management, lifecycle and her current role as Technical Lifecycle in global quality.

**Cristiana CAMPA**  
GSK VACCINES

Cristiana Campa, PhD, is currently a Technical R&D Advisor and Fellow at GSK Vaccines, with 20 years' experience in biologics and related analytical and development strategies, gained in different universities and companies. She joined Novartis Vaccines in 2006, focusing on development, validation and transfer of analytical methods for release and characterization of several vaccine products, first as senior manager and then as Head of Analytical Development, Italy. Since 2012, Cristiana has worked on Quality by Design (QbD) principles implementation for vaccines. After acquisition of Novartis Vaccines by GSK in 2015, she has been the Head of QbD Integration and, until June 2018, the Head of Science and Development Practices in Technical R&D, covering QbD implementation, Knowledge Management and Development roadmaps.

**Geoffroy GELDHOF**  
GSK VACCINES

Geoffroy Geldhof is an Expert scientist at GSK Vaccines Research & Development center in Rixensart, Belgium, where he works in microbial drug substance upstream platform. From 1997 to 2007 he was a scientist at Eli Lilly and company where he developed chemical process for clinical production of API. Since he joined GSK in 2007 he has made contributions in improving adjuvants synthesis and purification, conjugate vaccines, and downstream process. He spent the last three years implementing Quality by Design in the organization. He has an M.S. in chemical engineering from the Maurice Institute, Brussels.

**Marcello COLAO**  
GSK VACCINES

Marcello Colao currently holds the position of Director Regulatory & Technical Lifecycle within the Global Quality organization of GSK Vaccines aimed at sustaining and leveraging the successful lifecycle management of GSK vaccines from both a regulatory and technical perspective. Marcello joined GSK Vaccines in 2012 as Director Quality & Regulatory Compliance to lead the Regulatory Conformance Transformation of the company. Prior to that, he worked for Pfizer where he held positions of increasing responsibilities within the Global Quality Operations organization. Marcello holds a Master Science degree in Chemistry and has 20+ years' experience in the pharmaceutical industry with an extensive knowledge of pharmaceutical operations, Quality Systems as well as Regulatory Compliance matters.

*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 Patrick HIBON DE FROHEN - Membre du CA A3P

## Reconnaissance



François Morel

Il m'a été demandé de rédiger un billet d'humeur, en me laissant libre de définir la nature de cet humeur et j'avoue que mes sentiments sont multiples et pour cause !

D'abord, un sentiment de profonde tristesse. Gérard Ecotière a rejoint les étoiles. Il était un président novateur et un phare enthousiasmant pour A3P, un ami pour nous tous. Je ne reviendrai pas sur le texte de l'encart joint avec le dernier numéro de La VAGUE où ce qui est dit est formidablement juste et sincère.

À titre personnel, j'ai connu Gérard d'abord, professionnellement, il y a près de quarante ans, alors qu'il débutait chez Sartorius. Nous ne nous sommes jamais quittés, qu'il fût chez Millipore ou enfin chez Pall, et moi dans les différents labos où j'ai exercé. Il a été le premier équipementier à me suivre à l'IMT et me permettre de constituer des plateaux techniques pour nos jeunes professionnels.

Il est venu me chercher, avec Frédéric, son complice, pour rejoindre l'A3P comme administrateur où j'ai été remarquablement accueilli. J'ai ainsi vu et vécu de l'intérieur ce que je percevais de l'extérieur (et je le dis sans flagornerie, ce qui n'est pas mon style, ceux qui me connaissent bien savent que je suis plutôt d'un naturel impertinent !) : une association qui, sous son impulsion, s'était formidablement développée, avec sagesse, dynamisme et innovation, avec une équipe opérationnelle riche de compétences et des administrateurs sérieux, studieux mais tous prompts à rire aux "histoires de l'ami Gégé". Et j'ai vu évoluer le Congrès de Biarritz, au moment où d'autres congrès disparaissaient, notamment à Tours, passer de 200 à près de 700 congressistes. NON, Biarritz n'est pas le lieu éphémère d'un G7, mais bien LA VILLE emblématique du Congrès d'A3P.

J'ai vu naître journées spécifiques, forums, tables rondes, les GIC, les structures à l'internationale, et bien d'autres choses encore. Et enfin tout cela dans une exceptionnelle et rare ambiance de convivialité, de partage, de respect, d'écoute, et j'ose le dire, d'amitié. Comment voulez-vous que devant de tels constats je ne sois pas aussi et malgré tout de bonne humeur ?

**Alors merci à toi Gégé, mon ami et mon Maître, pour ce que tu as réalisé. Tu es par tes œuvres, l'héritage transmis et ta personnalité riche de tant de valeurs, devenu immortel pour la postérité.**

**Alors Vive l'A3P !**

# Règlementaire

## À ne pas manquer !

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

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

### Développement - Development

Origine	Titre	Type	Date
ICH	<b>Q5A (R2) Informal Working group - Viral Safety Evaluation of Biotechnology Product Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin</b> <i>Création d'un WG pour finaliser le concept paper sur la révision de l'ICH Q5A.</i>	Info	08/08/2019
ICH	<b>S12 Informal Working group - Impurity: Assessment and Control of Extractables and Leachables</b> <i>Création d'un WG pour finaliser le concept paper de l'ICH S12.</i>	Info	08/08/2019
ANSM	<b>Gestion des établissements pharmaceutiques : l'ANSM met en place un "fast-track" pour les produits innovants et dématérialise les procédures - Point d'Information</b> <i>Nouvelle procédure visant à réduire le délai d'instruction des autorisations d'implantation des établissements pharmaceutiques fabricants de médicaments nouveaux ou innovants de 90 à 60 jours.</i>	Info	01/10/2019
FDA	<b>Using the Inactive Ingredient Database - Guidance for Industry</b> <i>Ce guide décrit la base de données sur les ingrédients inactifs de la FDA (IID) et fournit des recommandations sur la manière d'utiliser l'IID dans la mise au point de médicaments. Le guide décrit également comment l'IID peut être utilisée pour évaluer la sécurité des excipients, ce qui peut affecter le dépôt de la demande et l'examen scientifique.</i>	Draft	10/07/2019
EMA	<b>EMA/FDA analysis shows high degree of alignment in marketing application decisions between EU and US</b> <i>L'EMA et la FDA sont alignées sur plus de 90% des décisions d'autorisation de mise sur le marché de nouveaux médicaments. C'est l'une des conclusions d'une analyse conjointe de l'EMA et de la FDA comparant les décisions relatives à 107 nouvelles applications de médicaments dans les deux agences entre 2014 et 2016.</i>	Info	16/08/2019
WHO	<b>WHO Biowaiver Project: Prioritization Exercise of APIs on the Model List of Essential Medicines for Solubility Determination and BCS-Based Classification QAS/19.813</b> <i>Proposition de directive de l'OMS afin de réduire le risque de bio-inéquivalence à un niveau acceptable lorsqu'on accorde une dispense de la démonstration de bioéquivalence.</i>	Draft	01/08/2019

### Analytique - Analytical

Origine	Titre	Type	Date
Ph. Eur	<b>Revised 2.4.20: Determination of elemental impurities</b> <i>Ce draft propose une révision complète du chapitre, notamment en ce qui concerne la préparation de l'échantillon-Commentaires au plus tard le 31 décembre 2019.</i>	Draft	16/10/2019
JP	<b>New "Bacterial Endotoxins Test and alternative methods using recombinant protein-reagents for endotoxin assay"</b> <i>Ce nouveau chapitre repose sur le rôle important du facteur C dans la réaction de l'endotoxine avec le réactif LAL classique – (Pour rappel, les chapitres Ph. Eur. 2.6.32. "Test for bacterial endotoxins with recombinant factor C (rFC)" et l'USP &lt;85&gt; "Bacterial Endotoxins Test" sont également en discussion).</i>	Draft	16/10/2019
USP	<b>Revised &lt;1117&gt; Microbiological Best laboratory Practices</b> <i>Ce draft propose une révision complète du chapitre existant avec de nouvelles sections relatives à l'évaluation des risques, au transfert de méthode et à l'intégrité des données. Commentaires au plus tard le 31 janvier 2020.</i>	Draft	01/11/2019
USP	<b>New &lt;1153&gt; Drug Products Containing Nanomaterials</b> <i>Ce nouveau chapitre fournit des indications sur la composition et les attributs des nanomatériaux car ils peuvent avoir une incidence sur la qualité et les performances des médicaments. Commentaires au plus tard le 31 janvier 2020.</i>	Draft	01/11/2019
USP	<b>New &lt;1229.18&gt; Viral Clearance</b> <i>Ce nouveau chapitre décrit les méthodes à mettre en oeuvre pour l'élimination des virus. Commentaires au plus tard le 31 janvier 2020.</i>	Draft	01/11/2019

## Réglementaire

## Inspection – Inspection

Origine	Titre	Type	Date
ANSM	<b>Synthèse d'activité 2018</b> <i>Synthèse de l'activité 2018 de l'ANSM</i>	Rapport	12/09/2019

## Fabrication – Manufacturing

Origine	Titre	Type	Date
PIC/S	<b>Focused stakeholders consultation on revised draft PIC/S GMP Guide Annex 2A (Manufacture of Advanced Therapy Medicinal Products for Human Use) and Annex 2B (Manufacture of Biological Medicinal Substances and Products for Human Use)</b> <i>Consultation sur le projet de révision de l'Annexe 2 du guide PIC/S des GMP (Fabrication de substances et de médicaments biologiques à usage humain). Annexe 2A (PS / INF 25/2019 (Rev. 1)) : Fabrication de médicaments de thérapie innovante à usage humain ; Annexe 2B (PS / INF 26/2019 (Rev. 1)) : Fabrication de substances et de produits médicaux biologiques à usage humain. La période de consultation est de 3 mois et s'étend du 20 septembre 2019 au 20 décembre 2019.</i>	Info	20/09/2019
FDA	<b>Risk Evaluation and Mitigation Strategies: Modifications and Revisions Guidance for Industry</b> <i>Ce guide fournit des informations sur la manière dont la FDA définit les types de modifications apportées aux stratégies d'évaluation et d'atténuation des risques (REMS) approuvées, comment les titulaires de demandes doivent soumettre les modifications apportées à un REMS approuvé et comment la FDA traitera les soumissions des détenteurs de demandes de modification de REMS.</i>	Final	09/07/2019
EMA	<b>Questions and answers on the exemption from batch controls carried out on ATMPs imported into the European Union from a third country</b> <i>Précisions sur les obligations liées à l'acceptation des lots d'ATMP fabriqués dans un pays tiers et importés en Europe.</i>	Q&A	21/08/2019
WHO	<b>Guideline on Data Integrity - Working Document QAS 19.819</b> <i>Proposition de lignes directrices sur la maîtrise de l'intégrité des données. En consultation pour commentaires jusqu'au 15 janvier 2020.</i>	Draft	02/10/2019
ANSM	<b>Consultation publique - Projet de transposition de l'annexe 17 des bonnes pratiques de fabrication européennes</b> <i>Le projet de transposition en droit français de l'annexe 17 des bonnes pratiques de fabrication européennes fait l'objet jusqu'au 15 janvier 2020 d'une consultation publique portant sur la traduction en français du texte par l'ANSM.</i>	Draft	15/10/2019

## Conditionnement/Distribution - Packaging/Distribution

Origine	Titre	Type	Date
Europe	<b>Questions and answers (version 16) - Safety features for medicinal products for human use</b> <i>Mise à jour du document de Questions-Réponses sur les dispositifs de sécurité pour les médicaments à usage humain.</i>	Q&A	25/09/2019
EMA	<b>News bulletin for small and medium-sized enterprises - Issue 47</b> <i>Informations sur l'environnement réglementaire de l'UE en matière de médicaments. Publié quatre fois par an par l'EMA.</i>	info	24/08/2019
FDA	<b>Drug Master Files Guidance for Industry</b> <i>Révision du guidance sur le Drug Master File. Ce guide fournit des instructions détaillées sur la soumission d'un DMF.</i>	Draft	18/10/2019

## Brexit

Origine	Titre	Type	Date
MHRA	<b>MHRA guidance and publications about a possible no-deal Brexit</b> <i>Informations sur la réglementation des médicaments et des dispositifs médicaux en cas de "non accord" sur le Brexit. Publication d'une série de documents d'orientation à l'intention des acteurs du secteur du médicament concernant les arrangements proposés pour la réglementation des médicaments, des dispositifs médicaux et des essais cliniques, en cas de "non accord" sur le Brexit.</i>	Info	22/10/2019

Actualités

# 18 & 19 mars, Tours

## Les rencontres A3P Microbiologie



**MicroBiologie**

Tours // France  
18 & 19 Mars 2020

Conférences  
Sessions partenaires  
Exposition

**Méthodes alternatives**

**Contrôles microbiologiques "in-line /on-line"**

**"Warning letters" et injonctions, pour cause microbologique**

**Les partenaires**



Rejoignez la  
communauté A3P  
[LinkedIn](#)



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



**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](http://www.terangagroupe.com)



# Vos rendez-vous en 2020

## MARS

5 **A3P ESPAGNE  
DATA INTEGRITY**  
Conférences / Expo  
Barcelone, Espagne

18 19 **MICROBIOLOGIE**  
Conférences / Sessions Partenaires / Expo  
Tours, France

## AVRIL

2 3 **CONGRÈS A3P MAROC**  
Conférences / Ateliers / Expo  
Marrakech, Maroc

16 17 **CONGRÈS A3P TUNISIE**  
Conférences / Ateliers / Expo  
Tunis, Tunisie

## JUIN

3 4 **FORUM A3P BELGIQUE  
SINGLE USE CONNEXIONS  
LEACHABLES**  
Conférences / Expo / Visite de site  
Belgique

3 **COSMÉTIQUE**  
Conférences / Expo  
Lyon, France

9 **TOUR PLANT**  
Visite de sites industriels  
France

**CONGRÈS A3P ALGERIE**  
Conférences / Ateliers / Expo  
Alger, Algérie

10 11 **VALIDATION ou NETTOYAGE**  
Conférences / Sessions Partenaires / Expo  
Lille, France

23 **FORUM A3P ITALIE  
EAU**  
Conférences / Expo  
Milan, Italie

## MAI

28 **FORUM A3P SUISSE  
COMBINATION PRODUCTS**  
Conférences / Expo  
Lausanne, Suisse

## JUILLET

2 **SINGLE USE**  
Conférences / Sessions Partenaires / Expo  
Lyon, France

## SEPTEMBRE

22 **STÉRILISATION / EAU / GAZ**  
Conférences / Expo  
Marseille, France

## OCTOBRE

6 **FORUM A3P SUISSE  
QUALITÉ DE LA DOC. EN  
PRODUCTION**  
Conférences / Expo  
Lausanne, Suisse

22 **MEDICAL DEVICE**  
Conférences / Expo  
Lyon, France

28 **A3P ESPAGNE  
TECHNOLOGIE BARRIERE**  
Conférences / Expo  
Madrid, Espagne

## NOVEMBRE

14 **TROPHEE A3P**  
Biarritz, France

17 18 19 **CONGRÈS INTERNATIONAL  
A3P**  
Conférences / Ateliers / Expo  
Biarritz, France

## DECEMBRE

3 **FORUM A3P BELGIQUE  
THÉRAPIE GÉNÉRIQUE**  
Conférences / Expo / Visite de site  
Belgique

Rejoignez la  
communauté A3P

Linked 



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

## Introduction

par Anne RIGOULOT - Rédactrice en chef

# Technical & regulatory considerations for pharmaceutical product lifecycle management ICH Q12

## Un vrai challenge pour de vraies opportunités !



C'est le thème principal de ce numéro, 3<sup>e</sup> étape de notre aventure ICH Q12 et fil conducteur d'un prochain guide A3P post approbation du texte.

En juin 2018, A3P s'est lancée dans l'aventure ICH Q12 en créant dans un premier temps un GIC (Groupe d'intérêt Commun) réunissant une quinzaine d'industriels et de fournisseurs de l'industrie pharmaceutique humaine et vétérinaire dans le but de commenter le texte qui était en phase de consultation publique à l'époque.

Cette guideline qui a pour objectif principal d'établir un cadre pour la gestion des changements post approbation impactant la partie qualité CMC (Chemistry, Manufacturing & Control) du dossier réglementaire, va permettre aux industriels de gérer une grande partie de leurs changements au travers du système qualité pharmaceutique et ainsi de réduire les variations réglementaires.

Mais au-delà de cette rationalisation des variations réglementaires, c'est un pilier supplémentaire et complémentaire des ICHQ8/Q9/Q10 et Q11, pour les industriels, **de renforcer la connaissance des produits et la compréhension des procédés, de stimuler l'amélioration de la performance des procédés, d'améliorer la mise à disposition des médicaments et enfin d'encourager l'innovation.**

Ainsi, toutes les fonctions principales telles que les affaires réglementaires, la qualité mais aussi les opérations, l'industrialisation et le développement sont impactées. Elles doivent non seulement comprendre et s'approprier ce texte mais aussi se restructurer et s'organiser pour travailler ensemble afin de comprendre au mieux le procédé et le produit, d'identifier les éléments pertinents à déposer dans le dossier réglementaire et s'assurer que le système qualité en place permettra de soutenir et maîtriser les évolutions tout au long du cycle de vie du produit.

**On voit que cette guideline bouleversera les modes de pensée, les organisations, les approches de développement de nouveaux procédés et produits et les systèmes qualité en place.**

C'est pourquoi, après avoir commenté le texte en décembre 2018, le GIC ICHQ12 et A3P ont organisé le 19 septembre 2019 à Lyon une journée

dédiée à ce thème afin de constituer un réseau plus important, partager sur la compréhension de ce draft et sur les retours des industriels s'étant déjà lancés dans l'aventure. Une des priorités était, également, d'avoir le point de vue des représentants des autorités de santé. Ce fut donc un honneur d'accueillir Mr Jean Louis Robert membre du comité expert Q12 pour l'Europe et Mr Jacques Morenas conseiller technique du directeur de l'inspection ANSM pour des présentations et la participation à la table ronde.

Cette journée a réuni plus de 60 participants avec une première partie constituée de présentations et de retours d'expériences et en fin de journée, 1 table ronde permettant d'échanger sur les thèmes n'ayant pas été abordés pendant les présentations ou approfondir certains points présentés.

Une enquête préalable avait été lancée auprès des participants et en synthèse, on voit sur les graphes (page suivante) , qu'environ 1/4 des entreprises ont déjà appliqué l'approche Q12 pour de nouveaux dossiers alors que le texte était encore en Draft et que 50% des entreprises ont déjà initié une réflexion sur le sujet.

Les principaux challenges à relever pour les entreprises portent sur l'interprétation du texte et les spécificités régionales, sujets longuement débattus tout au long de la journée.

Une autre crainte des entreprises concerne les ressources et l'expertise nécessaires à l'implémentation de cette approche.

**Néanmoins les participants voient de nombreux avantages au texte : la facilitation des soumissions, le gain économique lié aux soumissions et l'amélioration de la connaissance des procédés et produits.**

Enfin, les sociétés ayant déjà expérimenté l'approche, ne prévoient pas de la généraliser mais plutôt de cibler les produits complexes ou pour lesquels ils anticipent plusieurs changements afin d'optimiser les variations et les délais règlementaires.

**Suite à cette journée, nous dédions ce numéro afin de partager d'autres retours d'expériences ou analyses du texte et nous continuerons à travailler sur le sujet en 2020 afin de vous apporter régulièrement des informations.**

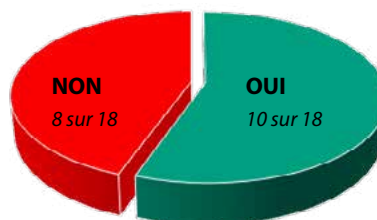
Bonne lecture !

Synthèse des résultats de l'enquête envoyée à tous les participants (60) avant l'événement / Total 18 répondants

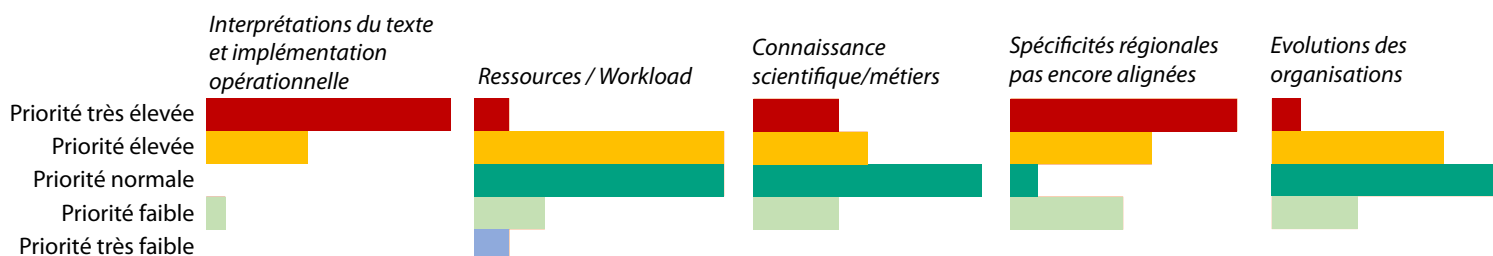
**Q1. Votre société a-t-elle déjà préparé des soumissions avec l'approche ou les outils ICH Q12 ?**



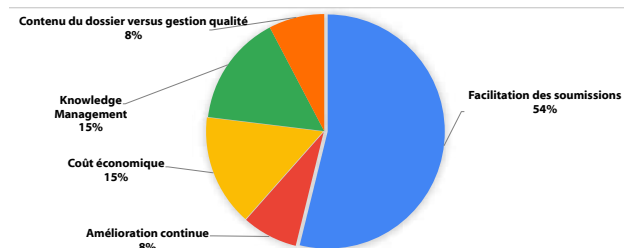
**Q2. La réflexion ICHQ12 est-elle initiée dans votre société ?**



**Q3. Quels sont pour vous les principaux challenges de son implémentation (par ordre de priorité) ?**



**Q4. Quels sont pour vous les principaux avantages / opportunités envisagées de l'ICHQ12 ?**



## Introduction

Par Aurélie MIEZE RICHARD - GUERBET

# Longue vie à ICH Q12 !



Au cœur de l'actualité, à l'heure où nous finalisons cette édition de la Vague dédiée à ICHQ12, le consensus a été établi et ICHQ12 a atteint l'étape 4 en novembre 2019 à Singapour ! Il s'agit là d'une belle réussite après 5 années de travail et de collaboration entre autorités et industriels.

A3P a participé activement à cette construction. D'une part en transmettant les commentaires au draft en consultation via le GIC ICHQ12. D'autre part en organisant une journée dédiée à cette thématique le 19 septembre 2019, avec la participation de Jean-Louis Robert et Jacques Morenas, leaders dans l'élaboration d'ICHQ12, mais aussi rappelons le, des ICH précédents, et dans lequel ICHQ12 s'inscrit en continuité. Cette journée fut fructueuse et riche d'échanges entre autorités et industriels sur la thématique commune de favoriser la mise à disposition de produits de qualité pour les patients, tout en facilitant l'innovation et l'amélioration continue.

### **La gestion des changements pour un laboratoire qui commercialise à l'international n'est pas un long fleuve tranquille.**

Dans un monde idéal, la gestion serait simple : une seule évaluation et un accord unique mondial faciliteraient la mise en œuvre et ainsi la vie des sites industriels. Mais il en est autrement, les réglementations sont spécifiques, et ICH Q12 vient de franchir une étape importante dans la volonté d'harmoniser les processus et évaluations, transmise par le comité d'ICH.

La phase suivante concernera donc la préparation des "training materials" et l'implémentation d'ICHQ12 à travers les régions ICH. Certes, le chemin sera sûrement encore long car plusieurs régions devront réviser leur réglementation pour inclure les outils Q12. Et le bénéfice/intérêt sera au rendez-vous si et seulement si un grand nombre de pays adhère et que l'harmonisation est bien au rendez-vous.

Une **évolution au niveau de nos organisations et méthodologie** est également à prévoir : un changement de paradigme est nécessaire. Un travail en équipe pluridisciplinaire est dans ce contexte encore plus que nécessaire. S'agissant d'ICH Q12, il ne s'agit pas là uniquement d'un "remaniement" réglementaire dans les modalités de rédaction et de présentation des dossiers, mais bel et bien **une opportunité et nécessité de consolider le travail des équipes notamment de développement, production, assurance qualité et réglementaire** afin de pouvoir tirer les bénéfices attendus qui vont vers une simplification de la gestion des changements et une meilleure prédictivité, mais aussi vers une meilleure connaissance et maîtrise des procédés en utilisant les méthodologies déployées dans les précédents ICH.

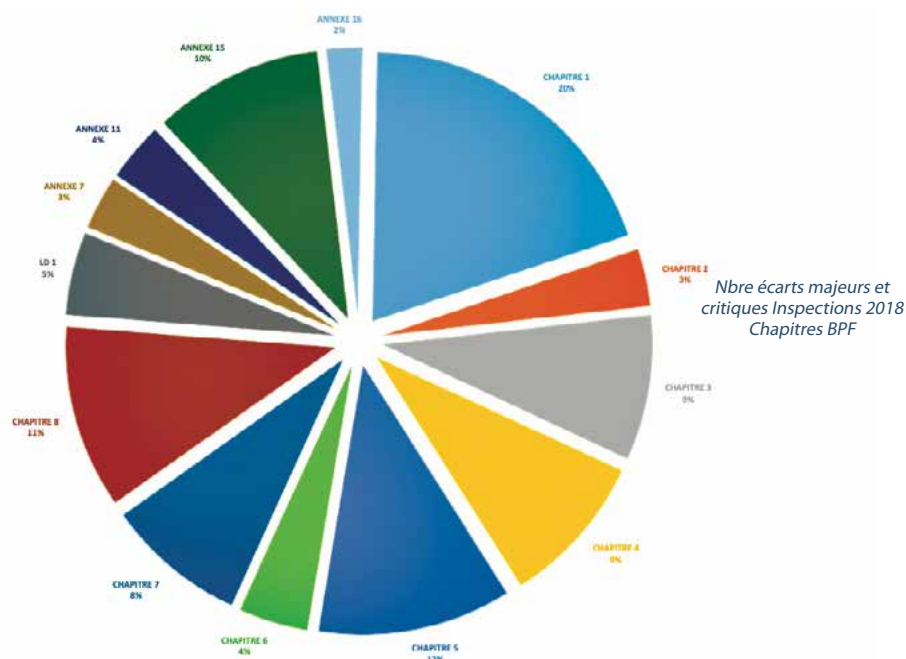
**Il est désormais du ressort non seulement des autorités de jouer le jeu, et d'appréhender une approche commune, mais aussi des laboratoires de faire bouger les lignes, de changer le paradigme. Comme vous allez le lire dans cette édition, après la présentation du point de vue de l'inspection de l'ANSM, vous verrez que certains se sont déjà lancés dans l'aventure.**

**Longue vie à ICH Q12 !**

# Point de vue de la direction de l'inspection (DI) de l'ANSM sur le document ICH Q12.

Par Jacques MOREÑAS - ANSM

Cet article présente le point de vue de la direction de l'inspection (DI) de l'ANSM sur le document ICH Q12 très récemment adopté à Singapour lors de la dernière réunion de l'assemblée ICH. Il détaille les éléments clés du texte ayant un impact sur les bonnes pratiques de fabrication (BPF), l'inspection et l'industrie. Il montre quelques éléments statistiques dans le champ d'ICH Q12 et les besoins de communication. Il souligne enfin les challenges à venir pour sa mise en œuvre.



## 1. Quelques mots d'introduction

### ICH Q12 :

- concerne le cadre des fameux "CMC" (chimie/Chemistry-fabrication/Manufacturing - contrôles/Controls),
- décrit des considérations techniques et réglementaires pour la gestion du cycle de vie des produits pharmaceutiques,
- promeut "une approche harmonisée qui devrait profiter aux patients, à l'industrie et aux autorités compétentes en favorisant l'innovation et l'amélioration continue du secteur pharmaceutique, en renforçant l'assurance de la qualité et en améliorant l'offre de médicaments",
- s'insère avec les autres lignes directrices que sont ICH Q8, Q9, Q10 et Q11,
- vise donc essentiellement les variations d'autorisation de mise sur le marché (AMM) et les évaluateurs des autorités compétentes en matière de délivrance de ces autorisations.

### ICH Q12 indique que :

- un système de management de qualité (SMQ) pharmaceutique efficace tel que décrit dans ICH Q10 et la conformité aux BPF régionales sont nécessaires pour tirer

pleinement parti de ce document. En particulier, la gestion des changements dans la chaîne de fabrication est un élément essentiel d'un SMQ efficace,

- les rôles de l'évaluation et de l'inspection au sein des autorités compétentes sont complémentaires dans la surveillance des modifications post-AMM,
- le maintien d'un SMQ efficace relève de la responsabilité de l'industrie (sites de fabrication et titulaire d'AMM, le cas échéant),
- l'objectif n'est pas d'exiger une inspection spécifique évaluant l'état du SMQ avant que l'industrie puisse utiliser les principes d'ICH Q12,
- il est entendu qu'un site de fabrication peut être considéré, d'une manière générale, comme conforme aux BPF tout en nécessitant des mesures préventives ou correctives à la suite d'une inspection, sans forcément utiliser des suites administratives de type injonction,
- au cas où de telles lacunes auraient une incidence sur l'efficacité de la gestion du changement dans le SMQ, il pourrait en résulter des restrictions sur la capacité d'utiliser la flexibilité prévue par ICH Q12,
- les responsabilités du fabricant et du

titulaire d'AMM sont clairement établies et visent :

- toutes les parties prenantes de la chaîne de fabrication d'un médicament qui doivent interagir pour utiliser efficacement les connaissances et gérer les changements tout au long du cycle de vie d'un produit,
- elles doivent gérer la communication d'informations et les interactions des SMQ de ces différentes parties prenantes (internes et externes à une entreprise).

- en termes de communication, ces responsabilités couvrent les points suivants :

- les modifications apportées aux « conditions établies » (Established Conditions/ EC) doivent être communiquées rapidement entre le titulaire d'AMM et les autorités compétentes, ainsi qu'entre ce titulaire et toute la chaîne de fabrication (et inversement),
- la rapidité de la communication est à définir en fonction de l'impact de tout changement lié aux EC et doit être ciblée sur les entités de la chaîne qui doivent être informées du changement pour le mettre en œuvre tout au long du cycle de vie du produit concerné,
- la structure responsable de la libération des lots doit être informée de tous les changements pertinents et, le cas échéant, participer à la prise de décision (rôle du pharmacien responsable en France),
- les mécanismes de communication concernant les modifications du dossier d'AMM et les déviations aux BPF doivent être définis dans la documentation pertinente, y compris dans les contrats avec les sous-traitants,
- une défaillance critique d'un SMQ à n'importe quel point de la chaîne de fabrication peut avoir un impact sur la capacité à utiliser les avantages d'ICH Q12. Par conséquent, les responsables doivent communiquer sur ces défaillances critiques avec les autorités compétentes concernées.

- les responsabilités des autorités compétentes sont focalisées sur :

- la communication entre inspecteurs et évaluateurs (rien de nouveau dans ce qui est décrit),
- la communication est encouragée entre les autorités compétentes de toutes les régions, conformément aux accords bilatéraux / multilatéraux appropriés. Par exemple, la communication de défaillances critiques du SMQ d'un composant de la chaîne de fabrication est susceptible d'affecter l'utilisation d'ICH Q12 dans le cycle de vie d'un produit.

**Deux points clés ont été retenus par la DI :**

- la maturité du SMQ,
- la communication entre opérateurs et autorités compétentes, entre inspecteurs et évaluateurs et entre autorités compétentes.

**Quels sont les constats aujourd'hui dans ces deux domaines ?**

## 2. Quelques données statistiques BPF dans le champ concerné par ICH Q12

Pour l'ANSM, en 2018 et dans le domaine du médicament, il apparaît que 20% des écarts critiques ou majeurs (850 relevés au cours des inspections) concernent le chapitre 1 des BPF et donc relève du SMQ (voir graphique page précédente).

Pour l'agence irlandaise (HPRA) et en ce qui concerne les écarts majeurs, le premier de la liste est le SMQ qui revient dans 40 % des inspections. La gestion des déviations est très souvent citée. Ce chiffre arrive aussi en premier pour les écarts « autres » à un niveau proche de 25 %.

Pour l'agence britannique (MHRA) et sur 820 inspections BPF menées entre le 1er janvier 2018 et le 10 septembre 2019, les écarts critiques relevés sont au nombre de 41 et de 676 pour les écarts majeurs au regard des paragraphes spécifiques au SMQ du chapitre 1. Si on se réfère à l'annexe 15 du guide des BPF (qualification et validation), la MHRA relève 43 écarts majeurs dans le seul domaine de la gestion des changements.

Enfin, pour le PIC/S, entre 2011 et 2016, selon les données recueillies auprès d'une quarantaine d'autorités compétentes, les écarts relatifs au SMQ sont ceux les plus cités dans les rapports d'inspection.

## 3. La communication entre les parties prenantes

Il existe des canaux de communication entre autorités compétentes mais, à l'heure actuelle, aucun n'existe pour gérer spécifiquement le domaine du SMQ. Dans le domaine des BPF, des mécanismes de communication existent :

- entre les opérateurs et les autorités compétentes, pour les défauts qualité,
- entre les autorités compétentes (y compris entre inspecteurs et évaluateurs), pour les défauts qualité et la gestion des non-conformités BPF. Bien qu'ils soient efficaces, ils sont limités à certaines enceintes comme l'Union européenne (et l'accès à sa base EudraGMDP), le PIC/S ou l'OMS pour les défauts qualité.

De nouveaux systèmes sont donc à envisager pour la gestion des SMQ d'établissements situés dans des pays comme la République Populaire de Chine (RPC) et l'Inde qui sont aujourd'hui absents des réseaux BPF.

## 4. Conclusion

Le texte vient d'être adopté. C'est donc le début de la phase la plus délicate, à savoir la mise en œuvre du texte par toutes les parties prenantes ICH et notamment les autorités compétentes.

**Quelques challenges sont à venir et notamment quel sera le calendrier de déploiement ? Sera-t-il coordonné pour permettre une utilisation optimale et harmonisée par l'industrie ?**

Le document devrait maintenant indiquer qu'il est demandé aux autorités compétentes membres d'ICH de fournir des informations publiquement disponibles, de préférence sur leur site internet, sur la mise en œuvre d'ICH Q12 dans leur région, en particulier en ce qui concerne les considérations réglementaires,

- au niveau européen, quel est l'impact de ce texte sur la réglementation des variations ? Et sur le financement des agences dont le budget est lié au dépôt des demandes correspondantes ?
- y aura-t-il nécessité à modifier le guide des BPF ?
- si le texte ICH dit qu'au cas où des écarts critiques aux BPF pouvaient avoir une incidence sur l'efficacité de la gestion du changement dans le SMQ, il pourrait en résulter des restrictions sur la capacité d'utiliser la flexibilité prévue par ICH Q12. Ceci pourrait être étendu au fait que les changements intervenus depuis la dernière inspection constatant le bon fonctionnement du SMQ pourraient être remis en cause (système analogue à ce qui se passe pour les bonnes pratiques de laboratoire/ BPL) ?
- quelle formation va être mise en place au niveau ICH pour les autorités compétentes et l'industrie ? Et selon quelles modalités ?

**En Europe, quels moyens seront mis à la disposition des personnes qualifiées (pour la France : les pharmaciens responsables) pour démontrer l'existence d'un SMQ robuste tout au long de la chaîne de fabrication d'un médicament ?**

**Quels nouveaux outils de communication vont être définis entre l'industrie et les autorités compétentes ainsi qu'entre ces mêmes autorités, tout au long de la chaîne de fabrication et du cycle de vie d'un médicament ?** Ces outils devront comprendre des acteurs clés comme la RPC et l'Inde. Une structure comprenant uniquement des autorités compétentes (IPRP) pourrait mener une réflexion en ce sens.

**En fait, la vraie vie d'ICH Q12 ne fait donc que commencer.**

### Glossaire

<b>AMM</b>	Autorisation de Mise sur le Marché	<b>IPRP</b>	International Pharmaceutical Regulators Programme ( <a href="http://www.iprp.global/home">www.iprp.global/home</a> ),
<b>ANSM</b>	agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ( <a href="http://www.ansm.sante.fr">www.ansm.sante.fr</a> ),	<b>MHRA</b>	Medicines and Healthcare products Regulatory Authority ( <a href="http://www.gov.uk">www.gov.uk</a> ),
<b>HPRA</b>	Health Products Regulatory Authority ( <a href="http://www.hpra.ie">www.hpra.ie</a> )	<b>OMS</b>	Organisation Mondiale de la Santé ( <a href="http://www.who.int">www.who.int</a> ),
<b>ICH</b>	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use ( <a href="http://www.ich.org">www.ich.org</a> ),	<b>PIC/S</b>	Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme ( <a href="http://www.piccheme.org">www.piccheme.org</a> ).

# ICH Q12 : les fondamentaux. Retours des travaux du GIC A3P ICH Q12.

Par Johanne PIRIOU - Aktehom  
johanne.pirou@aktehom.com

Le guide ICH Q12, "Technical and Regulatory Considerations for Pharmaceutical Product Lifecycle Management"<sup>(1)</sup>, publié en version draft en Novembre 2017, a déclenché la constitution d'un GIC A3P en Juin 2018. Constitué d'une vingtaine d'experts de l'industrie de la santé (experts Réglementaires, CMC, Assurance Qualité, Validation...), l'objectif du GIC était de commenter le texte, soumis à consultation publique durant 1 an, jusque fin 2018. En 2019, l'ICH a constitué un Groupe d'experts ("Expert Working Group"), dédié aux discussions sur les commentaires issus de la phase de consultation et à la reprise de certains éléments du texte. Lors de la session de Singapour fin Novembre 2019, le guide final a été adopté ("Step 4"). La version définitive était très attendue par les industriels au vu des enjeux considérables que représente une harmonisation et une facilitation de la gestion des changements post approbation.



Source ICH Q12

The extent of operational and regulatory **flexibility** is subject to **product and process understanding** (ICH Q8 and Q11), application of **risk management principles** (ICH Q9), and an **effective pharmaceutical quality system** (ICH Q10).

Fig. 1 : ICHQ8 à ICHQ12 – Valoriser les approches Science&Risk-based

Les ajustements du texte entre la version draft et la version finale sont en cours d'analyse par les parties prenantes. Dans les prochains jalons de la phase d'implémentation ("Step 5"), l'ICH a annoncé le lancement des activités de formation au printemps 2020. Le processus d'harmonisation ICH est rappelé en Figure 2 avec les principaux jalons donnés par l'ICH pour le Q12.

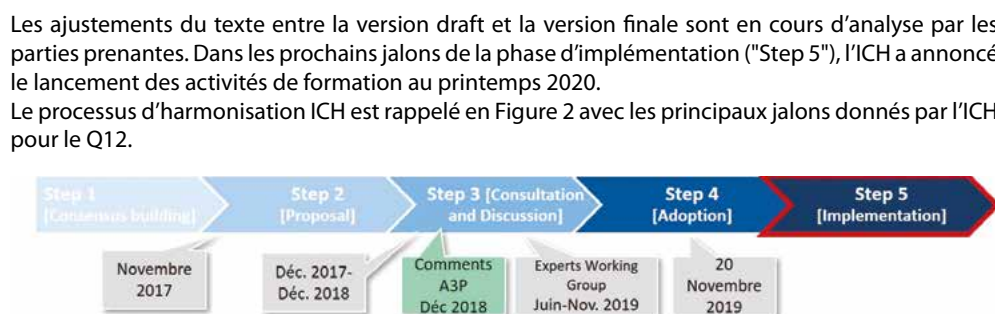


Fig 2 : Processus d'harmonisation ICH et Project Plan ICH pour le Q12

## 1. Les objectifs du Q12

Le guide ICH Q12 a pour objectif principal d'établir un cadre pour la gestion des changements post-approbation qui impactent la partie Qualité (Module 3/CMC) du dossier CTD. Sa finalité est de faciliter la gestion des changements post-approbation, de rendre leur processus de traitement plus prévisible et efficace, en permettant aux industriels de gérer une grande partie de leurs



changements au travers du système qualité pharmaceutique afin de minimiser les variations réglementaires. Les opportunités envisagées grâce à l'implémentation du Q12 sont conditionnées par la mise en place des démarches basées sur la connaissance scientifique et le risque (*QbD ou Science&Risk based approach / cf. ICH Q8 et Q9*) et la mise en place d'un Système de Management de la Qualité robuste (*cf. ICH Q10*). Ainsi, ce premier guide ICH spécifiquement dédié à la phase post-approbation du cycle de vie du produit (phase d'exploitation commerciale) s'inscrit en continuité des textes existants Q8, Q9, Q10 et Q11, dont l'articulation est représentée en *Figure 1*.

Dans un contexte de transparence entre l'industrie et les autorités de réglementation, le but affiché du guide ICH Q12 est de faciliter l'innovation et à la mise en œuvre de l'amélioration continue.

## 2. Situation actuelle du "Product Lifecycle Management" (Gestion du cycle de vie du produit) et enjeux

Un certain nombre de textes réglementaires régissent actuellement la gestion des changements post-approbation, les règles étant fixées par les autorités réglementaires des régions concernées. Les textes en vigueur actuellement en Europe<sup>[3]</sup>, aux USA<sup>[5,6]</sup>, ou encore l'OMS<sup>[4]</sup> (pour les produits biologiques) permettent déjà les approches de catégorisation des changements par le risque. En fonction de leurs impacts sur les requis du Produit (Qualité, Sécurité et Efficacité), les changements sont catégorisés et les procédures de soumission sont adaptées (*exemples en Figure 3*).

	« Do & Tell »	« Tell & Do »	« Tell & Wait »
Classification & territories	- Type IA variation, Type IA <sub>n</sub> (EU) - Annual reportable change (USA) - Annual reportable (Canada) - ...	- Type IB (EU) - CBE <sub>0</sub> (USA)	- Type II variation (EU) - Prior Approval Supplement (USA) - ...
Submission	Depending on regulations: within 12 months	Implementation after notification	Depending on regulations



Fig. 3 : Classification des Changements et soumission aux Autorités de Santé des pays concernés

Aujourd'hui, les règles de gestion des changements post approbation ne sont pas harmonisées à travers le monde. Un produit enregistré aux USA, en Europe, au Japon, au Brésil, en Chine... suivra, pour le même changement, des procédures de soumission différentes et spécifiques. Selon chacune des autorités, des données spécifiques devront être fournies pour supporter le changement afin de répondre à certains requis spécifiques des autorités. Les délais d'implémentation peuvent être très variables pour un même changement (exemple de délais d'approbation pour un même changement en *Figure 4*), ce qui amène à devoir gérer des périodes de transition de plusieurs années avant une mise en œuvre complète au niveau industriel.

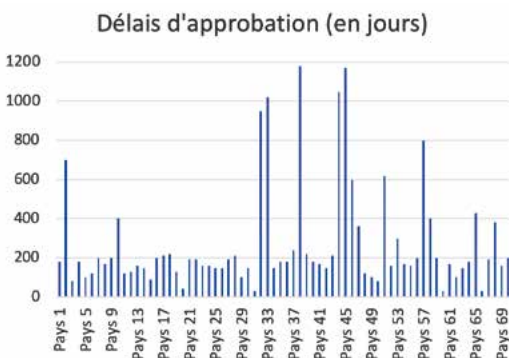


Fig 4 : Exemple de délais d'approbation pour un même changement soumis dans 70 pays

Les conséquences de ces spécificités régionales peuvent représenter un frein à l'amélioration des procédés et la qualité des produits, des risques d'erreur et de rupture, et des coûts additionnels conséquents. L'industrie est en forte attente d'une harmonisation de ces procédures de gestion des changements post approbation. L'objectif est d'obtenir l'alignement sur les exigences de données à fournir, des durées d'implémentation plus prévisibles, et de pouvoir plus systématiquement appliquer une approche commune concernant la catégorisation des changements basée sur le risque pour focaliser les efforts sur les changements les plus impactant.

Les enjeux de réduire le nombre des soumissions réglementaires, optimiser les délais d'implémentation, réduire la charge de travail et les coûts associés sont tels que de nombreux industriels se préparent déjà à la mise en œuvre des concepts et outils décrits dans l'ICH Q12.

## 3. Contenu de l'ICH Q12

Le texte introduit ou renforce des outils et facilitateurs qui doivent permettre de lier les différentes phases du cycle de vie.

**1. Catégorisation des changements :** toujours basée sur le risque, pour orienter, en fonction des changements, le type de communication entre le détenteur de l'AMM (Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché) et les autorités réglementaires

**2. Established Conditions (EC) :** sont décrites comme les requis garantissant la Qualité du produit, caractérisent les engagements définis dans le CTD. Elles exigent une variation réglementaire si modifiées

**3. Post-Approval Change Management Protocol (PACMP) :** aussi appelé "Comparability Protocol" dans certaines régions et déjà utilisé. Il définit les exigences et les études nécessaires qui devront être mises en œuvre lors d'un changement post-autorisation. Une fois l'accord obtenu des autorités réglementaires sur ce protocole, le changement pourra être envisagé avec davantage de prévisibilité.

**4. Product Lifecycle Management (PLCM) document :** représente un référentiel central pour la Gestion du cycle de vie du produit, pour capturer les ECs et les éléments essentiels de la Control Strategy. Il est décrit comme un nouvel outil pour communiquer aux autorités réglementaires la gestion envisagée pour les Changements post-approbation, et devrait être un document vivant qui pourra évoluer en fonction de l'évolution de la Control Strategy, des Changements post-approbation.

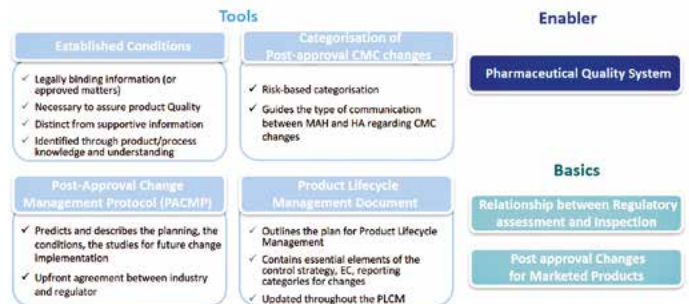


Fig 5 : Contenu de l'ICH Q12 – Outils et Facilitateurs

Le guide met en avant des requis essentiels tels que le PQS et le Change management selon la vision ICH Q10, et rappelle des fondamentaux tels que la relation entre les deux volets des autorités réglementaires, l'évaluation et l'inspection, dont la relation étroite et le rôle complémentaire sont soulignés. Le guide ouvre la possibilité



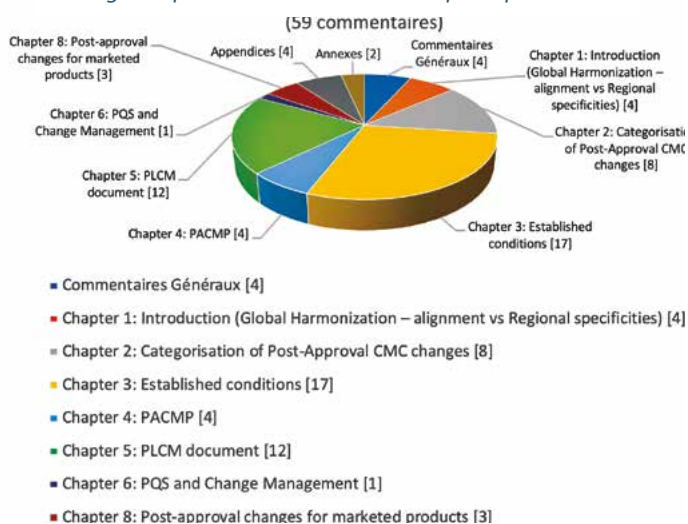
de faire bénéficier également aux produits commercialisés (Legacy Products) l'application des EC, PACMP.

#### 4. Commentaires du GIC A3P

La version draft du guide publiée en novembre 2017 a donc été soumise à consultation durant l'année 2018. Les commentaires de l'A3P, envoyés à l'EMA en Décembre 2018, ont été compilés par l'EMA et publiés en Janvier 2019, avec ceux de 11 autres parties prenantes dans un document intitulé "Overview of comments received on ICH guideline Q12 on technical and regulatory considerations for pharmaceutical product lifecycle management (EMA/CHMP/ICH/804273/2017)"<sup>[2]</sup>.

Au total, 59 commentaires et changements ont été proposés par le Groupe A3P, dont 4 généraux et 55 commentaires spécifiques. Les commentaires spécifiques se répartissent de la façon suivante (voir Figure 6), selon les chapitres, appendices et annexes du texte.

Fig 6 : Répartition des commentaires spécifiques A3P



L'ensemble des commentaires du GIC A3P est disponible dans le document publié par l'EMA<sup>[2]</sup>. **Globalement, le Groupe A3P supporte pleinement les concepts du guide ICH Q12.**

Le Groupe a émis une préoccupation majeure au niveau de l'harmonisation internationale. Le corpus réglementaire des différentes régions ICH n'étant pas parfaitement compatible avec les requis introduits par le guide ICH Q12, les industriels alertent sur ces points : si les spécificités et considérations régionales perduraient, les bénéfices de l'ICH Q12 seraient très limités et son objectif non atteint.

Un chapitre du guide a été très commenté : il concerne les "Established Conditions", qui nécessitent d'être mieux définies selon le Groupe. Des notions telles que "implicite" et "explicite" étaient introduites et appelaient des précisions. Ces notions "implicite" et "explicite" ont été retirées du guide définitif. Un arbre décisionnel permettant d'identifier les ECs était fourni dans le guide draft et demandait quelques adaptations pour plus de clarté. Le logigramme a été retravaillé et une nouvelle version est disponible dans la version finale. Le concept des KPP (Key Process Parameters) était introduit dans cet ICH en version draft. Il proposait une définition posant de nombreuses questions. Le terme a été retiré du guide définitif, laissant présumer que le consensus n'a pas été obtenu sur sa définition.

Enfin le Groupe A3P propose de renforcer la notion de Control Strategy et de préciser son contenu : la Control strategy contient des Established Conditions et des non Established Conditions.

Le chapitre sur le Post Approval Change Management Protocol (PACMP) a essentiellement appelé des demandes de précisions ou

des suggestions de la part du Groupe pour l'inclure dans certaines parties du dossier réglementaire. Le Groupe souhaiterait faire préciser qu'il peut être soumis lors du dépôt initial ou plus tard, comme un document autonome pouvant être soumis indépendamment.

Le Product Lifecycle Management Document, nouvel outil introduit dans le Q12 a suscité de nombreux débats et prises de position. Une recommandation de l'ICH sur la localisation dans le CTD était souhaitée par le Groupe, qui suggérait le Module 1 (global overview dans le Module 1) ou le Module 3 (données scientifiques, justifications techniques). La version finale du guide propose le module 3.2.R ou le Module 1.

De nombreux questionnements sont apparus à propos de la coexistence de l'approche PLCM/Q12 et de l'approche historique de la gestion des Changements et Variations. Comment le PLCM document va-t-il être géré ? Comment suivre les changements implémentés via le PQS ? Autant de questions concrètes et opérationnelles qui se poseront dans les prochaines années lors de la phase d'implémentation du Q12. Les industriels sont conscients des challenges qui se présentent tels que la mise en œuvre de cette démarche sur les produits déjà commercialisés, développés selon des approches traditionnelles, pour lesquels des efforts conséquents seront nécessaires pour identifier les Established Conditions, préparer et soumettre le PLCM... Des priorisations devront être réalisées avec pragmatisme, éclairées par les enjeux et apports sur le long terme, en fonction du cycle de vie de chaque produit.

L'intégration d'exemples en annexe du guide ICHQ12 a été appréciée par le Groupe pour expliciter les notions du texte. Le guide ayant un périmètre large en termes de typologies de produits, des exemples tels que des produits stériles et procédés aseptiques seraient utiles pour compléter l'illustration des concepts. Dans la version finale, les exemples ont été complétés, notamment par une nouvelle annexe concernant l'identification des Established Conditions pour les méthodes analytiques.

Enfin, préciser les sections du CTD dans lesquelles les différents outils et documents sont attendus (e.g. PLCM document) permettra une harmonisation plus efficace dans les régions ICH.

Quant aux commentaires des industriels et des autres associations compilés par l'EMA, ils convergent globalement sur des parties de texte communes. Le commentaire général commun concerne l'harmonisation avec le cadre réglementaire « régional ». L'importance de retravailler sur la robustesse du Système de Management de la Qualité (Quality Management System) est souligné par tous.

#### 5. Conclusions et perspectives

**L'année 2019 a été consacrée à la revue des commentaires transmis par l'industrie et les associations. Deux sessions de travail du Groupe d'Experts ICH (Expert Working Group - EWG) ont permis l'adoption du texte final le 20 Novembre 2019. L'industrie découvre actuellement la version finale du guide et les choix qui ont été faits par l'ICH dans l'implémentation des commentaires. Nul doute qu'un travail important d'harmonisation est à prévoir avant une implémentation effective et efficiente du guide. Celle-ci demandera aux industriels et autorités réglementaires de collaborer pour décliner opérationnellement les concepts et s'aligner sur leur interprétation. La FDA a déjà initié cette logique d'échange, en lançant un programme pilote en 2019, dans lequel les laboratoires soumettant un dossier à évaluer ont pu proposer des Established Conditions et bénéficier d'une revue avec la FDA.**

**Les échanges réalisés lors des quelques mois de travaux du GIC A3P ont amené aux réflexions que les démarches QbD, basées sur la connaissance ...→**

scientifique et le risque, vont permettre les démultiplications de gains financiers attendus, en autorisant que des Changements historiquement sous approbation soient implémentés sous la supervision du QMS. Cette vision, qui promeut l'innovation et l'amélioration continue, impose donc un QMS extrêmement robuste, sur l'ensemble de la chaîne de fabrication du médicament, et un Management des connaissances ("Knowledge Management") opérationnel afin de valoriser toute la compréhension Produit / Procédé acquise en développement et complétée tout au long du cycle de vie du Produit.

## Bibliographie

- (1) ICH Q12 – Technical and regulatory considerations for pharmaceutical product lifecycle management – Step 2 – Novembre 2017.
- (2) Overview of comments received on ICH guideline Q12 on technical and regulatory considerations for pharmaceutical product lifecycle management (EMA/CHMP/ICH/804273/2017)
- (3) Commission Regulation 1234/2008
- (4) WHO/OMS – Guidelines on procedures and data requirements for changes to approved biotherapeutic products – WHO/PAC for BTPs\_DRAFT/2016.
- (5) Guidance for Industry - Changes to an Approved NDA or ANDA (2004)
- (6) Guidance for Industry - CMC Postapproval Manufacturing Changes To Be Documented in Annual Reports (2014)
- (7) FDA – GFI – Established Conditions: Reportable CMC Changes for Approved Drug and Biologic Products – Draft 2015.

## Glossaire

<b>AMM</b>	Autorisation de Mise sur le Marché
<b>CMC</b>	Chemistry, Manufacturing, Control
<b>CTD</b>	Common Technical Document
<b>EC</b>	Established Condition
<b>EMA</b>	European Medicines Agency
<b>EWG</b>	Expert Working Group
<b>GIC</b>	Groupement d'Intérêt Commun
<b>ICH</b>	International Conference of Harmonization
<b>KPP</b>	Key Process Parameter
<b>PACMP</b>	Post Approval Change Management Protocol
<b>PLCM</b>	Product Life Cycle Management
<b>PQS</b>	Pharmaceutical Quality System
<b>QbD</b>	Quality by Design
<b>QMS</b>	Quality Management System



## L'avenir du contrôle microbiologique en ligne

BWT AQU@SENSE MB



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

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

# First steps towards ICH Q12: Leveraging process understanding & development data to define process Established Conditions.

By Viviane NERON DE SURGY - VETOQUINOL

viviane.nerondesurgy@vetoquinol.com

ICH Q12 is an opportunity for optimizing the regulatory management of the life cycle of pharmaceutical products, but it raises a lot of outstanding questions when preparing CMC dossiers. There is no detailed guidance on how Established Conditions should be justified and the boundaries between ECs/non-ECs and between ECs reporting categories are not well defined. Companies therefore need to establish their own methodology and dossier structure.

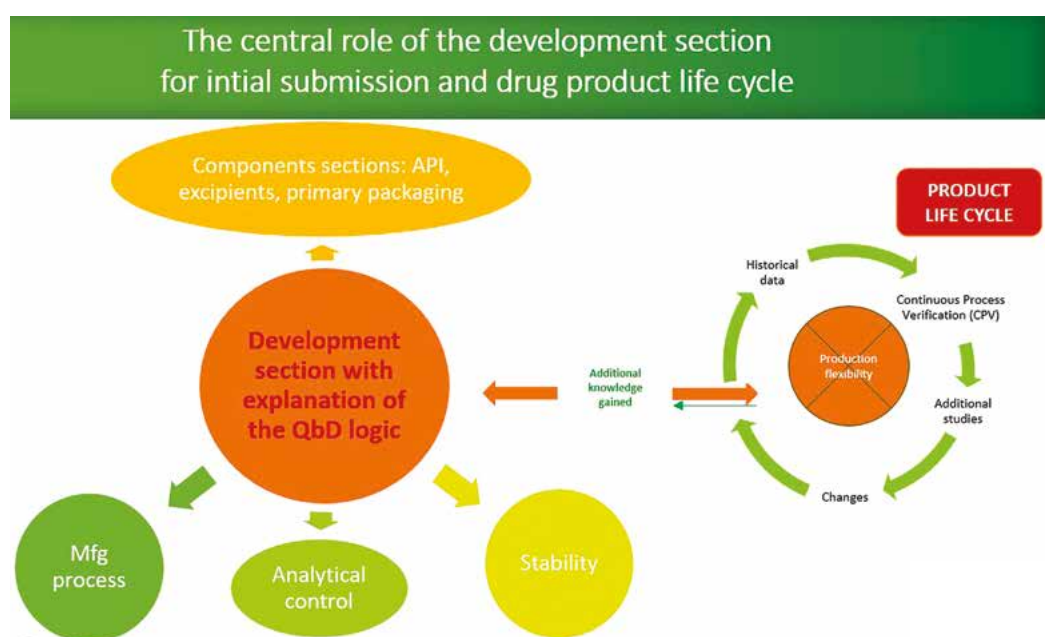


Fig 1: Central role of the pharmaceutical development CTD section

## 1. Introduction

ICH Q12 is the next important step on the way to the new pharmaceutical quality paradigm started with ICH Q8. Whereas previous ICH guidelines of this series mainly addressed issues dealt with by development and production teams, ICH Q12 will also require deep involvement of the regulatory teams preparing CMC dossiers for submission.

From a regulatory perspective, it has to be noted that ICH guidelines are not intended for veterinary medicines, for which specific VICH guidelines are issued. Nonetheless, this series of ICH guidelines, setting the general principles of quality management, has no reason to restrict to human medicines. Additionally, reference to ICH guidelines Q8-Q9-Q10 are encouraged for veterinary products even if not mandatory.

Apart from regulatory considerations, voluntary adoption of such approaches for veterinary CMC dossiers (Chemistry, Manufacturing, and

Controls) can have an added value for more efficient and transparent communication with Agencies, as well as for easier life cycle dossiers maintenance and knowledge management within the company.

Considering this regulatory environment, but also the focus of the company on continuous improvement and innovation, our current initiatives for enhanced CMC dossiers understandably led us to try to introduce in dossiers some new concepts drawn on ICH Q12 approach. The first step taken aimed at having Established Conditions declared in CMC dossiers and assigning regulatory reporting categories.

Being a shift of paradigm, this initiated a deep revision of the structure of our regulatory dossiers. This was a gradual evolution over the last years, with a stepwise change in our methodology and dossier templates, nourished by gained experience and the variety of case studies.

This journey is shortly presented here from a CMC writer perspective, with questions raised, chosen options and the first feedbacks from Authorities.

## 2. Background and scope of application of the concept of ECs

Veterinary regulation is rapidly catching up the concepts already applied to human products. In the past years, greater emphasis was put in new or updated guidelines on risk-based approaches to pharmaceutical development and quality management, with clear encouragement to adopt the principles outlined in ICH guidelines Q8/Q9/Q10.

Moreover, at least for dossiers submitted in Europe, US or Canada, the dossier is reviewed according to the same general principles as for human products.

These were the first reasons for revising our CMC dossiers. The objectives defined were to secure regulatory review cycles and establish a science-based reference to efficiently rely on for products regulatory life cycle.

Even if ICH Q12 does not limit its application to the manufacturing process, our choice was to first apply the concept of ECs to manufacturing processes, for which post-approval scale-up, optimization or transfer can be foreseen. This choice also resulted from an increasing demand from Authorities for details in the description of manufacturing processes.

## 3. What current regulatory texts say about the level of process details to be included in CMC dossiers and management of process changes

The European guideline on product manufacture (CHMP guideline EMA/CHMP/QWP/245074/2015 for human medicines<sup>(1)</sup>, and the equivalent CVMP version still in draft for veterinary medicines<sup>(2)</sup>) clearly indicates that *“Consideration should be given ... to what extent the assurance of quality of the finished product is founded on the manufacturing process itself.../... there is a need to describe the manufacturing process in relevant detail since consistent quality of a product cannot be safeguarded by end product testing alone”*. It is also interesting to note that during the consultation phase, following the concern raised by the industry on the increased level of detail requested (as compared to previous guidance), it was clearly answered<sup>(2)</sup> that *“contrary to the observation stated in this comment, assessors throughout EU have observed a tendency for companies to provide less and less information in the manufacturing section to the point that there is little or nothing to assess. Therefore it is not the intention to go back to the statements of the previous guideline, as these statements have been*

*misused in the past by some companies”*.

This increased focus of EU reviewers on process description in dossiers raises the following question: how can we provide sufficient details while not increasing the number of post-approval variations? In this context, it appeared to be the right time for introducing the concept of Established Conditions and counterbalance the higher level of detail requested by Authorities. At this point, the second question was: is it possible to already use the first part of ICH Q12 (identification and classification of ECs) in CMC regulatory dossiers?

Indeed, whereas process ECs are defined with respect to the process risk area specific to each drug (which may depend on raw materials properties, product pharmacokinetics profile and intended use of the drug product), such a customized approach may not always easy match current regional general requirements for the regulatory management of changes.

In Europe, the current legal basis for regulatory variations categorizes changes for non-sterilization process unit operations and non-biological products (section B.II.b.3 of current EU Regulation 1234/2008 on variations (4)), as either:

- a) *“Minor change in the manufacturing process”* (Type IA variation),
- b) *“Substantial changes... that may have a significant impact on the quality, safety and efficacy”* (Type II) or,
- c) *“Minor change in the manufacturing process of an aqueous oral suspension”* (Type IB)

Condition 2 for categorizing a change as minor is defined as *“Either the change relates to an immediate release solid oral dosage form / oral solution.../... or the change relates to process parameter(s) that, in the context of a previous assessment, have been considered to have no impact on the quality of the finished product (regardless of the type of product and/or dosage form)”*. This last condition opens the door to the concept of ECs in dossiers if adequately supported by a risk assessment at the time of initial submission.

This is also in line with the revised EU guideline on product manufacture<sup>(1)(3)</sup> saying that *“A well described manufacturing process is essential to understand what is critical and what is supportive. Any information which is considered to be purely supportive should be justified and clearly identified”*.

As for US FDA guidance dealing with drug product manufacture and life cycle management<sup>(5 to 9)</sup>, CVM GFI #234 guideline *“Question-Based review for the Chemistry, Manufacturing, and Controls technical section of animal drug applications”* clearly includes QbD concepts setting the basis for process risk analysis, and a draft guideline is already available for human medicines on Established Conditions. Moreover, the initiative for the GMP of the 21<sup>th</sup> century launched in 2004

officially claims the will to place focus on CMC risk area and reduce regulatory paper work.

To be complete, we can add that the concept of PACMP (Post-Approval Change Management Protocol) is also partly covered by the current regulation on post-approval change management protocols in EU and US, but this was not in the scope of our pilot phase.

This analysis of regulatory texts illustrates how current regulatory provisions could already be used for declaring process ECs even if ICH Q12 was not yet in place.

## 4. A prerequisite: a sound scientific basis presented to support ECs definition

The objective being set, the next question was: ECs being specific to each drug product, what elements will support the risk-based justifications (considering quality guidelines and industry state of the art practice)?

For sake of clarity and also willing to provide a comprehensive product quality analysis, QbD concepts of QTPP, CQAs, CMAs, CPPs and Control Strategy appeared to us the best way to structure data, ensure that they are complete and highlight the specific risk area of each product.

This does not necessarily means changes to the development pathway of products, as can be first feared when thinking of QbD as set forth in some high level scientific publications. Neither does it mean having to systematically test lengthy and costly process design spaces during development. In our approach, introducing QbD in dossiers was indeed more about structuring prior knowledge and available development data in the dossier through a Quality by Design presentation.

The approach is in fact flexible regarding the set of development data (can be completed by prior knowledge and scientific arguments), the area covered (e.g. can be done only for some process unit operations) and the final claims (manufacturing operational design spaces being optional). This leeway allows for a pragmatic customization of the strategy to the stakes of each project, which should be ideally defined in the early phase of pharmaceutical development.

It should however be emphasized that introducing a QbD approach with ECs in a dossier may require presentation of a more significant set of development results (even if not all) as compared to descriptive dossiers, along with thorough data analysis and justifications. The challenge is here to review development studies in details, sort what is relevant to support identification and classification of ECs, but present it with both rigor and clarity. CMC writers should therefore be involved in the early phases of pharmaceutical development, and sufficient time should be planned for drafting the CMC

→

dossier.

## 5. Pilot dossiers: the strategy

Even if our first submissions of ECs were not formalized as a pilot project, we will refer to it as a pilot phase. The dossiers selected were prepared for international registration covering both European and US FDA submissions. As previously indicated, the concept of ECs was proposed for the manufacturing process only, with a focus on some unit operations.

ICH Q12 approach is also flexible regarding its extent: the approach can be limited to the identification of ECs versus non-ECs, or be further extended by assigning reporting categories and even downgrading categories through post-approval change management protocols.

In our pilot phase, it wouldn't be accurate to state that we established a strategy from the start, which should normally be the case to ensure that all supporting development are available. In fact, in this pilot phase, we analyzed available development data to best leverage them to the extent possible and deemed reasonable from a regulatory viewpoint. Some case studies are shortly presented in this article.

QbD concepts were used as the basis for presenting development studies in the dossier, which required alignment with development teams. The pharmaceutical development section was the first dossier section drafted and was prepared early on to capture key information, establish the logic and have it reviewed by development teams, which quickly raised the first documentation questions on how to present the elements of the QbD logic, in the absence of any regulatory guidance.

## 6. The need to establish new CMC dossier templates

In Europe, veterinary dossiers are generally submitted using the NTA format, in which pharmaceutical development is presented in part II.A. As for the CTD format, there is no detailed structure for the part dealing with process development.

For the dossier of new products to be submitted outside Europe, we chose to adopt the CTD format structure, as allowed for veterinary products in both Europe and US (with some minor format adjustments).

When it came to drafting the dossier sections to present the QbD logic, it appeared that it was not that obvious. Revised internal templates had to be built in order to structure the logic in the dossier in a clear way for reviewers, and in a consistent way for internal use within the company.

The main questions pertaining to documentation were:

- Where present the QTPP and the analysis of CQAs?
- Where and how present the process risk assessment supporting CMAs and CPPs?

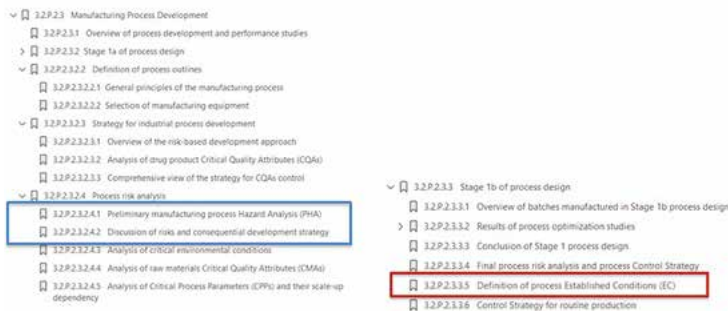


Fig 2: Structure established for the process development section

- How present process development data?
- Where and how present the resulting routine Control Strategy?
- Where and how present process ECs?
- How link ECs risk classification with reporting categories (defined per region) and where should it be presented?
- Given the flexibility of the approach and the absence of any guidance, how can we make the approach taken for each dossier clear for reviewers (who will receive as many dossiers presentations as companies)?

All these questions had also to be addressed from a long-term perspective, ensuring that the chosen options would allow for easy post-approval data supplementation while keeping a clear consolidated dossier. Indeed, one major objective of enhanced dossiers is to make it a useful reference for production units and regulatory teams during the product life cycle. This appeared to be one more reason for not presenting dossiers as purely narrative pharmaceutical development, but have it organized according to a QbD logic.

The central role of the development section for initial submission but also product life cycle is illustrated in figure 1.

## 7. Structure of the CMC dossier

Based on the experience of three different dossiers submitted, we established a general template for the process development subsection as presented hereafter.

This work will probably be refined in a continuous improvement spirit, but is currently the starting point of our new dossiers written in CTD.

The main options chosen for writing pharmaceutical development sections were to:

- Present the QTPP in introduction and the analysis of CQAs right after the discussion on the choice of the manufacturing process outlines.
- Present the proposed routine Control Strategy (control points) as a conclusion of the final process risk assessment. Detailed description of control points being described in the relevant sections describing routine manufacturing and control operations.
- Present a stepwise approach of process development, with: process design, initial risk assessment (PHA), process

optimization and scale-up strategy, development results and conclusion on the proposed Control Strategy, identification of ECs and ECs classification

- Anticipate a subsection to allow for post-approval supplementation when additional product knowledge is gained (potentially leading to adjustments to the Control Strategy)

It was also decided to better value the Quality Overall Summary<sup>(10) (11)</sup> to make it a key document presenting the approach taken in the dossier (with location of data), a summary of QbD elements and proposed ECs.

Regarding process development, two main phases are presented in the dossier:

- Choice of the manufacturing process, generally performed based on laboratory and pilot trials (=Stage 1a of process design).
- Process understanding and optimization of the process, based on a risk assessment progressively refined throughout development (=Stage 1b of process design)

The underlying rationale supporting the definition of ECs mainly derive from this second phase of step 1b in which process risk assessment plays a key role.

Process risk analysis is a common practice for development and production departments. However, as for any risk analysis, it should be presented considering the objective of the exercise.

The initial process risk analysis presented in CMC dossiers in introduction to process development studies aims at giving an overview of the risk area specific to the drug product and at justifying the process development plan. The risk assessment methodology used in the CMC dossier was therefore defined to this end.

## 8. Initial Process Hazard Analysis (PHA) to support identification of risk area

Among the risk management tools listed in section 5 of ICH Q9, two were applied to structure development data in the CMC dossier: Process Hazard Analysis (PHA) and risk ranking.

Examples of Process Hazard Analysis used to support pharmaceutical development can be

found in the literature as well as in regulatory documents posted on Authorities websites<sup>(12)(13)(14)</sup>. Process risk area are generally presented using three qualitative risk levels, indicated by three different colors, which gives a concise summary view.

The principle is to only consider severity and probability of occurrence. Indeed, before optimizing the process, detectability should not be considered to rank quality risks, the objective of process development being to first mitigate all process risks. Only when this is done, can detectability be introduced to justify the routine Control Strategy reducing remaining risks to acceptable levels<sup>(15)</sup>.

However, how to assign the three level of risks is not addressed, which was not found satisfactory for the regulatory dossier.

A specific matrix was therefore established to present clear and objective criteria for ranking process risks. For the severity of risks, the criteria considered was the type and extent of impact on CQAs. For the probability of risks, the criteria was the extent and complexity of development studies needed to reduce probability of occurrence (e.g. no specific studies required for risks being controlled through GMPs, or need to further investigate process conditions).

The risk matrix used is presented in figure 3.

It is important to stress here that presenting a cross-analysis Unit operation x CQAs and just attach the risk matrix is not enough to support the risk assessment. Risk ranking should be explained with a science-based discussion of the potential impact of the process on product CQAs. A useful example can be found in 2012 FDA example<sup>(14)</sup> "Quality by Design for ANDAs: Immediate-Release dosage forms QbD IR tablet Module 3 Quality" (pages 52-54).

Eventually, the option selected for our dossiers was to present two key summary tables supporting the process risk assessment:

- A cross-analysis table Unit operations x CQAs (in which a short description of each risk was added to have a more complete table)
- A tabulated summary of risk ranking

justifications (in which we also added a short summary of development studies performed to characterize the process and mitigate risks, including scale-up considerations)

More detailed explanations are presented in subsequent process development sections, but tabulated summaries can be used as a convenient entry point to the development rationale presented in the dossier.

In the following subsections, process development results are discussed in more or less details according to the level of risks and the complexity of studies. The idea is here not to detail unit operations covered by GMPs (or for which no specific adjustment/tight control is required), but focus on the specific risk area of the drug product and knowledge gained during development.

Further analysis of CPPs being required, other risk analysis tools may be useful (e.g. Ishikawa diagram). For processes considered in this pilot phase, CPPs were quite obvious without requiring any additional formal risk analysis for their identification.

However, being at the same time focused on risk area but comprehensive in the process risk analysis was not always easy, and each dossier may raise different challenges with this regard.

### 9. Classification of process parameters to assign ECs reporting categories

In regulatory guidelines, parameters are typically referred to as critical or non-critical. However, this is rarely that binary in real life, even for non-biotechnological processes. We found it necessary to define several risk-based categories using a well-defined methodology consistent for all dossiers and transparent for reviewers.

#### First step: Identify ECs

Established Conditions (ECs) are defined by ICH Q12 as legally binding information considered necessary to assure product quality and requiring regulatory submission

to Authorities in case of change.

However, identification of process risk area does not automatically results in ECs identification, and defining the exact nature of the critical process condition(s) sometimes need further analysis. Indeed, for some unit operations, Established Conditions may not be parameters but an input attribute (e.g. CMA) or a desired output attribute. In the latter case, parameters

are adjusted to reach an "end of operation" target and may require readjustment during the product life cycle, e.g. to adjust to raw materials properties or following changes to the equipment. Two examples are described hereafter, in which process parameters were ultimately not defined as ECs of the unit operation:

An example of easy-to-adjust parameters: - mixing parameters for pharmaceutical solutions.

One example of an issue faced during dossier preparation for standard low risk pharmaceutical solutions was the classification of mixing parameters. Indeed, mixing speed and time generally only aim for efficient and complete dissolution before moving to the next addition step. For that purpose, mixing speed and time should be well defined in the routine instructions for operators. However, changes to these parameters are generally easy to do through a simple verification protocol without any risk to the product CQAs.

For this type of parameter, common sense tells us that it wouldn't be relevant to submit a variation in Europe every time mixing parameters of the solution are adjusted/optimized (even not as a Type IAN). However, strictly applying the decision tree of ICH Q12 would qualify such parameters as ECs with minor impact, still requiring notification.

On the other hand, how could we present the EC as the end-point "until dissolution" when there is no routine IPC to check dissolution after each material addition. In other words, can we declare an "End-point" EC when the end-point control would be applied in case of changes but that it is not described in the routine manufacturing process in section 3.2.P.3?

This is what I call the "grey zone" of ICH Q12 guideline: it is obvious that changing some parameters are so easy that it can be reasonably managed under the PQS, but ICH Q12 guideline (as well as current EU regulation on variations) does not clearly cover such cases. In my opinion, this issue comes from the fact that there is confusion between two types of criticality assessment: from a quality management viewpoint (answering the question: what is the appropriate level of monitoring of the parameter on commercial batches?) or from a regulatory management viewpoint (answering the question: what is the appropriate level of regulatory supervision when the parameter is changed?). These two dimensions of parameters criticality can combine differently, which is not reflected in Figure 1 of ICH Q12.

In the end, common sense led us to ask for not having changes to such mixing parameters managed under regulatory supervision for our EU dossiers (parameters classified as non-ECs), considering raw materials solubility properties, easy on-line control for full

Process risk assessment matrix for ranking SEVERITY X PROBABILITY of hazards			
Severity	Low	Medium	High
Probability	No risk of the process to affect any CQA to an extent that would lead to OOS at release or throughout storage/use.	May only significantly affect CQAs not linked to safety/efficacy.	May significantly affect CQAs linked to Safety/Efficacy
Low	Slight adjustments might be needed during development regarding final manufacturing formula, choice of tooling, equipment qualification or process settings. However, variability of raw materials and process settings (when adjusted based on prior knowledge, equipment instructions and standard trials) are not expected to be critical for CQAs compliance.		
Medium	Impact of raw materials' attributes or process parameters on CQAs is well understood, but need to be further investigated to increase process understanding and assess its sensitivity to the variability of CMA/ CPPs (definition of PARs / NORs) and/or scale-up.		
High	Additional studies are required to increase scientific understanding of the link between CMA/s table CPPs and CQAs.		
Unlikely to occur when batches are manufactured on the industrial equipment under GMP conditions, according to the final manufacturing formula and following equipment user's instructions.			
Occurrence of hazard is significant if parameters are not specifically adjusted, but the risk can be reliably mitigated by testing the impact of CMA/ CPPs during development (raw materials functional properties, definition of NORs/PARs).			
Occurrence of hazard is significant and/or underlying causes are not well-known or are complex (e.g. multiple sources of variability, lack of understanding of the link between factors and CQAs, hazard resulting from the combination of several factors, need to define narrow ranges of parameters is expected).			

Fig 3: The risk matrix used

dissolution and detectability of failure on the finished product by routine release testing. This approach is in line with the principles set by PACMPs, i.e. reduce the need for regulatory supervision when providing the description of how changes will be done under the applicant's PQS. This led to downgrading changes of these minor risk CPPs from regulatory notification to management under the applicant's PQS.

Two concrete examples of how this approach was taken in our dossiers are provided hereafter:

- For one dossier submitted in Europe, in the step at which API is added, the API is freely soluble but is sensitive to acidic pH conditions. The mixing speed was not declared as an EC. ECs were identified as: a short 15 minutes minimum mixing time, and the maximum time the API is left in acidic solution before moving to the next step (at which the pH increases).
- In another European dossier, for the API addition step, it was particularly important to ensure efficient incorporation/dispersion of the powder due to the dissolution rate and also the absolute need to obtain full dissolution before the next step. The mixing speed was not declared as an EC. ECs declared for this addition step were: adjustment of mixing parameters to create a vortex on the surface, minimum mixing time of 90 minutes and product temperature.

As can be seen from these examples, parameters classification and identification of ECs were justified considering the raw materials properties and the process risk area specific to each product.

- An example of on-line adjustment: target filling volume of liquid forms

A second example is the control of the filling operation to ensure that the volume delivered by all containers is between the minimum and maximum acceptable limits (limits justified considering container specifications, product physicochemical properties and dose label claim). What is important here is to ensure that extractable volumes comply with label claims and pharmacopoeia standards: accuracy of doses for single dose products, number of doses or minimum volume for multidose products.

However, the acceptance limits of the filling volume IPC should also consider the performances of the filling line, whose capability may change with time or following changes to the equipment.

For one multidose liquid product, the acceptable limits for the extractable volume were first justified in the dossier considering container specifications and label nominal volume, but no fixed limits were defined for the filling volume IPC. Instead of setting fixed IPC limits, the EC declared for this in-process control point was the calculation

procedure of the on-line lower and upper control limits (bottles weight control). The calculation formula was detailed and is based on the brimful volume of bottles, the volume occupied by the closure system, the remaining volume in emptied bottles and the capability of the filling line). By focusing on the actual CQA impacted (extractable volume), this allows for post-approval adjustment of the target filling volume to equipment performances, hence both ensuring better control of CQAs and optimization of production costs.

These two examples pertain to simple low risk unit operations, but they quite well illustrate the type of debate triggered by this first step of ECs identification.

### Second step: Assign reporting categories to ECs

For assigning risk categories to process parameters, it should be possible to establish general risk ranking criteria, independently from the product specific risk area. But regulatory guidance is vague in this regard.

We can note that the link between risk levels and reporting categories are well described in Figure 1 of ICH Q12, but that the methodology for ranking risks is not addressed. Simple reference to ICH Q9 is not helpful when it comes to concretely classify parameters, which may lead to very different interpretations and give a lot of uncertainty as to the acceptability of the proposed strategy for ECs changes. With the objective to secure this point, we chose to clearly present the logic for ECs classification in the dossier. Some ideas came from articles found in the literature dealing with parameters criticality analysis for non-biological products (16) (17).

Several criteria seemed important when proposing ECs reporting categories:

- Understanding of CQAs sources of variability
- Interaction between parameters (can parameters be assessed separately? do parameters only impact the output of the unit operation to which it applies?)
- Easiness of adjustment
- Ability of the control strategy to detect failure (direct observation, on-line measurement, at release or in stability)

In one of our dossier, we presented our classification rules in a summary table to support the proposed strategy for post-approval change management. The classification led to several categories, with for instance some parameters classified as "well-controlled parameters" because not requiring tight specific control, and whose adjustment can easily be done through simple on-line verification. These type of parameters typically lies in what I called previously the "grey zone" of ICH Q12, that is, parameters to specify in Master Batch Records for operators, but not requiring regulatory oversight. These

changes can be easily managed under the PQS through a simple plan, without any need for a formal protocol.

In our first dossier submitted in USA, such parameters were declared as ECs whose change would be notified in the annual report (through communication of the updated Master Batch Record). In the two next dossiers submitted in Europe, these parameters were presented as non-ECs (change management documentation kept on site, as no annual report exists that would allow us to report it easily).

Regarding this "grey zone" concern, we chose to adopt a pragmatic approach, assuming that provided appropriately justified, Authorities would also be pragmatic and consider the initial objective of the guideline, that is, adjust the level of regulatory oversight to the level of risk and reduce the number of regulatory variations.

Even if an internal tool for risk ranking of process parameters can be defined by companies, some guidance on the methodology to assign risk levels to process parameters (decision matrix, decision trees, examples for different pharmaceutical forms) would be welcome to complete ICHQ12, for better understanding of Authorities expectations and for harmonization purposes across regions.

### Concrete examples and agencies feedbacks

Three case-studies are discussed hereafter. At present we received the first list of questions for all dossiers:

**For case 1** (US FDA procedure), the need to have both a comprehensive analysis of ECs and a clear concise overview proved to be a first challenge. The will to be exhaustive turned into confusion for reviewers. Moreover, no link with current applicable guideline for variations being presented, this may have given the impression that current guidelines were circumvented. The answer is under preparation, with additional analysis against CVM guideline #83 on variations and a summary table presenting ECs, non-ECs and justifications.

**For case 2** (EU centralized procedure), due to time constraints for the preparation of the dossier, justifications of ECs were incomplete and tabulated comprehensive summaries were lacking. For one unit operation, the justification of the proposed limits for ECs was not sufficiently supported. PARs, NORs and the routine process operating space required further scientific justifications. The answer was just sent, with further justification and a summary table clearly presenting ECs, non-ECs and justifications. Updated dossier sections were also prepared (pharmaceutical development section completed with additional data analysis, revised process section clearly identifying ECs in the process description).

→



**For case 3** (EU centralized procedure), the dossier was built on an important amount of development but also production data (product existing on some markets for several years), leading to a retrospective QbD approach. This was the last dossier submitted with ECs and it benefited from the experience of the preparation of the two other dossiers. We didn't get any questions on ECs.

Lessons learned from these three pilot dossiers already allowed us to identify some rules to be applied for next dossiers:

- **Pharmaceutical development section:** provide a clear summary table of ECs, also including non-ECs, along with short justifications
- **Process section:** clearly distinguish in the description of the process ECs from non-ECs, as well as distinguish routine NORs from parameters ranges as defined by EMA Q&A guidance (EMA/CHMP/CVMP/ QWP/354895/2017). Different fonts and/or brackets can be used in the same spirit as what is done in Japanese CMC dossiers, which is also helpful for production and quality departments.
- **Quality Overall Summary:** highlight consistency with current regional guidelines dealing with reporting categories of regulatory variations

This pilot phase having only dealt with liquid solutions, we are aware that additional questions will probably arise when dealing with more complex manufacturing processes (e.g. solid dosage forms), requiring further adjustments to our methodology and its presentation in CMC dossiers.

## Conclusion

From a company's perspective, the first obvious advantage of adopting ICH Q12 is to distinguish ECs from other elements provided for information in CMC dossiers. Our first steps towards ICH Q12 consisted in experimenting the acceptance of the concept of ECs from European and US regulatory veterinary Agencies with the submission of several pilot dossiers.

But one cannot jump directly to the declaration of ECs without some preparation. In our case, the first prerequisite was to reinforce the scientific basis of our CMC dossiers to increase the movement from mainly descriptive dossiers toward science-based dossiers highlighting the risk area specific to each drug product. This was done by introducing QbD concepts in CMC dossiers.

In the absence of any relevant ICH or regional guidance, it was also deemed important to establish a suitable structure of pharmaceutical development subsections and to define an internal methodology for regulatory oriented process risk analysis and for risk-based classification of process parameters. With this revised structure and role, the pharmaceutical development section becomes central in the CMC dossier. The QOS also becomes a key element for presenting to regulatory reviewers the approach taken for each dossier.

One other challenge was to present comprehensive justifications in a clear and concise way. It also proved to be a key success factor for getting approval from Authorities, most of the questions received originating from either lack of data analysis or lack of clear summaries for an easy review of the proposed strategy.

**As a conclusion, we can say that our first experience of ECs submission in dossiers resulted in a positive outcome. It appeared that EU and US Authorities were open to ECs even though ICH Q12 was not yet approved, provided appropriately justified and consistent with local regulation. For the latter point, this reminds us that, even if regional EU and US regulation already contains provisions compatible with the concept of ECs, it should be carefully assessed how far the approach can be taken not to conflict with regional requirements. We should therefore keep on watching the evolution of each regional Health Authority's policy in the coming years. Upon ICH Q12 approval, a transitional period is indeed foreseen for fully integrating the new concepts in regional guidelines but also in review practices.**

**One other important aspect not discussed in this article is the changes this new approach is bringing to organizations and working processes, with a need for increased collaboration between development and production teams and early involvement of CMC dossier writers.**

## Bibliography

### Current regulatory texts:

- (1) EMA guideline EMA/CHMP/QWP/245074/2015 "Manufacture of the finished dosage form", 2017
  - (2) EMA/CHMP/QWP/104223/2016 "Overview of comments received on 'Draft Guideline on manufacture of the finished dosage form'", published in July 2017 (see page 2 comments on the level of detail to include in regulatory dossiers)
  - (3) EMA draft guideline EMA/CVMP/QWP/798401/2015 "Guideline on Manufacture of the Veterinary Finished Dosage Form", 2018
  - (4) Guidelines on the details of the various categories of variations, on the operation of the procedures laid down in Chapters II, IIa, III and IV of Commission Regulation (EC) No 1234/2008 of 24 November 2008 concerning the examination of variations to the terms of marketing authorisations for medicinal products for human use and veterinary medicinal products and on the documentation to be submitted pursuant to those procedures.
  - (5) FDA CVM guidance "CVM GFI #83 Chemistry, Manufacturing and Controls Changes to Approved NADA/ANADA", May 2007
  - (6) FDA CDER guidance "Changes to an Approved NDA or ANDA", 2004
  - (7) FDA CDER guidance for industry "Changes to an Approved NDA or ANDA: Questions and Answers", January 2001
  - (8) Draft FDA CDER guidance "Established Conditions: Reportable CMC Changes for Approved Drug and Biologic Products", 2015
  - (9) FDA CVM guidance #234 "Question-Based review for the Chemistry, Manufacturing, and Controls technical section of animal drug applications", 2016
- ### Role of the Quality Overall Summary:
- (10) "A Regulatory Perspective on the Quality Overall Summary: Putting the Pieces Together", FDA Office of Pharmaceutical Quality (OPQ), 2018
  - (11) "Quality Overall Summary Grounds for Revision", Jean-Louis Robert, 2006
- ### Presentation of QbD approach and process risk analysis in dossiers:
- (12) Pharmaceutical Development Case Study: "ACE Tablets" prepared by the Conformia workshop (CMC-IM Working Group), March 13, 2008
  - (13) Common technical document (CTD) section 3.2.P.2 called 'Mock P.2 for "Explainin" Hydrochloride', prepared in 2006 by the European Federation of Pharmaceutical Industries Association (EFPIA)
  - (14) Example of pharmaceutical development report "Quality by Design for ANDAs: An Example for Immediate-Release Dosage Forms", FDA, April 2012
  - (15) "Considerations Regarding the Use of Detectability In Risk Assessments" by McFarland, Amanda Bishop, Waldron, Kelly (Journal of Validation Technology, Dec. 2015, Vol. 21 Issue 4)
  - (16) "PQLI Key Topics - Criticality, Design Space and Control Strategy", Thomas Garcia, Graham Cook and Roger Nosal (J Pharm Innov (2008) 3:60–68, DOI 10.1007/s12247-008-9032-4)
  - (17) "Using a Systematic Approach to Select Critical Process Parameters", Thomas A. Little, PhD (Pharmaceutical Technology Volume 2012 supplement, Issue 6, Nov. 2012)

### Glossary

<b>API:</b>	Active Pharmaceutical Ingredient	<b>CVM:</b>	Center for Veterinary Medicine (FDA Human Use	<b>QbD:</b>	Quality by design			
<b>CMA:</b>	Critical Material Attribute	division)	<b>IPC:</b>	In-Process Control	<b>QOS:</b>	Quality Overall Summary		
<b>CMC:</b>	Chemistry, Manufacturing and Controls	<b>EC:</b>	Established Condition	<b>PACMP:</b>	Post-Approval Change Management	<b>QTTP:</b>	Quality Target Product Profile	
<b>CPP:</b>	Critical Process Parameter	<b>GFI:</b>	Guidance For Industry (FDA)	Protocol	<b>PHA:</b>	Process Hazard Assessment	<b>VICH:</b>	International Cooperation on
<b>CQA:</b>	Critical Product Attribute	<b>GMP:</b>	Good Manufacturing Practices	<b>PHS:</b>	Pharmaceutical Quality System	Registration of Veterinary Medicinal Products		
<b>CS:</b>	Control Strategy	<b>ICH:</b>	International Council for Harmonisation	<b>Q&amp;A:</b>	Questions and Answers			
<b>CTD:</b>	Common Technical Document	of Technical Requirements for Pharmaceuticals for						

# ICHQ12 Implementation from an Industry Perspective with a Focus on Established Conditions.

By Mihai BILANIN, Marcello COLAO, Cristiana CAMPA, Geoffroy GELDHOFF & Siobhan AHERN - GlaxoSmithKline (GSK)

The implementation of the ICHQ12 guideline requires an updated regulatory framework within the industry with the inclusion of Established Conditions related information in regulatory submissions. This is expected to facilitate an improved operational and regulatory flexibility upon its implementation.



This increased flexibility, expected to be achieved through leveraging effective quality systems, knowledge and risk management, will enable both the industry and regulators to bring benefits to patients by reducing drug shortages, support continuous improvement and facilitate innovation.

Special emphasis is placed in this article on the applications of Established Conditions (ECs) concepts for vaccines with specific examples which may be of potentially wider interest to the pharmaceutical industry. These are presented in the context of stimulating, and as an outcome of, ongoing industry discussions and reflections as presented recently at both PDA Biopharmaceutical Conference (September 3-4, Munich) and A3P ICHQ12 (September 19, Lyon) events.

## 1. Background

The concepts outlined in the ICH Q12 (draft) guidance are a natural evolution and an integral part of the opportunities afforded by the technical and scientific progress made over the last decades through the emergence of the science and risk-based approaches used in drug development (i.e., ICH Quality Guidelines Q8, Q9, Q10 and Q11 on the Chemistry, Manufacturing and Controls (CMC) aspects). Currently, there are limitations in applying more flexible regulatory approaches to post-approval CMC changes as described in ICH Q8 (R2) and Q10 Annex 1; however, these would be made possible for the commercial phase of the product lifecycle, by applying the appropriate and complementary concepts of ICH Q12. 1

ICH Q12 provides a flexible (optional) framework to facilitate the management of post-approval CMC changes across the product lifecycle, in a more predictable and efficient manner, grounded on Quality by Design (QbD) principles and product and process understanding (ICH Q8 and Q11). This flexibility (expected to lead to an enhanced industry's ability to manage implementation of CMC changes more effectively under the company's Pharmaceutical Quality System, PQS) 2

predicated on the effective implementation of the ICH Q12' tools (e.g., Established Conditions) and enablers (e.g., an effective PQS). Although the application of this guidance is optional, its tools and enablers are linked and complementary to each other as they are working together to provide different degrees of operational and regulatory flexibility.

ICH Q12, introduces the term 'Established Conditions (ECs)' for the first time in ICH guidance's. EC is a term used for 'approved matters', colloquially referred to as 'registered details' for many years. It should be noted however that ECs have always been mandatory in a marketing application, even though they may not have been called ECs to date. According to ICHQ12, the "Established Conditions", resulting from development efforts and reflected in an appropriate control strategy, are the elements in an application that "are considered necessary to assure product quality and therefore would require a regulatory submission if changed post-approval".

According to the current draft Guideline, examples of established conditions include the critical process parameters, critical material attributes, elements of analytical procedures assuring proper performance as well as generally understood critical elements like drug substance name and structure, manufacturing sites, specifications, storage conditions and shelf-life, etc.

The extent of regulatory and operational flexibility which can be achieved upon ICH Q12 implementation is therefore linked to the proper identification and justification of the Established Conditions, and to the consequent agreed and predicted (as referenced in the Product Lifecycle Management PLCM document) change management strategy, applying risk management principles (ICH Q9), and a robust pharmaceutical quality system.

An industry perspective on ICH Q12 implementation, with special focus on Established Conditions with illustrative examples for Biologics (focus on vaccines), is outlined here.

## 2. Discussion and Examples

Vaccines are complex biological products, as they may be composed of one or more antigens in combination, with unique molecular structures presented in a final formulation potentially with an adjuvant system of varying composition. Vaccines are also characterized by very long manufacturing and/or product life cycles (e.g. Measles-Mumps-Rubella, Hepatitis recombinant B vaccines). Many of today's vaccines were registered decades ago but are still produced and used to immunize millions of people. Altogether, this means that vaccines licenses require submission of multiple variations or supplemental applications over an extensive number of years and, in addition, because they are often combination of multiple antigens or use the same adjuvant system, changes are often repeated across multiple product licenses and jurisdictions (often with divergent risk categorization of changes), leading to a highly complex and challenging management of their life-cycle and supply availability. Thus, to enable an effective lifecycle management that would also appropriately mitigate vaccine's supply availability risks, the identification of Established Conditions (ECs) is a prerequisite for the ICH Q12 deployment strategy. This would be based on a pro-active structured, standardized approach to Post-Approval Changes to these ECs, where the future EC change and its reporting category would

already be determined. This information would be reflected in the Post-Approval Change Management Protocols (PACMP) and PLCM documents. These pre-approved registered details would then be legally binding.

### 2.1 EC Application

The application of EC is by default easier for new medicinal products which have been developed based on a QbD structured, enhanced approach following ICH Q8–Q11 guidelines. For registration of new products there is already a proactive planning and risk evaluation of potential post-approval changes included in the regulatory filing and without any pre-approved "registered details".

In contrast, for commercial products that might have been developed using the traditional approach, the application of EC could be based on a limited understanding, for example based on retrospective data analysis and rationale. Due to the limited knowledge of the relationship between inputs and resulting quality attributes which could lead to a potentially large number of inputs and outputs, there could be a higher number of EC thus limiting the flexibility afforded by the application of ICHQ12. Hence, a stepwise approach and implementation of ICH Q12 where value added (business and technical perspective) might be preferred.

Regulator feedback indicates that ICHQ12 expectations for commercial assets include building on the current data set and knowledge where appropriate through a retrospective data analysis without the need to redevelop these products. Additionally, the application of Q12 guideline, requires a change in current (mostly reactive) life-cycle management mindset, essentially along three axes: (1) a review of existing regulations, (2) consideration of approved details, and (3) proactive planning and risk evaluation of proposed ECs changes together with the associated data generation and validation or comparability strategy.

All marketing applications contain a combination of ECs and supportive information; supportive information is not considered to be an EC. More details about the CTD sections that contain ECs are presented in Appendix 1 of the ICH Q12 guideline.

The identification of ECs provides an opportunity for the industry to pinpoint exactly the critical elements within the overall information provided in the CMC part of a Marketing Authorization Application (MAA), and consequently, to focus dossier maintenance on these only and not on the maintenance of other type of information (i.e., "supportive" information).

ECs are to be identified (with appropriate justification) in Marketing Applications in all ICH countries' dossiers within specific Common Technical Document (CTD) modules. The PLCM document will list all the ECs and their change reporting categories. Obviously, if ECs are not identified in the Marketing Application or in specific CTD modules, then normal regulatory post-approval change management processes will apply in these situations.

Among the ECs specified in the Appendix 1 of ICHQ12 some are unambiguous and therefore will not be discussed below, for example the drug substance names, structure, manufacturing sites, shelf-life, etc. Special care and consideration should be taken when defining and identifying the ECs in the manufacturing and analytical sections of the dossier (including analytical procedures, specifications

and reference standards and materials) as these will frequently vary during the product lifecycle according to the company development approaches, product and process and analytical understanding and the potential risk to product quality as it relates to patient safety and efficacy.

Due to the existence of a science and risk-based approach and to a well-defined regulatory framework (ICH Q8, Q9, Q10 and Q11), manufacturing (especially process parameters) was identified as a priority area of ECs identification. In contrast, for analytical procedures, reflection is still ongoing on the application of the ECs concept, with a close view on the upcoming ICH framework through Q2 Validation of Analytical Procedures revision and new Q14 Analytical Procedure Development.

## 2.2 Manufacturing

The use of an *enhanced* approach to identifying ECs for the manufacturing process should build on current elements of the control strategy, which themselves are based on the science and risk-based approaches mentioned above. In addition to the unit operation and the sequence of steps, and considering the overall control strategy, ECs in a manufacturing process description (3.2.S.2.2/P.3.3 CTD sections) should be those inputs (e.g., process parameters, material attributes) and outputs (e.g. in-process controls) that are necessary to ensure product quality.

This EC identification requires an understanding of interaction between inputs and product quality, safety and efficacy attributes (QbD processes like risk and Critical Process Parameters (CPP) assessments) together with a corresponding control (including testing) strategy (ICH Q8-11).

It is also made clear in the guidance that, irrespective of the approach used to identify ECs, a suitably detailed description of the manufacturing process is still important to provide a clear understanding of how the process is being run and that the use of this guidance should not lead to a less detailed description of the manufacturing process in Module 3 CTD dossier of the Marketing Application.

Note that the examples presented in this article were developed as part of industry efforts (Vaccines Europe) to prepare for the upcoming ICH Q12.

An *example* of the application of EC for a vaccine's formulation process step with the adsorption of an antigen on aluminium is outlined below in Figure 1.

A major Critical Quality Attributes (CQA) for that formulation step is the completeness of adsorption that could be controlled through release and stability testing. During that step, the pH operation target has been identified as a critical process parameter (CPP); it is well controlled, monitored and adjusted on-line. Following the enhanced development practice, this parameter has been extensively studied across a realistic range during the process development in combination with other parameters that were identified as having an influence. Through this development work it has been identified that pH has a strong influence on the CQA completeness of adsorption. The pH operation target therefore is considered as an EC. As the knowledge of the impact/risk of change to the EC on the CQA within a reasonable range is well understood, and the parameter is well controlled, any change within the operating range studied would have a low-quality impact, thus justifying a Notification Reporting Category (in the absence of the EC approach, this change would be considered as a prior-approval reporting category, as this is a change to the manufacturing registered detail).

Note that, if based on knowledge, the EC for pH parameter would have been defined as the pH operating range, rather than the pH operating target as described above, any change of the pH operating target within the registered (EC) operating range would not require any regulatory action as there would be no impact on the product quality, safety and efficacy. However, a change outside of the range would require the pre-determined classification of action. Given that the CQA completeness of adsorption is tested in each batch, pH and other influencing parameters are also under good control within minimal process variation, then we would be looking to prospectively justify any such change as a Notification.

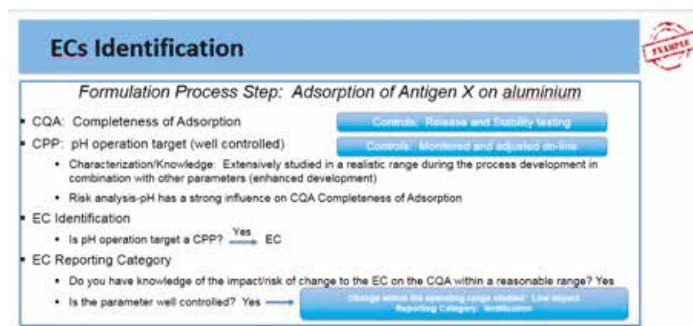


Fig 1: Identification of Established Conditions in Manufacturing

## 2.3 Analytical (Procedures and Specification acceptance criteria)

Similarly, the identification of ECs in the analytical sections of the Dossier, should build on already established elements of the control strategy (analytical controls' understanding). For example, on analytical QbD like critical method parameters (CMP) assessment, testing strategy and specifications, and on parts relating to analytical procedures which are *currently under discussion and considerations in the upcoming ICHQ14 and ICHQ2 revision*.

As specified in the Q12 guidance, ECs related to analytical procedures should include elements which ensure performance of the procedure. Appropriate justification should be provided to support the identification of ECs for analytical procedures. Although the extent of ECs could vary based on the method complexity, development and control approaches, an appropriate detailed description (with both ECs and non-ECs) of the analytical procedures in Module 3 CTD sections (3.2.S.4.2, P.4.2 and P.5.2) of the MAA is still expected to provide a clear understanding regardless of the approach used to identify ECs for analytical procedures.

Two *examples* of the application of EC in the analytical area are outlined below related to both specifications and reference standards.

As can be seen in Appendix 1 of the ICH Q12 guidance, the *specifications* described in CTD sections 3.2.S.4.1, P.4.1 and P.5.1 are expected to be ECs as they are part of the overall controls ensuring product quality. However, care and considerations should be taken when identifying ECs for the specification attributes, as we might also encounter non-ECs (with appropriate justification) within the specifications, as exemplified below in Figure 2 for the application of EC for specifications of glycoconjugate vaccines.

Glycoconjugate vaccines are synthesized upon reaction between a carrier protein and a poly-dispersed mixture of poly- or oligo-saccharides (antigens). After this conjugation step, residual, unreacted carrier protein may be present in the purified drug substance, depending on the conjugation reaction and/ or purification steps efficiency.

The residual (free) carrier protein is not considered as a Critical Quality Attribute, as it has no impact on safety and efficacy, but may be included in the specifications panel (release) to support verification of manufacturing consistency, if needed. Thus, the free carrier protein is not an EC as it is not directly related to safety and efficacy of the product, although being included in the specifications. Changes to the residual (free) carrier protein test should be therefore managed internally within the company PQS, without prior approval from or notification to the Health Authority, provided that the change does not impact product quality, safety and efficacy.

This example illustrates the difficulties that might be encountered when applying the EC concept of ICHQ12 without adaptation to the current regulatory framework and expectations as non-CQA specification attributes can often be encountered in other medicinal products. According to the current regulatory framework and expectation, in the absence of the EC approach, the whole specification would be registered detail, regardless of the assessment of impact to their safety and efficacy and as such any changes would require prior-approval. Similarly, the current FDA thinking according to the draft guidance (*Chemistry, Manufacturing, and Controls Changes to an Approved Application: Certain Biological Products, of Dec 2017*) would require a prior-approval supplemental application for changes to release specification. In addition, specifications are part of the Lot Release Protocol and therefore need to be communicated. This is further elaborated under the *Challenges associated with the application of EC concepts*.

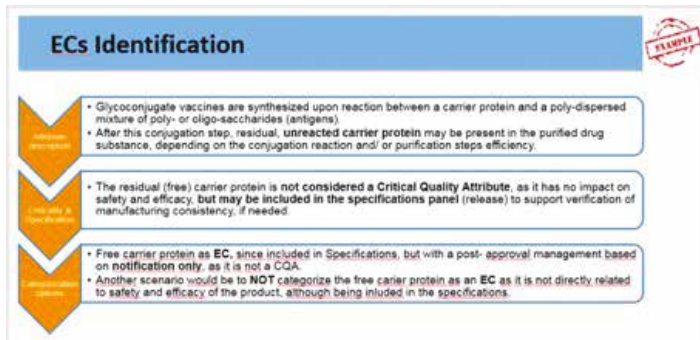


Fig. 2: Identification of Established Conditions in Analytical - Specifications

Another **example** of the application of EC for reference standards is outlined below in Figure 3.

A **reference standard (RS)** is a material used in the release or stability testing of batches of material or product. Both chemical and biological standards can be used as reference standards. Due to the biological nature of some vaccines reference standards, RS qualification occurs frequently throughout the life cycle of the product, at either stock-out, or at expiry. A change in RS (batch) often follows an agreed qualification protocol (i.e., QP and CP protocols today, similar in many aspects to PACMP in ICHQ12) where the type of qualification studies to be performed and assessment criteria are specified. The approach and level of detail given in justifying ECs for a vaccines assay or in a qualification protocol is a company decision and may depend upon other elements associated with the overall control of the vaccine. Simple approaches may be acceptable to regulatory authorities when the risks to patients are minimal.

As proposed in Appendix 1 of the ICH Q12 guidance, in CTD sections 3.2.S.5 and P.6, the EC corresponds to the specifications (i.e., qualification acceptance criteria demonstrating that a given reference standard is fit for purpose) of the Reference standard.

Thus, there is no need for regulatory action if there is no change to the ECs for the implementation of a new Reference standard, if its

specification (i.e., EC) does not change. The change is managed under the PQS, according to a qualification (i.e., PACMP type in ICHQ12) protocol as described in the original license or in subsequent variations. Currently, in the absence of the EC approach, for example a change to the current reference standard details like its batch number would be considered, in some jurisdictions, as a prior-approval reporting category, as a change to registered detail.

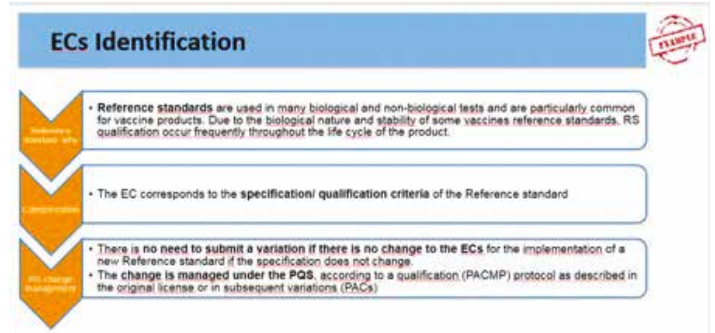


Fig. 3: Identification of Established Conditions in Analytical – Reference Standards

## 2.4 Challenges associated with the application of EC concepts

There are potential challenges associated with the application of the EC concepts of ICH Q12 due to regulatory environment & framework and manufacturer’s considerations as outlined below:

### A. External regulatory environment and framework:

- There is a risk of regional nuances in Q12 implementation and of existing regulations (expectations or precedents) as in certain ICH regions, the current ICH Q12 guideline is not fully compatible with the current established, or proposed, legal framework (e.g., EU variation Guidance, the draft FDA guidance Chemistry, Manufacturing, and Controls Changes to an Approved Application: Certain Biological Products, of Dec 2017). Therefore, for implementation of Q12, a change in regulations may be needed in some regions.
- The regulators expectations in the adoption of ICH Q12 needs further definition. For example, an understanding of the acceptability of adoption of its elements in a step wise approach versus all or none (i.e. can elements of Q12 such as EC, PACMP, PLCM, be implemented in stages or must it be done all at once).
- The requirements for intra- or inter- companies’ consistency in EC identification and reporting should be clarified (i.e. what level of harmonization of the approach to EC is expected).
- Additionally, the requirements for the maintenance of PLCM document where all the ECs are listed, needs to be clarified.

### B. Other challenges are linked to the manufacturer considerations:

- The limited enhanced (QbD) knowledge for some commercial products increases the possibility of identifying a high number of ECs because of limited risk-based knowledge. This may then require either the generation of new data to justify PACs under Q12 or, more effectively, the leveraging of existing manufacturing data and extrapolate this knowledge for criticality and risk assessments.
- Converting existing “registered” information and regulatory mechanisms to ECs (i.e., how to reflect in our dossiers the updated knowledge on the existing supporting information (some of it seen today as “binding”) if now determined as non-EC type information).
- It is also necessary to consider the potential complexity of the need to manage PAC if ECs concepts are not applied for

all products.

- There is also the risk of having different ECs registered worldwide because of disparity of regulatory authorities' acceptance or implementation of ICHQ12 concepts.
- The value added in the conversion of some of our commercial products dossiers to ICH Q12 assets, as this activity would need to be evaluated and prioritized based on defined criteria.

Despite the challenges listed above, ICH Q12 offers opportunities to maintain the regulatory oversight while at the same time leveraging effective quality systems, knowledge and risk management at manufacturer side, thus enabling operational flexibility. This would then bring benefits to our patients by reducing drug shortages, support continuous improvement and facilitate innovation.

### 2.5 Post-Approval Changes to EC's

As shown by the above examples, it is important to properly identify and justify the ECs in the applicable CTD sections of the regulatory applications and to propose a reporting category if they are changed because as per ICH Q10, companies that apply the principles and concepts of ICH Q8, Q9 and /or Q10 should be eligible for reduced regulatory oversight when they demonstrate that an effective PQS is in place.

Thus, with sufficient product and process understanding and the use of Quality Risk Management, certain post-approval changes should be managed in the PQS only or as a regulatory notification (with no or limited prior approval by regulators) when a comprehensive risk assessment concludes that a proposed change introduces no risk to patient safety, product quality and efficacy. In other words, companies can manage more changes without the need for prior regulatory approval, provided they operate under a framework including an effective PQS, along with sound product and process knowledge and risk management practices.

ICH Q12 complements and adds to the flexible regulatory approach to PACs described in Q10 Annex 1 by introducing a clear framework encompassing a risk-based categorization of Post-Approval CMC Changes linked to the potential impact on the overall product quality of the product, as it relates to patient safety and product efficacy; the level of reporting being commensurate to the level of risk:

- Prior-approval when high risk to product quality
- Notification when there is a moderate to low risk to product quality
- Internal management within the company PQS with no regulatory reporting for changes with no or lowest risk to product quality.

Hence, an effective PQS as described in ICH Q10 and in compliance with regional GMP requirements where the application is filed, is necessary across the entire supply chain and product lifecycle to support the use of the ICH Q12 tools.

According to the ICH Q12 tools and enablers, all the ECs (including their regulatory reporting category if changed, see ICHQ12 Figure 1 (i.e., Decision Tree for identification of ECs...)) are to be agreed and listed in the PLCM document and their changes reported accordingly (i.e., changes to ECs are expected to be reported to Regulatory Authorities at least via notification).

### 2.6 Standardized Post-Approval Change Management

The extent of operational and regulatory flexibility is subject to product and process understanding (ICH Q8 and Q11), application of quality risk management principles (ICH Q9), and an effective pharmaceutical quality system (ICH Q10), all enabled by an appropriate knowledge management.

Senior Quality Leaders of the pharmaceutical industry are working together within the 'One Voice of Quality' initiative coordinated by the PDA (Parenteral Drug Association) to establish industry standards for a consistent and robust risk-based management of PACs and to define the set elements required to demonstrate the effectiveness of the PQS linked to Change Management.

The (draft) decision tree related to the Risk-based Assessment of PACs, to be published soon as part of a document provisionally entitled 'Effective Management of Post Approval Changes in the Pharmaceutical Quality System (PQS) - Through Enhanced Science and Risk-Based Approaches', is presented in Figure 4 below.

These efforts are made to build trust with regulatory agencies so that low risk changes can be managed within the PQS or to be reported to Regulatory Authorities via notification, thus reducing the burden (for both industry and regulators) associated with the management of PACs.

### Conclusion

Both regulators and industry should focus on what really matters, which is the timely access to safe and efficacious medicines for patients. This is aligned with the stated objective of the ICH Q12 guideline "A harmonised approach regarding technical and regulatory considerations for lifecycle management will benefit patients, industry, and regulatory authorities by promoting innovation and continual

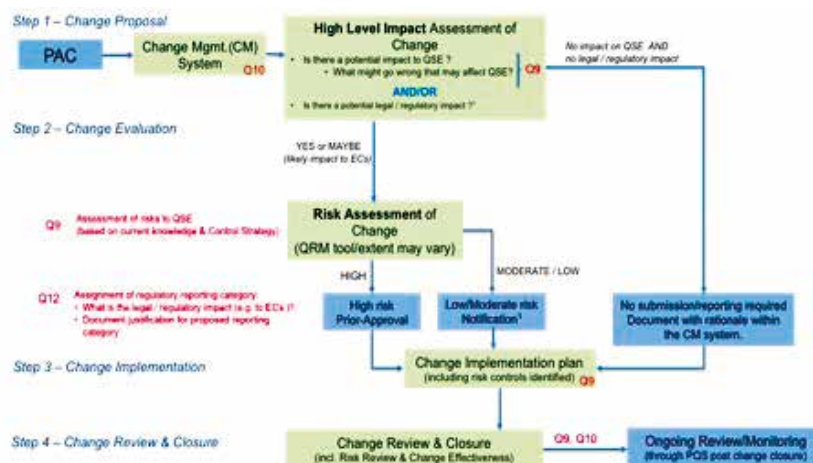


Fig.4: Risk-based Assessment of PACs and Determination of Regulatory Reporting Category

improvement in the biopharmaceutical sector, strengthening quality assurance and improving supply of medicinal products.”

The implementation of ICHQ12 requires a framework within the industry which builds on prior knowledge, science and innovation to identify ECs with a structured approach to product development and lifecycle. This updated framework is crucial for any accelerated development of new products but is posing some additional challenges to its application for commercial products.

The use of Q12 tools and enablers will facilitate a more effective PACs management during lifecycle by providing a risk-based approach to define level of regulatory oversight and by anticipating future changes and their reporting categories. Additionally, effective PQS, Knowledge and Risk Management can be leveraged effectively to enhance operational flexibility, secure supply continuity and foster innovation.

**As this new ICH guideline is not yet adopted (at Step 2b) we will have to wait and see if these current considerations, tools and enablers of ICH Q12 will remain unchanged when reaching Steps 4 and 5. Further finetuning of the above EC approach may be required in line also with (as needed) regional regulatory framework updates due to this guidance implementation, hopefully worldwide and not only in ICH regions. Although ICHQ12 guidance has now been ICH adopted at Step 4 on Nov 20 2019, the concepts and details described in this article remain valid.**

**Glossaire**

- ICH:** International Council for Harmonisation
- EC:** Established Conditions
- PACMP:** Post Approval Change Management Protocol
- PLCM:** Product Lifecycle Management
- CMC:** Chemistry, Manufacturing and Controls
- QbD:** Quality by Design
- QRM:** Quality Risk Management
- QSE:** Quality, Safety, Efficacy
- CQA:** Critical Quality Attributes
- CPP:** Critical Process Parameters
- CMP:** Critical Method Parameters
- CP/QP:** Comparability (USA terminology) and/or Qualification (EU terminology) protocols
- PAC:** Post-Approval Changes
- MAA:** Marketing Authorisation Application (EU terminology)
- MA:** Marketing Applications used here to denote regulatory applications and jurisdictions outside EU
- PAS:** Post Approval Supplement
- PQS:** Pharmaceutical Quality System

**Bibliographie**

**Guidance for Industry:** Draft ICH Guideline Q12 on the Technical and Regulatory Considerations for Pharmaceutical Product Lifecycle Management, Step 2b, 14 Dec 2017, EMA/CHMP/ICH/804273/2017

**Aptar Pharma - the go-to drug delivery expert**

When pharmaceutical companies around the world want to develop safe, efficient and compliant medicines, they turn to Aptar Pharma for proven drug delivery solutions.

Leveraging our therapeutic insights, over 25+ years of regulatory expertise and the widest portfolio of solutions and services in the industry, we accelerate and derisk our customers' drug development process, helping them transform bright ideas into new market opportunities to improve and save patients' lives.

Let's partner together on your next bright idea. Visit [www.aptar.com/pharma](http://www.aptar.com/pharma) to get started.



Delivering solutions, shaping the future.



# ICH Q12 compliance and Unified Quality and Regulatory Information Management.

By François Guély - Ennov  
fguely@ennov.com

## 1. How ICH Q12 Relates to QMS and RIM?

The implementation of ICH Q12 guideline (currently in draft stage) impacts Pharmaceutical companies' Quality and Regulatory systems:

- On the Pharmaceutical Quality System (PQS) level, it redefines the process of managing post-approval chemistry, manufacturing, and controls (CMC) changes, impacting the QMS & the ERP
- On the Regulatory level, ICH Q12:
  - Impacts the content of pharmaceutical product eCTD submissions
  - Changes the process of how to determine which CMC changes require submission or notifications to authorities
  - Changes the content of post-approval CMC change-related submissions



Efficient integration between ERP, quality and regulatory management systems will be even more important than before to achieve compliance and attain the potential benefits in product quality. In this paper, we will examine the different approaches to make these different systems work together and how it relates to a smooth implementation of ICH Q12.

## 2. The Context of Modern Regulatory Systems

An important part of the current transformation of life science companies is the thorough examination of key Regulatory processes that are critical to getting a product to market quickly and maintaining its regulatory approval.

Processes that span organizational boundaries are especially significant as they are often made more complex by disconnected IT systems and compartmentalized operating procedures. One process that is particularly important is the process of managing variation submissions – mostly due to their time sensitivity and regulatory impact.

CMC change-related submissions are one type of variation submission process. We will identify areas of risk and opportunities and show how to mitigate those risks through unified Quality and Regulatory Information Management.

## 3. Managing Variation Submissions

The efficient management of variation submissions can be challenging. While these submissions are vital to keeping approved products on the market, the essential processes and technologies to effectively manage them are often overlooked.

The work required to fully implement a manufacturing change and create its accompanying ...



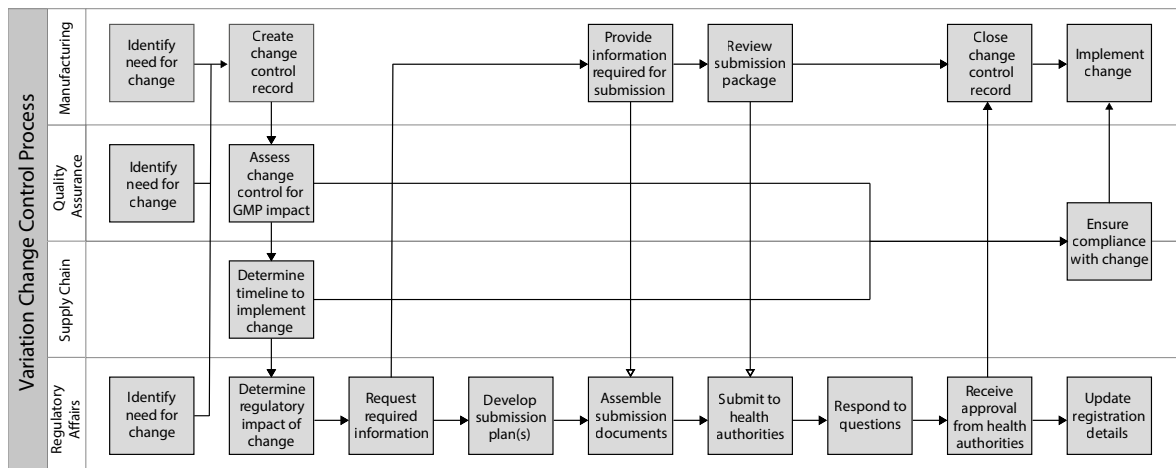


Fig. 1: Variation Change Control Process Map

variation submission is typically performed by different departments within a company – Manufacturing, Quality Assurance (QA), Supply Chain and Regulatory Affairs. Often, each team completes their work separately with little or no visibility into the activities being performed by the other teams. To make matters worse, the teams may lack a comprehensive understanding of the overall variation process and how their work impacts that of the other departments and the company as a whole.

Besides, the outsourcing of some or all of the process can further complicate the situation. This combination has the potential of introducing the risk of a product non-compliance. To mitigate this risk, many companies have initiated efforts to harmonize processes and standardize the interactions between contributing teams with the intent of increasing efficiency, improving communication and eliminating bottlenecks. The result of these initiatives is typically a catalog of process maps, RACI matrices and standard operating procedures (SOPs) each intended to build consensus among stakeholders, recognize breakage points and identify areas for improvement.

Let's consider a very basic process map to illustrate the organizational and technological interdependencies associated with a variation change control and submission. The process map shows each team's responsibilities and the required interactions between them – answering all of the "what" questions:

- The verbs "create", "assess", "request" and "develop" are clear calls to action and the swim lanes establish accountability for each step in the process.
- The linear progression of the process steps implies answers to the "when" questions but provides little or no guidance on specific activity timings, lead-times or durations.

What is missing from this recipe altogether are the answers to the "how" questions:

- For example, when Regulatory Affairs requests information from Manufacturing to support the submission is this done through email, by telephone or using some other means?
- When Manufacturing reviews the submission package prior to dispatch to the health authority is it performed on paper or electronically?
- Finally, how is Manufacturing informed of health authority approval so the change can be implemented without delay?

Now, more than ever before, companies are relying on enterprise information systems to help them answer these "how" questions – relying on each system's functionality to enforce compliance with their processes and procedures. However, systems that are disconnected or loosely integrated can actually complicate matters, adding unnecessary overhead, introducing compliance risk and making it more difficult to meet

the aggressive timelines required to prepare and publish compliant regulatory submissions.

#### 4. The QMS – Critical for Reliable Quality Management

The Quality Process Management Challenge: Regulated companies must control their Quality processes (Deviations, NCs, CAPAS, CCs, Audits...) for regulatory compliance and to make them as efficient and effective as possible. But manual, paper-based processes are:

- Hard to manage (require a lot of manual work)
- Difficult to track (processes can get "forgotten" for some time)
- Difficult to control and to make reporting on
- Slow
- Error prone at all stages of the process
- Difficult to scale and deploy globally

The eQMS: The solution is to implement an electronic Quality Management System (eQMS or QMS). An eQMS enables to model and execute each quality process as an automated workflow. The benefits are numerous:

- Processes are always executed as specified – no more "Ad hoc processes"
- The progress of ongoing processes is always visible. Managers can monitor any workflow, visualize pending and completed tasks and intervene when tasks become delayed.
- Traceability is built in, facilitating compliance and audits
- Each participant in a workflow has immediate access to the information it needs to complete his/her task
- Automatic alerts & email notifications keep processes on schedule
- Processes can be made multi-lingual, facilitating global operations
- Reporting tools enable to automatically generate and follow-up the KPIs of each process
- Quality processes can be integrated with other IT systems and processes.

When a variation change control process occurs, the QMS is the originating system for the change control, and enables to keep track of the progress of the whole change control. It is thus arguably the most critical element needed to smoothly implement ICH Q12.

#### 5. Understanding the Systems Involved

There are five enterprise systems involved in the management of the variation change control process:

- **Enterprise Resource Planning (ERP):**
  - Manages and tracks raw materials, active ingredients and finished products
  - Facilitates production planning throughout the manufacturing process
  - Provides visibility into stock levels to ensure order fulfillment and on-time delivery
  - Ensures quality control requirements and regulatory ...

compliance obligations are met at all times.

**Quality Management System (QMS):**

- Automates, centralizes and consolidates the capture, tracking, management and regulatory reporting for all quality processes and practices
- Common processes include the management of deviations, non-conformances, complaints, audits, change controls, and CAPAs.

**Electronic Document Management System (EDMS):**

- Manages the lifecycle of digital content files (documents, spreadsheets, images, etc.) from initial creation through archiving
- Provides version control
- Facilitates review and approval cycles and manages the distribution
- Regulates access to content files through rights management
- Provides metadata-based and full-text searching capabilities.

**Regulatory Information Management Systems (RIM):**

- Manages and tracks medicinal product details and registration information
- Product details include API, manufacturing, packaging, distribution, composition and stability information
- Plans and tracks regulatory submission projects and related activities
- Manages correspondence and commitments between the sponsor and health authorities.

**Electronic Publishing System (EPS):**

- Builds regulatory submission structures
- Publishes and validates compliant submissions in a variety of output formats (CTD, eCTD, NeeS, VNeS, eCopy and paper)
- Provides bookmarking and hyperlinking to improve navigation
- Accesses and links regulatory content from EDMS or file system.

In many instances, these systems operate independently from one another – each serving the unique needs of their users.

However, much of the information that is managed within each system is common to all of them. The most obvious example of this is the Active Pharmaceutical Ingredient (API).

To illustrate the impact of this data redundancy, let's consider the case of changing an API manufacturing site. The API is directly linked to :

- The packaged product SKUs managed in the ERP
- The change control record managed in the QMS
- The API manufacturer documents in the EDMS
- The submission sequence for the variation in the EPS system
- The product registration information in the RIM system

Changing the manufacturing site in the ERP system triggers a cascade of updates that must be made in each of the remaining four systems to maintain compliance. If this process is manual, it must be well-coordinated and controlled.

**6. System Interaction: Data and Processes**

To further appreciate the scope of the data and process dependencies between these systems consider the following diagram:

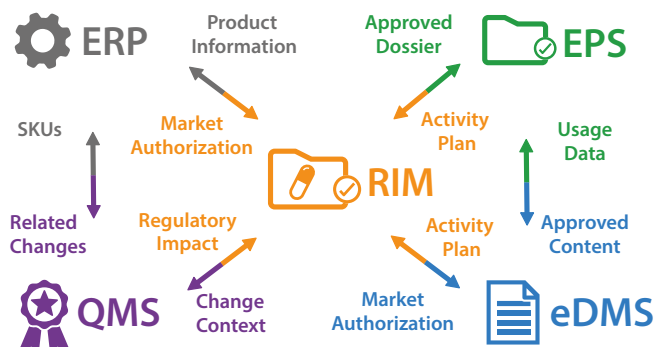


Fig. 2: Dependencies between ERP, QMS, EDMS, EPS, and RIM

The end-to-end variation change control process requires linkages between the systems to either directly access data (e.g. packaged product SKUs, serialization information) or reference data (e.g. approved submission documents and dossiers).

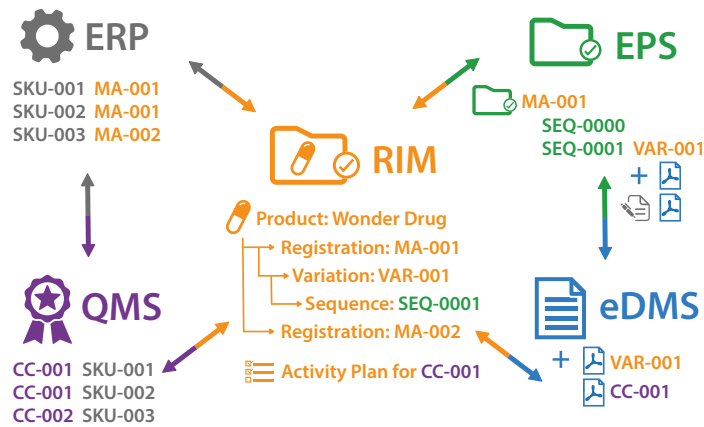
More specifically, when a post-approval CMC change occurs:

- The QMS manages the change control process
  - The context of that change is useful for managing activity plans and activities in the RIM
- The ERP manages reference product-related information that might have to be modified following the change
  - This modified product information must be made available to the RIM which holds the reference regulatory product database (xEVMPD and other information)
- The RIM manages the activity plan and the corresponding regulatory activities necessary to implement that change
  - The progress of these regulatory activities is useful for managing the change process in the QMS
- The EDMS is used to manage the documents related to the change: SOPs, Risk-based analysis of the regulatory impacts of the change control (based on the ECs & PACMP for ICH Q12 compliant systems), PLCM document, documents that are included in the eCTDs and that will be part of the submission variations
  - The PACMP (Post-approval change management protocol) document should be available from the corresponding CC process management in the QMS
  - eCTD Document revisions are useful information for the EPS system, including the revised PLCM (Product Life Cycle Management) document if ICH Q12 is followed
  - The risk-based impact analysis of the proposed change is useful for the change control process
  - impacted SOPs can be useful to track from the relevant regulatory activities
- The EPS compiles the eCTD variations to be submitted to the different authorities in each product/country
  - The approved dossiers should be made available to the corresponding RIM activities

It is easy to understand that one CMC change can trigger a cascade of activities in the RIM (for each product and country involved), a large number of documents to be revised in the EDMS and several variations to be submitted to authorities.

It is easy to understand that one CMC change can trigger a cascade of activities in the RIM (for each product and country involved), a large number of documents to be revised in the EDMS, and several variations to be submitted to authorities.

In the worst case, there are no links. In this case, references to this information are managed manually. This is done by re-keying referenced record IDs or URLs into the other systems or maintaining a list in departmental Excel spreadsheets. These practices, because



they rely completely on human action, are inefficient and error-prone which introduces non-compliance risk.

Another way to address the issue are automated links between the systems. Automated links eliminate the need for human intervention and increase the reliability of the referenced data. Automated links can be implemented in one of two ways – interfaces or integrations.

**6.1 Interfaces**

**Interfaces** are lightweight links that simply share information between the systems. This information could be a common key such as a marketing authorization number that links to a particular SKU or a change control number that links to a series of variation submissions. Examples of these shared fields are further illustrated in the following diagram:

With a system interface, only data is shared – which does little to ensure the “how” questions are being answered consistently.

**6.2 Integrations**

**System Integration** is a more robust approach to system linkage which includes both shared processes as well as shared data. In the example above, a system integration could cause the RIM system to notify the ERP system which SKUs are authorized for production once regulatory approval is received.

In the case of **change control**:

- The QMS could trigger a process within RIM to initiate a regulatory assessment of the change and its impact on the specific SKUs covered by the marketing authorizations in each country or region.
- Activity plans for the affected registrations could be created and workflow notifications sent to the Regulatory CMC and Publishing teams requesting new or updated documentation and new eCTD submission sequences.

System integration removes process variability – which is the key to mitigating compliance risk.

However, system integration can be quite complex, difficult to maintain and expensive :

- Often, the systems (particularly the older legacy ones) have different architectures that make integrating with them nearly impossible.
- Updates to one system can have an adverse effect on the integrations with the others, requiring extensive testing and re-validation.

Integrations that were not well designed and have evolved over time are particularly dangerous. In many cases, the original designs were not well documented or the design documentation has not kept up with the evolution of the integration.

This confluence of circumstances often leads companies into a state of “system paralysis” where their manual processes must be maintained in order to compensate for the limitations of their legacy enterprise systems.

**7. A Better Way: A Unified Platform**

Imagine a solution where:

- All the information required to effectively manage the variation process is available from a single authoritative source.
- Regulatory data, documents, dossiers, and the process workflows to manage those assets are intrinsically linked together facilitating seamless operation and efficient communication across departments.
- Everyone references the same controlled vocabularies.
- Regulatory changes are implemented for everyone, globally, at the same time.
- Closing the loop on a change control once final regulatory approval is received becomes automatic.
- Information from across the value chain can be leveraged to improve organizational performance and achieve operational excellence.

To some, this solution sounds unrealistic and will be dismissed straight away. To others, this solution sounds intriguing and warrants a closer look. And finally, to others still, this solution sounds very familiar because it is what they use every day to achieve world-class status with respect to unified Quality and Regulatory Information Management. The unified platform is not simply a collection of purpose-built applications (or modules) that are integrated through a series of pre-built connectors.

The unified platform is a highly configurable software architecture that combines:

- A common and engaging user experience (UX)
- Core capabilities: Business process management, document management, data/forms management, business intelligence, traceability
- Unified applications constructed on top of this foundation, using the powerful configuration capability of the architecture.

As a result:

- All applications are natively connected and do not require custom integrations to facilitate interoperability.
- A common, harmonized and configurable data model:
- Eliminates data redundancy
- Ensures data accuracy and consistency across all applications
- Custom interfaces to link related records together become immaterial as all information is inherent to all unified applications

Because all applications involved in managing the process share a common UX, users can focus on completing their assigned work and not on mastering the nuances of multiple specialized systems:

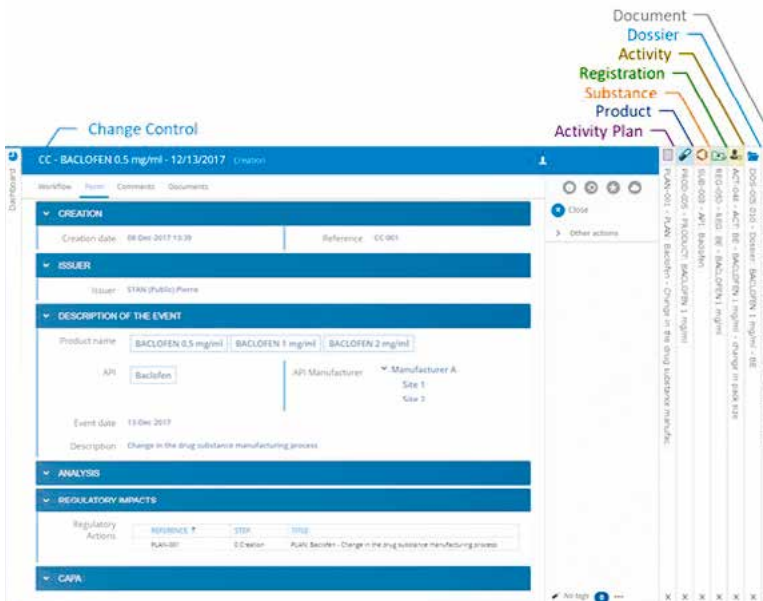
- Common activities such as navigation, searching, item creation, and task acquisition are performed identically – regardless of context.
- Cross-organizational communications and collaboration are enhanced.
- Process and information silos are eliminated.

....→

- The “how” questions are answered consistently.
- Total transparency into regulatory processes is achieved – eliminating bottlenecks while ensuring timelines are met and commitments fulfilled.

This unified and ubiquitous approach to human-computer interaction results in higher user adoption rates, lower training requirements, and overall increased productivity. Finally, the unified platform reduces the overall cost of compliance through the reduction of annual software support and maintenance fees, faster employee ramp-up and lower re-validation costs following system upgrades.

The following figure illustrates the concept of the unified Quality and Regulatory Information Management solution. The users can seamlessly navigate the information hierarchy from the initial change control, through the regulatory activity plan and product information and to the effected documents and related regulatory submission dossiers.



**Conclusion**

**ICHQ12 and the variation change control processes that must be implemented to comply with it is a very clear example of why Life Science companies need not only to move from paper to electronic processes, but also do this without creating information silos between their different information systems.**

**This would support LCM and ICHQ12 implementation. ICHQ12 is indeed based on the principle to have a robust QMS. Critical information systems for Quality and Regulatory Affairs such as QMS, EDMS and RIM must be either seamlessly integrated, or even better should be part of a unified platform that makes costly and often incomplete integrations obsolete.**



# Comment retirer vos résidus de désinfectants

Un aspect important de la gestion au quotidien des désinfectants est l'élimination des résidus qu'ils créent sur vos surfaces. Sachant que tous désinfectants ou sporicides laissent un résidu, nous recommandons que tous les programmes de désinfection contiennent une étape de rinçage des résidus à une fréquence adaptée.

STERIS recommande en général d'utiliser l'eau One Solution WFI ou l'IPA Septihol en routine mais dans certains cas les résidus sont trop tenaces et l'utilisation d'un détergent stérile convient mieux. Nos Détergents stériles **ProKlenz® Booster and ProKlenz NpH** sont idéaux pour ces étapes car ils sont faciles à introduire dans les salles propres.

Notre service technique peut vous aider à optimiser votre programme de contrôle de la contamination et à utiliser ces produits.



# *Burkholderia cepacia* a encore frappé.

Par Arnaud Carlotti - Eurofins  
arnaud.carlotti@eurofins.com

La qualité microbiologique des médicaments, et des dispositifs médicaux, est de la responsabilité des fabricants.

De manière évidente, aucune contamination n'est tolérée dans les produits obligatoirement stériles et une maîtrise drastique (quantitative et qualitative) des micro-organismes présents dans les produits non-stériles est requise (absence des microorganismes spécifiés et des micro-organismes "objectionable").



Dans le cas de produits à usage multiple, la présence de conservateurs doit les préserver de la contamination microbiologique lors de leurs utilisations successives. Le rôle des conservateurs n'est pas de décontaminer un produit initialement non conforme, mais de maintenir son état microbiologique stable.

Cette qualité microbiologique est assurée par la mise en œuvre de systèmes d'assurance de la qualité pharmaceutique, aux rangs desquels nous avons la stratégie de maîtrise de la contamination (Contamination Control Strategy, Annexe 1 BPF), la qualité par la conception (Quality by Design), la formation du personnel et sa qualification, la conception et la qualification des locaux, la conception et la qualification des équipements, les requis concernant les utilités (eau, air, gaz, vide), le suivi environnemental, la mise en œuvre de principes actifs et de matières premières, y compris les articles de conditionnement, à la bio-contamination contrôlée, le nettoyage et la désinfection des zones et matériels de production, l'utilisation de la stérilisation terminale, etc..

Tous ces systèmes visent à abaisser au plus bas le risque de contamination des produits pharmaceutiques et donc à assurer la sécurité des patients. Dans le cadre de la maîtrise des environnements, la désinfection des surfaces, avec la rotation de classes de désinfectants, participe à cet objectif dans différents domaines : production, contrôle qualité et secteur hospitalier. In fine, le contrôle qualité, avec toutes ses imperfections concourt à établir la conformité des produits pour leur libération.

Dans un communiqué du 7 novembre 2019, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM), a indiqué que "... les produits désinfectants Surfa'safe premium et ses déclinaisons, ainsi qu'Opaster Anios, ne doivent plus être utilisés et sont rappelés par le fabricant".

Ce rappel volontaire du fabricant, a été motivé par la découverte de la présence de bactéries →

identifiées à *Burkholderia cepacia* dans plusieurs lots de Spray Surfa'safe premium (désinfection des surfaces et des dispositifs médicaux non invasifs) et de *Pseudomonas oryzihabitans* dans les lots d'Opaster Anios (désinfection des endoscopes). Le système de production d'eau utilisée pour ces fabrications serait la source de ces contaminations. Il y a donc un risque potentiel d'infection humaine car la plupart des bactéries du complexe *Burkholderia cepacia* (BCC) sont responsables d'infections graves chez l'homme, en particulier en cas d'immunodépression, notamment chez les patients atteints de mucoviscidose, mais parfois aussi chez des personnes non-immunodéprimées. Ces bactéries ont un génome de grande taille, qui leur confère de larges capacités métaboliques, différents facteurs de virulence et des résistances intrinsèques multiples aux antibiotiques, aux désinfectants et aux conservateurs. Les désinfectants en cause dans ce rappel sont largement utilisés dans le secteur médical hospitalier, dans les secteurs pharmaceutiques (zones de production, SAS, laveries...) et des dispositifs médicaux (désinfection des dispositifs à usage multiple), mais également dans les laboratoires de contrôle microbiologique !

Ce rappel signifie l'arrêt immédiat de l'utilisation de ces produits, la récupération de tous les lots en cours d'utilisation, ou non utilisés, et leur mise en quarantaine en attendant de suivre la procédure de renvoi au fabricant. La recherche de ces éventuels contaminants dans les lots utilisés pour la désinfection des zones de production, des laboratoires de contrôle, en vue de l'évaluation de l'impact potentiel sur les productions et les analyses, devrait aussi être envisagée. Ceci concerne également l'historique de mise en œuvre de ces produits. Enfin, cette situation permet d'anticiper une rupture plus ou moins longue des approvisionnements de ces produits et donc la nécessité de trouver des formulations alternatives, qu'il conviendra de valider. La validation de tous les produits de désinfection à réception est aussi une question, même pour ceux qui n'utilisent pas les produits incriminés. Plus généralement, la dissémination dans les environnements (air, surfaces) et les utilités (eau, boucle, circuits de gaz, etc...) devraient également être considérée sérieusement, car les impacts pourraient être dévastateurs.

Il s'agit d'un nouvel épisode de la longue saga des contaminations de produits de santé par des membres du complexe *Burkholderia cepacia* (BCC), dont certaines ont pu provoquer des épidémies, avec des cas mortels, un peu partout dans le monde (Garrity et al., 2005 ; Jimenez et al., 2007, Torbeck et al., 2011). Afin de mieux appréhender les risques liés à ces bactéries du complexe *Burkholderia cepacia*, nous allons commencer par rappeler leurs caractéristiques majeures puis nous aborderons les moyens de les détecter, de les identifier et de les tracer.

## 1. Caractéristiques majeures

### 1.1 Taxonomie

*Burkholderia cepacia* complexe (BCC): Le genre appartient à la famille des *Burkholderiaceae* (*Burkholderia*, *Ralstonia*, *Cupriavidus*, *Pandoraea*, etc...) (nom du genre donné en hommage au bactériologiste Burkholder qui découvrit l'agent de la pourriture de l'ognon, qui deviendra *B. cepacia*). Il s'agit de  $\beta$ -Proteobactéries (bactéries à coloration de Gram négative), en forme de bâtonnets droits ou incurvés (0,5-1 x 1,5-4  $\mu$ m), mobiles (flagelles polaires), aérobies, non-fermentaires, et non sporulées. L'espèce type est *Burkholderia cepacia* sensu stricto. Le complexe *Burkholderia cepacia* est constitué, à ce jour, de 21 espèces valides très difficiles à différencier entre elles selon les critères phénotypiques et moléculaires usuels (Tableau 1).

### 1.2 Habitats

Ces bactéries sont parmi les plus versatiles des bactéries Gram négatif.

Elles sont ubiquitaires. Elles sont retrouvées fréquemment dans les environnements naturels (eaux, sols, végétaux [commensales ou pathogènes], aliments), dans les environnements industriels, y compris pharmaceutiques, (systèmes d'eau, air, sol, matières premières, produits finis avec ou sans conservateurs, solutions salines, solutions désinfectantes, etc...) ou dans les environnements hospitaliers (eau de dialyse, systèmes d'eau). Les animaux et les êtres humains ne sont pas considérés comme un habitat naturel pour BCC, dans l'état actuel de nos connaissances.

### 1.3 Aptitudes métaboliques et caractéristiques de dissémination

Leurs capacités métaboliques étendues, liées à leurs grands génomes (6-9 Mb), leurs permettent d'utiliser de nombreux substrats très efficacement, même en faibles quantités (oligotrophe) et de coloniser des environnements aussi différents que l'eau d'une mare ou d'un système d'eau purifiée, un sol, ou une plante et ses racines, et d'être pathogène opportuniste pour l'animal ou l'être humain. En effet elles possèdent aussi de nombreux gènes impliqués dans les phénomènes de résistances multiples aux antibiotiques, aux conservateurs et aux désinfectants. Elles peuvent former des biofilms et possèdent plusieurs facteurs de virulence. Elles ont des capacités de disséminations particulières par l'eau et les aérosols, mais aussi à partir des surfaces où certaines souches peuvent résister à des conditions de dessiccation pendant quelques jours, en plus de résister aux désinfectants. Elles ont également une propension à se transmettre de patient à patient (contact, aérosols). Elles peuvent rester viables dans l'eau pendant des mois. Elles sont donc très souvent associées à l'eau et les produits à risques sont principalement aqueux mais pas uniquement, surtout s'ils peuvent atteindre les voies respiratoires.

### 1.4 Pathogénicité

Les espèces de BCC sont considérées comme des pathogènes opportunistes. Les personnes les plus à risque sont les patients immunodéprimés (y compris très jeunes enfants, personnes âgées, les patients atteints de cancer, etc...) et surtout les patients atteints de mucoviscidose (Lipuma et al. 2005, Gautam et al., 2016). Il est maintenant reconnu que les souches pathogènes chez l'homme peuvent provenir de l'environnement naturel. Les études épidémiologiques ont montré que les espèces les plus souvent rencontrées dans les cas cliniques chez les patients atteints de mucoviscidose sont par ordre décroissant *B. cenocepacia*, *B. multivorans* et *B. cepacia*. Elles présentent un tropisme particulier pour le système respiratoire chez les patients atteints de mucoviscidose. Les contaminations peuvent se faire à partir d'aérosols contaminés, de solutions désinfectantes contaminées, de solutions de bain de bouche contaminées, de nébuliseurs, de gants de soins imprégnés, de crèmes, de solutions de rinçage des yeux, etc...

Des épidémies, dont certaines dues à des produits pharmaceutiques contaminés par ces espèces, ont été observées dans différents services hospitaliers dans le monde (Australie, Angleterre, Autriche, Inde, Suisse, USA, etc...) (Marquez et al., 2017). Des clones hyper virulents de ces espèces (ST-28 et ST-32 pour *B. cenocepacia* ou ST-16 pour *B. multivorans*) ont été caractérisés à partir de plusieurs épidémies (Baldwin et al., 2008 ; Drevinek et Mahenthiranlingam, 2010). Des cas mortels ont été rapportés et une réduction significative de l'espérance de vie de ces patients liée à la contamination par BCC est prouvée. Les autres espèces du complexe BCC, ne représentent qu'environ 10% des cas cliniques répertoriés chez l'homme, mais elles ont toutes été retrouvées à l'exception de *B. ubonensis* et *B. territori*. Les descriptions récentes de ces espèces et les difficultés d'identification précises pourraient expliquer l'absence de cas documenté à ce jour. Un cas récent d'épidémie à *B. stabilis* dans un service hospitalier en Suisse a été décrit et documenté par séquençage génomique total es isolats (Seth-Smith et al., 2019). La contamination avait pour source des

....

gants pré-humidifiés pour le lavage des personnes alitées.

Quelques cas de contamination par BCC chez des personnes non-immunodéprimées ont été rapportés dans la littérature. Une attention particulière est portée sur les très jeunes enfants et sur les personnes âgées, qui sont considérées comme des personnes à risque. La plupart des espèces du complexe sont rencontrées dans nos environnements pharmaceutiques (A. Carlotti, 2018).

## 2. BCC et industries pharmaceutiques

*Burkholderia cepacia* complexe est l'un des contaminants les plus fréquemment rencontré dans les produits pharmaceutiques stériles ou non-stériles. Ils sont l'une des principales causes de rappel de lots de produits pharmaceutiques pour des raisons microbiologiques.

Les bactéries du complexe BCC sont considérées comme des microorganismes "objectionable" (opposable, indésirable) pour les produits pharmaceutiques non-stériles aqueux, destinés à certains des patients à risque vis-à-vis de BCC. Les sources et causes de contamination à BCC des produits pharmaceutiques ont été déduites de l'expérience des nombreux rappels. Il s'agit principalement : de procédures inadéquates de nettoyage, de l'utilisation d'eau du robinet pour rincer des équipements, de la maîtrise insuffisante des systèmes de production d'eau (désinfection insuffisante, absence de validation, absence de maintenance, présence de biofilms), de design inapproprié des systèmes d'eau (formation de biofilms), d'analyses microbiologiques inadéquates, de matières premières contaminées (eau ou autres), d'absence de recherche systématique de BCC, de l'utilisation de systèmes conservateurs non éprouvés vis-à-vis de BCC, de procédures inadéquates de séchages des équipements, de stockage inapproprié, de stérilisation terminale inadéquate, de validation inadéquate du suivi environnemental, etc... Ces bactéries peuvent se développer dans les solutions avec conservateurs, le produit est estimé conforme lors de la libération, puis la contamination pauci microbienne initiale se développe en quelques semaines et le produit est alors totalement contaminé et non conforme. Ces sources et causes de contamination devraient être mieux maîtrisées.

## 3. BCC détection, identification et typage

Jusqu'à récemment, il n'y avait pas de texte officiel consacré à la recherche spécifique des bactéries du complexe BCC, dans les produits non-stériles que ce soit pour les USA ou l'Europe. Cependant en raison de la recrudescence, depuis les années 2000, des cas de contaminations de produits pharmaceutiques ou de dispositifs médicaux, souvent impliqués dans des infections iatrogènes ou nosocomiales chez l'homme, et des rappels de lots inhérents, la FDA a émis de nombreuses alertes sur ce problème de santé publique et sur le besoin de contrôles systématiques. La pharmacopée US a donc enfin publié en 2018, en urgence (!), la préversion du chapitre USP <60> "Microbiological examination of non-sterile products-Tests for *Burkholderia cepacia* complex", pour avis. Ce texte n'est pas harmonisé (<1000) avec la pharmacopée européenne, il est applicable à partir de décembre 2019.

Ce texte recommande d'utiliser un milieu sélectif pour BCC, le milieu BCSA (*Burkholderia cepacia* selective agar) dans un protocole standardisé afin de déterminer l'absence de BCC dans les produits à risque tels que produits à inhaler, préparations aqueuses pour administration orale, oro-mucosale, cutanée ou nasale. Toutes les bactéries du complexe BCC décrites à ce jour sont aptes à croître sur ce milieu, au contraire d'un grand nombre d'autres bactéries (e.g. *Pseudomonas aeruginosa*) qui sont inhibées par le cristal violet et les antibiotiques présents dans le milieu. Certaines bactéries non-BCC peuvent néanmoins se développer sur ce milieu. Les colonies

suspectes sur milieu BCSA apparaissent généralement verdâtre-brun avec un halo jaunâtre ou blanc avec un halo rose-jaunâtre (indicateur coloré rouge de phénol). Cette méthode est présomptive et nécessite une confirmation de l'identification des colonies suspectes.

Nous avons transposé cette approche au contrôle des systèmes d'eau, où l'emploi de milieu sélectif-chromogène (e.g. *Milieu Chrom ID Burkholderia cepacia [CIBC]*) (Figure 1) ou sélectif (e.g. *milieu BCSA*), permet de détecter spécifiquement les membres du complexe *Burkholderia cepacia*, en mélange avec les microorganismes classiques de l'eau, de manière plus efficace que sur les milieux usuels non adaptés pour BCC (A. Carlotti, 2018). La recherche de BCC est parfois difficile car ces bactéries, comme souvent pour les bactéries de l'eau, ne supportent pas le passage d'un milieu pauvre à un milieu riche. Ces méthodes sont présomptives et nécessitent toutes une confirmation de l'identification des colonies suspectes.

La recherche des bactéries BCC dans les solutions désinfectantes et l'évaluation de l'efficacité des conservateurs ("challenges tests") sur les produits sont également réalisées dans nos laboratoires.

Enfin, un test qPCR a été publié récemment pour la recherche spécifique de *Burkholderia cepacia* dans les produits pharmaceutiques contaminés, même faiblement, avec ces bactéries (Jimenez et al., 2018).

Le besoin de méthodes rapides spécifiques pour la détection de l'ensemble des membres de BCC, par exemple pour un suivi in-line/on-line, pour une détection systématique, est notable.

L'identification des bactéries au complexe BCC est suffisante dans un premier temps pour établir la présence ou l'absence, dans les conditions de l'essai, de ces microorganismes indésirables.

L'identification précise des espèces au sein du complexe est essentielle pour évaluer l'ampleur de la menace (*B. cenocepacia*, *B. multivorans* et *B. cepacia* sont bien plus à risque que *B. territori*) et pour tracer la route de la contamination, voire identifier la présence de biofilms. Dans ces cas d'investigations, il peut même être nécessaire de caractériser les isolats (typage) au sein de la même espèce, pour déterminer si l'hypothèse de l'implication d'une seule et même souche dans la contamination étudiée peut être retenue ou non (source commune).

L'identification phénotypique (biochimique, protéomique) avec les solutions commerciales est difficile pour BCC en raison des fortes similitudes phénotypiques entre les espèces, de l'expression variable des caractères selon l'état physiologique des cultures et en raison des limitations des solutions disponibles. La spectrométrie de masse (MALDI-TOF) donne de bons résultats pour les membres du complexe *Burkholderia cepacia* lorsque les espèces sont revendiquées, quel que soit le système. Par exemple, Fehlberg et al., (2013) ont rapporté que 100% des isolats de BCC testés étaient correctement identifiés au genre, mais que 23 % n'étaient pas identifiés correctement à l'espèce. Nous avons observé de bons résultats d'identification à l'espèce avec le système Vitek MS (A. Carlotti, 2018), avec moins de 5 % d'erreur pour les espèces revendiquées dans la base de données pour plus de 50 isolats environnementaux pharmaceutiques assignés à BCC par séquençage multilocus.

L'identification génotypique avec le séquençage comparatif des gènes codant l'ARNr 16S (partiel [court] ou quasi-total [long]) permet une identification fiable au complexe BCC, mais pas une identification correcte des espèces au sein du complexe car elles ne sont pas différenciées significativement avec ce marqueur. Nous avons noté néanmoins, de meilleures performances avec le séquençage quasi-total, par rapport au séquençage partiel, pour les espèces *B. vietnamensis* et *B. multivorans* (A. Carlotti 2018).

L'utilisation du séquençage unilocus partiel des gènes *recA* et / ...

ou *hisA*, permet généralement une bonne identification à l'espèce (Martina et al., 2017), nous l'employons régulièrement pour les analyses de routine.

La méthode de choix actuelle pour une identification précise à l'espèce est la méthode de séquençage multilocus (MLSA) (Baldwin et al., 2005, Spiker et al., 2009, Martina et al., 2017, A. Carlotti, 2018) de 7 gènes (*atpD*, *gltB*, *gyrB*, *lepA*, *phaC* et *trpB*), qui permet d'identifier exactement l'espèce au sein de BCC, mais également de déterminer le type moléculaire de chaque souche dans la même analyse (typage), nous l'employons pour les analyses d'investigation.

Enfin, dans notre laboratoire nous utilisons avec succès le séquençage génomique total (WGS) qui est l'approche ultime pour identifier, typer et caractériser les facteurs de virulence, les multiples résistances aux antibiotiques, aux désinfectants et aux conservateurs des souches considérées. Nous avons obtenu de très bons résultats pour des isolats de *B. lata* et *B. contaminans*, en particulier, provenant d'environnements pharmaceutiques, pour lesquels nous avons obtenu une identification exacte, un typage des souches et identifié plus de 160 gènes impliqués dans la virulence, la résistance aux antibiotiques, désinfectants et conservateurs (A. Carlotti, 2018 ; A. Carlotti, 2019).

## Conclusion

*Burkholderia cepacia complex* regroupe 21 espèces de bactéries aux capacités métaboliques étendues leur permettant de coloniser de nombreux environnements, en particulier les eaux. Certaines de ces espèces sont des pathogènes opportunistes redoutables pour des patients immunodéprimés (e.g. patient souffrant de mucoviscidose) et parfois pour la population non-immunodéprimée, en raison de leurs résistances multiples aux antibiotiques, aux désinfectants, aux conservateurs, aux conditions environnementales très défavorables, de leurs facteurs de virulence et de leurs capacités de dissémination. Elles sont parmi les plus fréquents contaminants des produits pharmaceutiques (aqueux) et des dispositifs médicaux. Des produits pharmaceutiques contaminés ont été la source de contaminations de patients, parfois mortelles, voire d'épidémie dans des services hospitaliers, à plusieurs reprises ces 20 dernières années.

L'actualité illustre particulièrement l'importance de ce groupe et les

instances réglementaires, à travers les inspections, les rappels de lots ont incité la pharmacopée US, à enfin donner des directives claires pour la recherche systématique de ces micro-organismes indésirables dans les produits pharmaceutiques. Nous déplorons l'absence d'un tel texte dans la pharmacopée Européenne, le danger n'est pas moindre en Europe qu'aux USA. Il revient au fabricant la responsabilité d'évaluer les risques et de prendre les mesures nécessaires pour assurer la qualité microbiologique de leurs produits. Nous avons un besoin prégnant de méthodes microbiologiques rapides spécifiques pour ces micro-organismes pour un suivi in-line/on-line. Nous avons cependant à notre disposition tous les moyens de détection (microbiologie classique et moléculaire), d'identification (séquençage comparatif unilocus, multilocus et génomique) et de typage des souches pour des investigations efficaces. Ceci permet également une surveillance pertinente des systèmes de production d'eau pharmaceutique, une validation des désinfectants lot par lot à réception, et une évaluation de l'efficacité des conservateurs ciblée sur BCC. Nous travaillons activement sur les moyens de lutte et de prévention de ces contaminations.

**Il est intéressant de noter que les 18 et 19 mars 2020, se tiendra à Tours, le congrès biennal de Microbiologie de l'Association A3P dont le programme comporte quatre thématiques : Méthodes alternatives en microbiologie, Contrôles microbiologiques des produits biologiques, Contrôles microbiologiques "In-line/on-line" et une partie sur les enseignements à tirer des " warning letters " et injonctions, pour cause microbiologique.**

**Nous pourrions donc aborder ces problématiques concrètes et d'actualité de manière approfondie au sein de notre réseau professionnel.**

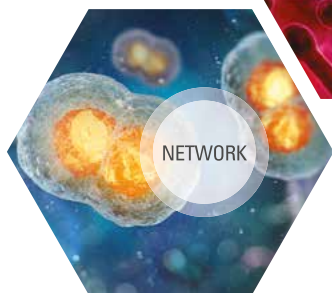
## Bibliographie

- Carlotti A. (2018) *Burkholderia cepacia complex several absolutely-objectionable bacteria species*. In *Contamination control in healthcare product manufacturing*, Volume 5, Chapter 14, Madsen R. E. and Moldenhauer J. editors, PDA Bethesda and DHI River Grove Publishing.
- Carlotti A. (2019) Bactéries de l'espèce *Burkholderia lata* dans l'industrie pharmaceutique, apports de la génomique. Quinzième Congrès de la Société Française de Microbiologie, " Microbes ", 30 septembre au 2 Octobre, 2019, Cité des Sciences et de l'Industrie, Paris.
- Baldwin A., Mahenthalingam K., Thickett D., Honeybourne M., Maiden et al. (2005) *Multilocus sequence typing scheme that provides both species and strain differentiation for the Burkholderia cepacia complex*. *J Clin Microbiol* 43, 4665–4673.
- Baldwin A., Mahenthalingam E., Drevinek P., Vandamme P., Govan J., et al. (2007) Environmental *Burkholderia cepacia complex* isolates in human infections. *Emerg Infect Dis*, 13, 458–61.
- Drevinek P. and Mahenthalingam E. (2010) *Burkholderia cenocepacia* in cystic fibrosis: epidemiology and molecular mechanisms of virulence. *Clin Microbiol and Infect Dis*, 16, 7, 820–830.
- Fehlberg L., Andrade L., Assis D. et al., (2013). Performance of MALDI-ToF Mass Spectrometry for species identification of *Burkholderia cepacia complex* clinical isolates. *Diag Microbiol and Infect. Disease* 77, 2, 126-128.
- Garrity G., Bell J. and Lilburn T. (2005) *Burkholderiaceae* in Bergey' manual of systematic bacteriology, second edition, Vol. 2. *The Proteobacteria* part C. Garrity G. editor. New York, Springer.
- Gautam V., Patil L., Kuma S., et al., (2016) Multilocus sequence analysis reveals high genetic diversity in clinical isolates of *Burkholderia cepacia complex* from India. *Sci Rep*, 6, 1-9.
- Jimenez L. et al. (2007) Microbial diversity in pharmaceutical product recalls and environments. *PDA J. Pharm Sci Tech*, 61, 5, 383–399.
- Jimenez L. et al. (2018) Real-Time PCR Detection of *Burkholderia cepacia* in Pharmaceutical Products Contaminated with Low Levels of Bacterial Contamination. *PDA J Pharm Sci and Technol*, 72, 73–80
- Lipuma J. (2005) Update on the *Burkholderia cepacia complex*. *Curr Opin Pulm Med*, 11, 6, 528–33.
- Marquez L., Jones K., Whatley E., Koy T., Revell P. et al. (2017) An outbreak of *Burkholderia cepacia complex* infections associated with contaminated liquid docusate. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 38, 5, 567–573.
- Martina P., Leguizamon M., Prieto C., Sousa A., Montanaro et al. (2018). *Burkholderia puraquae* sp. nov., a novel species of the *Burkholderia cepacia complex* isolated from hospital settings and agricultural soils. *Int J Syst Evol Microbiol*, 68, 14–20.
- Seth-Smith H., Casanova C., Sommerstein Rami, et al., (2019) Phenotypic and genomic analyses of *Burkholderia stabilis* clinical contamination in Switzerland. *Emerg Infect Disease*, 25, 6, 1084-1092.
- Spilker T., Baldwin A., Bumford A., Dowson C., Mahenthalingam E., and Lipuma, J. (2009). Expanded Multilocus Sequence Typing for *Burkholderia* Species. *J Clin Microbiol*, 47, 2607–2610
- Torbeck L. Raccasi D., Guilfoyle D., Friedman R., Hussong D. (2011) *Burkholderia cepacia* : This Decision Is Overdue. *PDA J Pharm Sci Technol*, 65, 5, 535–543.



Nom	Sources d'isolement
<i>Burkholderia ambifaria</i>	Humain CFP, Environnement sol, rhizosphère, plantes
<i>Burkholderia anthina</i>	Humain CFP, Environnement sol, rhizosphère, plantes, hopital
<i>Burkholderia arboris</i>	Humain CFP et non-CFP, Environnement sol, rhizosphère, eau rivière, industries
<i>Burkholderia cenocepacia</i>	Humain CFP+++ , Environnement sol, plantes
<i>Burkholderia cepacia</i>	Humain CFP, Environnement sol, eau, plantes
<i>Burkholderia contaminans</i>	Humain CFP, sang non-CFP, animal
<i>Burkholderia diffusa</i>	Humain CFP, sang non-CFP, Environnement sol, eau hopital (haemodialyse)
<i>Burkholderia dolosa</i>	Humain CFP, Environnement sol, nodule racine
<i>Burkholderia lata</i>	Humain CFP, Environnement sol, fleurs, forêt, eau rivière
<i>Burkholderia latens</i>	Humain CFP, Environnement sol
<i>Burkholderia metallica</i>	Humain CFP, Environnement sol
<i>Burkholderia multivorans</i>	Humain CFP+++ , Environnement sol, eau rivière
<i>Burkholderia pseudomultivorans</i>	Humain CFP, Environnement, sol, rhizosphère
<i>Burkholderia puraquae</i>	Humain CFP, Environnement, eau de dialyse
<i>Burkholderia pyrrocinia</i>	Humain CFP, Environnement sol
<i>Burkholderia seminalis</i>	Humain CFP, infection Nosocomiale, Environnement, sucre, riz
<i>Burkholderia stabilis</i>	Humain CFP, sang, oreilles, urine, non CFP, eau de bain, spiromètre, Environnement industriel et hopital
<i>Burkholderia stagnalis</i>	Humain CFP, aspiration trachéale non CFP, Environnement sol
<i>Burkholderia terrorii</i>	Environnement eau, pas de cas décrit à ce jour chez CFP
<i>Burkholderia ubonensis</i>	Environnement, pas de cas décrit à ce jour chez CFP
<i>Burkholderia vietnamiensis</i>	Humain CFP, Environnement plants, sol, eau de rivière, équipement hospitalier

Tableau 1 : Espèces du complexe BCC et principales sources.



## SCIENCES DE LA VIE

LIFE INSPIRED, QUALITY DRIVEN

## ANALYSES MICROBIOLOGIQUES

D'une surface totale de 2 100 m<sup>2</sup>, notre laboratoire BPF, inspecté FDA et agréé cGMP, situé à Villeneuve-la-Garenne (92) a pour objectif de soutenir ses clients dans les analyses microbiologiques en environnement contrôlé (contrôle de stérilité, contamination microbienne...).

- Contamination microbienne
- Identification de micro-organismes
- Challenge test
- Contrôle de stérilité
- Salle blanche et isolateur
- Endotoxines
- Validation de nettoyage
- Tests microbiologiques
- Monographies PE, USP, JP
- Contrôles environnement
- Développement analytique
- Autres: tests physico-chimiques
- Qualification des utilités (eaux et gaz à usage pharmaceutique)

### CONTACT US

☎ 01 41 06 95 85

✉ [fr.pharmaqc2@sgs.com](mailto:fr.pharmaqc2@sgs.com)

🌐 [www.sgsgroup.fr/lifescience](http://www.sgsgroup.fr/lifescience)

**SGS SERA PRÉSENT AU  
RENCONTRES A3P DE  
MICROBIOLOGIE LES 18 ET  
19 MARS À TOURS – VENEZ  
RENCONTRER NOS EXPERTS.**

WHEN YOU NEED TO BE SURE

**SGS**

# Nouveau guideline Stérilisation de l'EMA.

## Guideline on the sterilisation of the medical product, active substance, excipient and primary container (EMA/CHMP/CVMP/QWP/850374/2015)

Par les membres du GIC A3P Stérilisation

Ce guide vient en remplacement du document "Decision trees for the selection methods" (CPMP/QWP/054/98)

Le draft de ce texte est paru pour consultation en avril 2016. Dès sa parution A3P a créé un GIC (groupement d'intérêt commun) afin dans un premier temps de commenter ce draft puis, après la parution de la version définitive, d'apporter des informations complémentaires si nécessaire.



A travers ce GIC, et suite à plusieurs réunions, A3P a été parmi les 26 entreprises, organismes ou associations à proposer des modifications. A3P a proposé près de 80 modifications et plus de 50 % ont été intégrées totalement ou partiellement. Ce travail a permis de faire évoluer ce document afin qu'il réponde au mieux aux attentes des fabricants. La version définitive a été approuvée fin 2018 et est applicable depuis le 1er Octobre de cette année.

**Cet article a pour but de commenter certaines parties du texte, d'apporter des précisions afin de nous aider à le mettre en œuvre.**

Même si le chapitre 1 introduit ce document, il est néanmoins nécessaire de préciser certains points :

- Pour les produits hautement sensibles, et même si ce n'est pas expressément écrit, il est vivement conseillé de discuter avec les autorités très en amont. De plus, en cas de nouveau process et/ou bâtiment, il est recommandé d'avoir un accord préalable de ces autorités.
- Le terme "sterile filtration" est souvent employé à défaut de "sterilising filtration". Bien sûr, le but est d'opérer une filtration stérilisante sur le produit ET qu'il soit stérile.

Le chapitre 2 qui définit le scope de ce texte nécessite lui aussi quelques compléments d'informations ou remarques :

- Contrairement à certains autres pays tels que les USA (FDA), il est facilement interprétable que les données de stérilisation du matériel ne sont pas à transmettre dans le dossier qualité. Bien sûr, il est néanmoins indispensable d'avoir ces datas disponibles.

- Même si l'ordre de recommandations dans les choix des méthodes de stérilisation, préconisé par la Ph.Eur n'est pas défini dans ce paragraphe, il est clair que la stérilisation à gaz vient ...→

après la stérilisation par ionisation. Ceci est plus détaillé dans le paragraphe 4.1

- Même si ce texte ne prend pas en considération les contaminants potentiels, la Ph. Eur 5.1.1 décrit clairement qu'il est nécessaire de démontrer que le procédé utilisé permet d'éliminer ou d'inactiver tous les contaminants viraux potentiels.

Au regard des paragraphes relatifs à la stérilisation (4.1.1 à 4.1.4), si ce nouveau texte a le mérite de compléter l'arsenal réglementaire sur le thème, parfois utilement vis à vis des " Attendus par les autorités ", les professionnels expérimentés pourraient s'interroger sur quelques imprécisions de rédaction ou écarts par rapport aux règles de l'art en l'état actuel des connaissances.

**1.** Par exemple l'emploi de l'expression " steam sterilisation process " qui stricto sensu limite le champ du texte à la stérilisation à vapeur saturante mais il est raisonnable de penser que dans l'esprit des rédacteurs, cette expression devrait couvrir toutes les applications des procédés stérilisants à la chaleur humide (moist heat sterilisation processes) ; c'est-à-dire incluant aussi la stérilisation par l'eau surchauffée/surpressée, celle en mélange d'air-vapeur ou par immersion. Il nous a semblé logique de considérer le texte comme applicable pour l'ensemble des procédés à la chaleur humide.

**2.** Déjà les GMP de 1976 avaient émis des formules de type  $F_0 \geq 8$  qui pouvait assurer la stérilité, ce qui est exact mais dans des conditions très rares et spécifiques. Celles-ci n'ayant été qu'insuffisamment précisées, des lectures ou interprétations trop rapides ont conduit des industriels devant de graves difficultés. Depuis ces expressions sont combattues et systématiquement enrichies de l'ensemble des conditions à respecter. On aurait apprécié la description de ces conditions dans le texte actuel. La phrase " un procédé de stérilisation à la vapeur exige d'atteindre une valeur stérilisatrice  $F_0 \geq 8$  min " avec des indicateurs biologiques ayant une valeur  $D \geq$  ou  $\leq 1,5$  min " est difficile à comprendre en soi et mérite bien des précautions opérationnelles...

L'industrie pharmaceutique a connu des accidents et condamnations dans les années 80 suite à ces expressions non bornées, sans précisions des conditions opératoires. Rappelons qu'une durée de X minutes est un temps connu qui s'écoule. Pour garantir que nous allons arriver à l'heure, il est aussi nécessaire de définir l'heure de départ.

Dans le cas qui nous préoccupe, il est nécessaire de connaître l'identification et le dénombrement de la population microbiologique (maîtrise de la biocharge / bioburden) afin d'assurer que l'objectif soit atteint (par exemple SAL  $\leq 10^{-6}$ ).

*Pour exemple :* une exposition du produit à l'agent stérilisant 8 min avec un  $D_{121} = 2$  min ( $\geq 1,5$  Table 1 ligne C du tableau ci-après) entraîne une réduction de 4 log de la biocharge.

Donc si biocharge = 100 >> SAL =  $10^{-4}$  non stérile au sens réglementaire

- si  $102 \gg 10^{-2}$  ???
  - si  $104 \gg 100$  soit un SAL avec 1 micro-organisme /unité
  - si  $106 \gg 102$  soit une désinfection
- Il faudrait donc selon la ligne D du même tableau avoir :
- Une valeur  $D_{121} = F_0 / (12 \text{ réduction de log}) = 8 / 12 = 0,66$  min pour la souche identifiée la plus thermorésistante pour prétendre à une réduction de 12 log :  $106 \gg 10^{-6}$  ou
  - Une valeur  $D_{121}$  de 1 min dans la configuration suivante  $102 \gg 10^{-6}$ .

Le tout en faisant abstraction de la variabilité du paramètre z quantifiant la résistance à la chaleur. Il est sous-entendu =10 K dans ce texte mais seulement pour la chaleur humide et des microorganismes thermorésistants clairement identifiés dans leur milieu. Rappelons que certaines molécules, en gel par exemple, ont permis la mise en

évidence de  $z = 17$  K pour un Bacillus subtilis.

**3.** Les effets stérilisants cumulés aux températures inférieures à 121°C étant relativement faibles, sauf pour les produits thermolabiles, il n'est pas nécessaire de commenter les recommandations de calculs à partir de 115°C voire 110°C avec justification. Chacun est libre de choisir sa valeur.

**4.** Tableau 1 : Cycles pour la stérilisation à vapeur et le traitement thermique final après procédé aseptique, avec les données correspondantes exigées dans le dossier Qualité.

Cycle	Type de procédé	Information dans dossier*	Niveau de biocharge AVANT stérilisation ou traitement thermique final	Caractérisation de la biocharge	Température de maintien du procédé
A Ph. Eur. 5.1.1. cycle de référence	Stérilisation	1, 8	100 UFC /100ml (non-routine)	Non	$\geq 121^\circ\text{C}$ et $\geq 15$ min
B Cycle de surdestruction (overkill) $F_0 > 12$ min	Stérilisation	1,2,3,4,7	100 UFC /100ml (non-routine)	Non	$\geq 121^\circ\text{C}$
C $F_0 > 8$ min	Stérilisation	1,2,3,4,7	100 UFC /100ml (routine)	Non	$\geq 115^\circ\text{C}$
D $F_0 > 8$ min	Stérilisation	1,2,3,5,7,8	100 UFC /100ml (routine)	Oui**	$\geq 115^\circ\text{C}$
E $F_0 > 8$ min	Stérilisation	1,2,3,4,7	100 UFC /100ml (routine)	Oui	$\geq 110^\circ\text{C}$
F $F_0 > 8$ min	Stérilisation	1,2,3,5,7,8	100 UFC /100ml (routine)	Oui**	$\geq 110^\circ\text{C}$
G $F_0 < 8$ min	Traitement thermique final après process aseptique	1,2,3,4,7,8	0 UFC /100ml, procédé aseptique avec filtration AVANT traitement thermique final (routine)	Oui***	$\geq 110^\circ\text{C}$ ****
H $F_0 < 8$ min	Traitement thermique final après process aseptique	1,2,3,5,7,8	0 UFC /100ml, procédé aseptique avec filtration AVANT traitement thermique final (routine)	Oui***	$\geq 110^\circ\text{C}$ ****

\* pour compréhension des numéros en colonne se reporter aux Informations ci-dessous  
 \*\* Contrôle en cours de procédé démontrant la résistance à la chaleur de la biocharge  
 \*\*\* La résistance à la chaleur de la biocharge avant stérilisation (ex filtration) devrait être caractérisée.  
 \*\*\*\* Les températures sous les 110°C peuvent être utilisées si justifiées. Pour de tels cycles, des exigences de compléments de documentation peuvent être évaluées au cas par cas.

INFORMATION A PRESENTER dans le DOSSIER QUALITE	
1) Temps de stérilisation et Profil température	
2) Description de méthode de stérilisation (vapeur saturée ; mélange air-vapeur ; phase vide) incluant SAL	
3) Validation du $F_0$ phys et $F_0$ bio	
4) Indicateur biologique avec valeur $D_{121} \geq 1,5$ min utilisée en validation	
5) Indicateur biologique avec valeur $D_{121} \leq 1,5$ min utilisée en validation	
6) Aucune donnée de validation exigée dans le dossier Qualité	
7) Présentation ci-dessous des données de validation à fournir dans le dossier	
8) Présentation ci-dessous des données complémentaires de validation à fournir dans le dossier	

**Commentaires**

**a)** L'ensemble du texte recommande et encourage, quelle que soit la méthode de stérilisation (chaleur humide, sèche, rayonnements) le respect des paramètres préconisés dans la Ph.Eur, en contrepartie de quoi, bien que les données de validation doivent exister, elles ne sont plus à présenter dans le dossier qualité.

**b)** Comme explicité précédemment au regard de la valeur  $F_0$ , le couple " 15 min à 121°C ou plus " ne peut permettre à aucun industriel d'assurer la stérilité de son produit sauf avec un dossier solide et notamment une caractérisation de la biocharge, ce qui n'est pas exigé en ligne A !!

Certes dans un très grand nombre de cas, on pourra démontrer que le produit a subi un traitement permettant d'atteindre un SAL réglementaire ou inférieur, ... mais même en limitant le dénombrement de la biocharge initiale (point de départ) à 100 UFC/ml = 102, si la valeur D du microorganisme (vitesse de parcours) le plus thermorésistant dans le produit (par exemple liquide dont la composition spécifique et /ou ionique accroît celle-là), il devient très incertain voire impossible d'assurer l'obtention d'un SAL max de  $10^{-6}$ .

Ex :  $F_0/D = \text{nbre de réduction de log} = 15 \text{ min} / (2 \text{ min/log}) = 7,5 \text{ log}$  soit  $102 \gg \text{SAL } 10^{-5,5} > 10^{-6}$ .

**c)** On peut s'interroger sur la nécessité de créer 2 familles de 4 lignes



*C, D et E, F différenciées uniquement par un départ de calcul de Fo à 115°C ou 110°C, sachant qu'à chaque fois, parallèlement, il est demandé des données complémentaires si la valeur D de l'indicateur biologique est inférieure à 1,5 min. Là encore la logique est étrange car plus la valeur D est faible, donc le germe moins thermorésistant, plus le nombre de réduction de log sera grand pour une même durée (F>8) et meilleure sera l'assurance de stérilité.*

**d) Lignes G et H, le raisonnement est critique pour un traitement ne cumulant pas un Fo de 8 mais heureusement la caractérisation (sous-entendu identification) est exigée. Toutefois on notera : Fo/ Nbre Log = D. Si Fo=8, alors pour 6 log de réduction conduisant à un SAL = 10<sup>-6</sup> en partant d'une biocharge 0 UFC/100ml, D ne doit pas dépasser 8/6 = 1,33 bien inférieur à 1,5 (ligne H). Si D= 1,4 (parfois Bacillus atrophaeus dans certaines substances pharma liquide) alors 8/1,4 = 5,7 soit SAL = 10<sup>-5,7</sup> > 10<sup>-6</sup>.**

*Il est toutefois bien précisé que les lignes G et H décrivent les paramètres de traitement thermique finaux post remplissage aseptique et non ceux d'une stérilisation. L'esprit en est de renforcer l'assurance de stérilité après l'opération de remplissage lorsque c'est possible. Quel que soit le nombre de réduction de log acquis par un traitement complémentaire additionnel, celui-ci diminuera le risque potentiel non détectable de non stérilité.*

*Il conviendra de valider avec les autorités les cas d'application de ces traitements complémentaires ou si la tendance s'oriente vers une généralisation systématique.*

**5.** En terminologie, on comprendra le sens des expressions de type " SAL démontré lors de la validation " même si stricto sensu on se souviendra qu'une valeur de SAL résulte d'une extrapolation mathématique non démontrable par la validation physique ou biologique. L'industriel devra donc réaliser une qualification microbiologique démontrant la réduction logarithmique du nombre de spores exposés à l'agent stérilisant.

**6.** La valeur stérilisatrice Fh (Tref = 170°C ; z=20K) en procédé thermique à chaleur sèche n'a pas été pris en considération bien que celle en chaleur humide soit très fréquemment utilisée.

Réticence ou crainte engendrant une marge de sécurité triple !!!

**7.** Stérilisation par les gaz : aucune évolution significative. Toujours pas de reconnaissance de la libération paramétrique ni suppression des

indicateurs biologiques en routine malgré une Qualification de Performance rigoureuse. Le sacro-saint " essai de stérilité " demeure malgré son manque de représentativité et surtout les fausses certitudes qu'il peut engendrer.

Dans les paragraphes relatifs à la stérilisation gaz, dite stérilisation de surface, il est parfois mentionné " une pénétration suffisante essentielle " qu'il convient d'interpréter comme pénétration des gaz en conditions de température et humidité à l'intérieur des cartons de la charge d'articles ; le gaz ne pénétrant que les surfaces typiquement perméables à l'air et qu'en quantité négligeable les couches superficielles des surfaces des produits.

La pression, bien que paramètre critique du cycle, n'est pas un paramètre de process car cela n'impacte pas sur la qualité de la stérilisation.

Les paramètres de procédé sont la concentration en gaz pendant un temps donné en présence des variables Température et Humidité agissant comme catalyseurs.

Dès le chapitre 4.1 définissant les requis, il apparaît clairement que l'on s'attend à des formulations de produits qui ne laissent pas la place à des contaminants microbiologiques qui ne seraient pas maintenus au minimum, les limites ne devant pas être justifiées par les capacités de rétention des filtres.

Le chapitre 4.1.5 spécifique à la stérilisation par filtration reprend, dans un tableau, les données à soumettre dans le dossier qualité. Ces informations et paramètres liés au process de filtration font habituellement partie de tout bon dossier de validation de la filtration, en particulier aligné avec le PDA Technical Report No. 26 " Sterilizing Filtration of Liquids " qui fait référence en la matière. Nouveauté : la présence dans le procédé des filtres de grade non stérilisant est à documenter dans cette section.

Certaines données comme l'évaluation ou la quantification des potentiels phénomènes d'adsorption ou de substances extraites et relarguées par les matériaux en contact avec les produits (extractable and leachable substances) sont, selon les configurations des process, à considérer sur l'ensemble du procédé produit, la filtration ne constituant qu'une sous-partie.

La principale nouveauté, ou confirmation des attendus actualisés, porte sur les vérifications de l'intégrité des filtres par des tests réalisés en ligne immédiatement après leur utilisation. C'est une forte recommandation (" should ") – c'est-à-dire : " à moins d'avoir une très bonne raison dûment justifiée et validée

de ne pas faire ! ".

Le rappel des attentes en matière de maîtrise de la contamination microbiologique avant toute filtration, est détaillée sur une bonne partie de ce chapitre, en insistant sur l'importance du temps consacré aux préparations/formulations avant filtration, puis du temps de stockage et/ou du temps de remplissage à justifier.

Il est rappelé que dans la plupart des situations une limite de 10 CFU/100 ml (avec méthode TAMC - Total Aerobic Microbial Count.) pour le bioburden avant filtration stérilisante est adéquate et que si un pré-filtre est ajouté (comme précaution supplémentaire) alors cette même limite est également applicable à un prélèvement réalisé avant cette étape de pré-filtration.

Dès le début du chapitre 4.1.6 définissant les requis du remplissage aseptique, les termes de " technology to process sterile components ... " et les exemples d'utilisation ciblés sur les isolateurs et les RABS (Restricted Access Barrier Systems) confirment la tendance de la disparition à terme des zones aseptiques avec lignes de remplissages dites conventionnelles. Les données supportant la maîtrise des temps de stockage et de remplissage réduits au minimum peuvent être demandées (notamment des données collectées durant les tests de simulation du process aseptique). En plus, en cas de durées supérieures à 24 heures, ces durées doivent être justifiées et couvertes par une analyse des risques.

La technologie du formage-remplissage-scclage (Blow-Fill-Seal) suppose de fournir un résumé des données de la validation de la stérilisation avec en particulier les données et limites fixées et justifiées de la charge microbiologique du matériau en accord avec les résultats des bio-indicateurs et leur résistance pour démontrer, avec une marge de sécurité, l'obtention d'un niveau de stérilité suffisant (SAL ≤ 10<sup>-6</sup>) de la surface des contenants.

L'impossibilité d'appliquer une stérilisation terminale aux Médicaments de Thérapie Innovante (ATMP - Advanced Therapy Medicinal Products) est renvoyée vers les GMP spécifiques pour leur remplissage aseptique. (Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products).

Le paragraphe 4.2 relatif aux substances actives, excipients et containers nous indique clairement les directives à suivre en fonction des produits fabriqués. Nous pouvons y voir préciser que la stérilisation et les procédés aseptiques des substances actives ne sont pas couverts par les GMP, cependant, leur stérilisation est une étape critique afin

→

d'obtenir le niveau d'assurance de stérilité du produit fini. Aussi ces process doivent répondre aux mêmes exigences que les produits finis, incluant les BPF, annexe 1 pour les produits à usage humain.

Concernant la stérilisation des contenants stériles, ce guide nous renvoie aux différentes normes ISO selon les méthodes de stérilisation choisies : stérilisation par les chaleurs humide ou sèche, les rayonnements et les gaz. Dans ce cadre, les autorités compétentes se réservent le droit de réaliser des inspections des sites réalisant ces activités de stérilisation.

Il est précisé que le dossier qualité des contenants stériles doit indiquer entre autres la méthode et le cycle de stérilisation. Nous comprendrons ici que les paramètres détaillés du cycle de stérilisation ne sont pas exigés.

## Conclusion

**Même si ce texte n'est pas parfait, il a le mérite de reprendre les règles de base des différentes formes de stérilisation dans le domaine pharmaceutique et de définir les minima requis. Comme décrit ci-dessus, il comporte un certain nombre d'imprécisions que nous avons tenté de commenter et/ou expliciter à travers cet article. Nous ne prétendons pas avoir été exhaustifs, néanmoins nous pensons que ces points approfondis doivent aider l'industrie pharmaceutique à appliquer et respecter ce texte.**



**Peggy AUNEY** / BECTON DICKINSON MEDICAL PHARMACEUTICAL SYSTEM

**Jacqueline BESSET** / ASSYSTEM CARE

**Dominique DISS** / LILLY FRANCE

**Walid EL AZAB** / STERIS

**Philippe LE GALL** / APTAR STELMI

**Julie RACAUD** / LABORATOIRE AGUETTANT

**Jean-Luc REGAUDIE** / SANOFI - RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT

**Jonnathan TAFFORIN** / RECIPHARM

**Julien TRIQUET** / GSK

**Dominique WEILL** / DOWELI



## Produire de l'Eau Purifiée et Eau PPI



L'Orion MkIII associe de nombreuses expertises technologiques de Veolia Water Technologies et les met au service de l'industrie pharmaceutique. Le skid Orion MkIII produit de l'Eau Purifiée et de l'Eau Pour Préparations Injectables à partir d'eau potable, en respectant les normes en vigueur : USP, EuPh. Conçu et fabriqué suivant les recommandations ISPE, le système est totalement en accord avec les normes FDA, cGMP et GAMP. Suivant le modèle, l'Orion produira entre 500L par heure et 20 m<sup>3</sup> par heure.



Les technologies de base de l'Orion sont l'adoucissement, l'osmose inverse et l'électro-déionisation continue. Ces technologies offrent l'avantage de ne nécessiter quasiment aucun ajout d'additifs chimiques. Le choix des technologies, des matériaux de construction, de membranes d'osmose basse consommation énergétique et de systèmes (optionnels) de traitement des concentrats d'osmose permettent de réduire significativement l'impact environnemental de l'exploitation du système.

Suivant les besoins, l'Orion se décline en trois modèles :

- SÉRIE S : rendement optimisé jusqu'à 90 %, minimisation de la consommation électrique, désinfections thermiques du prétraitement et de la production, affichage des économies sur le pupitre opérateur.
- SÉRIE E : désinfections thermiques du prétraitement et de la production, affichage des économies sur le pupitre opérateur.
- SÉRIE C : Désinfection chimique du prétraitement, désinfection thermique de la production L'intégralité des éléments de purification de l'Orion MkIII est désinfectée thermiquement (>80 °C) automatiquement pour garantir le meilleur contrôle microbien possible. L'ajout optionnel d'étapes de traitement UV et d'ultrafiltration permet de répondre à toutes les exigences en qualité bactérienne et en niveaux d'endotoxines.

Les solutions ORION™ sont idéalement adaptées aux applications suivantes :

- la fabrication pharmaceutique primaire et secondaire,
- la fabrication biopharmaceutique,
- les solutions ophtalmiques,
- les produits de grande consommation,
- l'industrie cosmétique,
- les produits vétérinaires,
- les équipements médicaux.

**Veolia Water STI**

**L'Aquarène 1, place Montgolfier - 94117 Saint-Maurice Cedex - France**

**[www.veoliawatersti.com](http://www.veoliawatersti.com) / contact : [infosti@veolia.com](mailto:infosti@veolia.com)**

# confarma



**De nouvelles  
capacités de laboratoires  
disponibles pour vos projets :**

- une surface triplée pour l'analyse de vos produits injectables et stériles,
- une zone dédiée aux analyses environnementales de votre production.

**Confarma vous accompagne de votre routine à vos projets les plus complexes et innovants en microbiologie, en biologie cellulaire et en physico-chimie.**

**Découvrez-nous sur [www.confarma.fr](http://www.confarma.fr)**

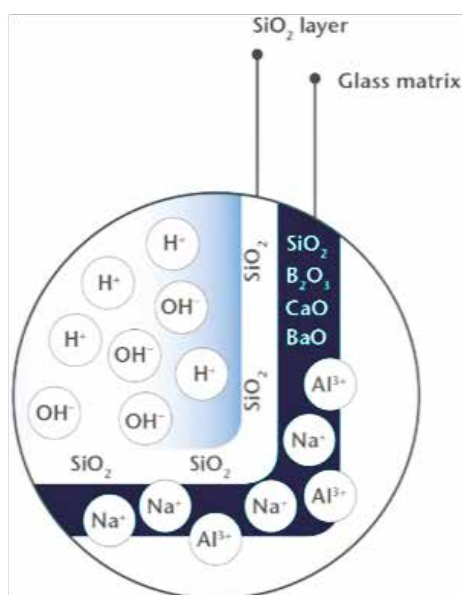
*Certified according to GMP, cGMP (FDA), GLP, ISO 9001, ISO 17025, ISO 14001, OHSAS 18001*

**CONFARMA France SAS - ZI rue du Canal d'Alsace - 68490 HOMBURG**  
Tél. +33 (0) 3 89 83 37 20 Fax +33 (0) 3 89 83 37 29 E-Mail [info@confarma.fr](mailto:info@confarma.fr)

# How to store highly sensitive drugs? The benefit of functional coatings.

By Dr. Bernhard HLADIK - SCHOTT AG & Bastian KLOEFER - LEGACY PHARMACEUTICALS SWITZERLAND GMBH  
bernhard.hladik@schott.com / bastian.kloefer@legacypharm.com

Protecting medication from undesired interactions with the surrounding environment and preserving their efficacy during shelf life is one of the most pressing challenges for the pharmaceutical industry. In particular, primary packaging material must adhere to stringent regulatory requirements as for instance stated by U.S regulations: "Equipment shall be constructed so that surfaces that contact components, in-process materials, or drug products shall not be reactive, additive, or adsorptive so as to alter the safety, identity strength, quality, or purity of the drug product beyond the official or other established requirements <sup>(1)</sup>".



## Characteristics of SCHOTT Type I Plus®

- Pure chemically uniform internal surface
- Covalent chemical bond to the vial surface
- Transparent layer
- No significant dimensional changes
- 100 % compatibility and robustness for pharmaceutical fill & finish operations and procedures
- Regulatory compliance with JP, USP, EP

Type I borosilicate glass has been selected up to now as the most common packaging material. Indeed, containers made of this type of glass fulfill the requirements of the majority of the parenteral pharmaceutical products. The pharmaceutical industry's difficult task and focus to overcome the early research and development phases of new pharmaceutical entities has led to an underestimation of the potential primary packaging/drug product formulation interactions. Although glass is a highly inert material, it must be evaluated as a complex container system whose properties have to be taken into consideration on the longer term. As an example, the storage of a small amount of water for injection in a Type I glass vial is a challenge as pH can shift overtime due to the potential container leaching elements into the liquid. It is of common knowledge that long term stability of small molecules entities based injected medicines can present technical challenges.

Nowadays, the pharmaceutical industry is more and more shifting towards the development of highly sensitive drugs, as for instance biologics, which are drugs typically derived from living organisms including therapeutic proteins, DNA vaccines, monoclonal antibodies, fusion proteins as well as gene and stem cell therapy<sup>[2]</sup>. With more than 200 billion USD sales in 2016 biologics already achieved ~20% of the sold pharmaceuticals including all routes of administration. The pharmaceutical market has been evaluated to grow with ~3-6% CAGR (in 2016-2021) whereas biologics have been significantly outgrowing the market with double digit CAGR (14 % in 2016). This trend seems to become more pronounced in the future<sup>[3]</sup>.

To maintain the activity of highly sensitive drugs, the formulation needs to be properly adjusted to preserve the conformational integrity of the molecule and to protect functional groups from degradation.

→

For this purpose, additives such as buffers, salts, amino acids, sugars, and surfactants are typically used [4]. Special attention is needed to minimize the interactions between the drug and the formulation on one side and the drug and the glass surface on the other side. Critical parameters for drug stability typically are the pH value of the formulation and the ionic strength. Extractable and leachable compounds from the glass can directly influence the formulation of newest drugs whose activity is sensitive to any changes of the storage conditions [5]. Protein adsorption on the glass surface is another important aspect to consider as it results in the loss of active compound, especially for highly diluted Active Pharmaceutical Ingredient (API) [6, 7, 8] but also conformational changes that can occur depending on the stability of the drug [9]. The changes can lead to formation of protein aggregates that might trigger immune response [10, 11].

The potential for phosphate buffer and ions leaching from glass vials is reported in several publications. The Swiss-based global contract manufacturer Legacy faced a similar situation when it came to manufacturing and storing a life-saving drug for an American pharmaceutical company. The API is registered under Investigational New Drug (IND) and is listed by the WHO as essential medicine. The product tended to interact with the vials, which led to particle formation, which occurred because of the formation of complexes from the phosphate buffer system and elements that leached from the glass. Results of stability studies showed an increasing amount of particles in the visible range within 1 to 3 months after manufacturing. Such particle formations are a serious problem; the affected products cannot be released to the market, because particles can lead to blood vessel obstruction in intravenously dispensed drugs and, in the worst case, cause a heart attack or stroke. This problem had to be solved to provide this life-saving drug to patients. For this reason, about two years ago, Legacy was looking for alternatives to the type 1 borosilicate glass used to date.

Therefore, this article will elaborate on how to store highly sensitive drugs.

## Functional coatings

One way to adjust the properties of a pharmaceutical container to make it more suitable for biologics and their formulations is to apply functional coatings to its inner surface. This coating-process of the vial has been developed based on plasma enhanced chemical vapor deposition (PECVD) technology. Using a pulsed microwave source to ignite the plasma leads to a highly stable process with precise thickness control. This adaption of the PECVD technology is called PICVD (Plasma Impulse CVD) and has been used mainly for coatings in optical applications (halogen reflectors, halogen lamps, and eyeglasses) [12].

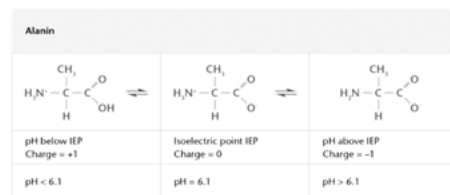
Today PICVD is a well-established technology

to achieve functional coatings like SCHOTT Type I Plus® and SCHOTT TopLy® used for sensitive biologics in liquid and lyophilized injectables for the pharmaceutical industry. With almost 100% material utilization Type I Plus® is free of HMDSO or siloxane like substances [14].

For Type I Plus® the thin quartz-like SiO<sub>2</sub>-Layer is covalently bonded making it extremely chemically durable, robust and 100% compatible for pharmaceutical fill & finish operations and procedures. The following figure 1 shows a schematic representation of a cross-section of Type I Plus® and a summary of its characteristics.

Glass element	Uncoated vial	SiO <sub>2</sub> -coated vial	Improvement factor
Sodium (Na <sup>+</sup> )	3.5	< 0.01	> 350
Calcium (Ca <sup>2+</sup> )	1.1	< 0.05	> 22
Boron (B <sup>3+</sup> )	3.5	< 0.1	> 35
Silicon (Si <sup>4+</sup> )	5.0	< 0.3	> 15
Aluminium (Al <sup>3+</sup> )	2.3	< 0.05	> 45

Method	Information	Type of vial	Preparation step	Limit value
Hydrolytic resistance test Ph. Eur. 3.2.1 USP <661> ISO 4852-2	Chemical durability	Uncoated	Filling with water at 98 % of nominal volume Extraction at 121°C for 1 h	Equal or less than 3.2 mg Na <sub>2</sub> O/L
Hydrolytic resistance test	Diffusion barrier	PECVD coated	Filling with 0.1 N HCl Extraction at 121°C for 1 h	Equal or less than 0.23 mg Na <sub>2</sub> O/L



Tables

Enhancing vials by establishing an ion barrier The thin SiO<sub>2</sub> layer covalently bonded to the glass surface of Type I Plus® presents a unique diffusion-barrier for ions. This prevents leaching of ions from the glass and their interaction with the drug formulation. The efficiency of the barrier has been demonstrated under harsh conditions comparing the extracted elements of Type I Plus® vials with uncoated vials after autoclaving for 1 hour at 121°C with HCl-solution (0.1 mol/L) as shown in the following table 1 [12]

## The Type I Plus® test as release criteria

The values shown in table 1 for the uncoated container show typical expected extractable values under harsh conditions where Type I Plus® exhibits values, which are lower (with reduction factors between 15 - 350).

Borosilicate Type I container for parenteral applications need to fulfill the hydrolytic resistance test according to the Pharmacopeia. In order to prove the effectiveness of the ion-barrier even under harsh acidic conditions, the so-called Type I Plus® release test is used as shown in the following table 2 [15].

For the Type I plus® test, sodium has been

selected as the representative element for product release, to determine the functionality of the diffusion barrier. It is one if the main has been set magnitudes lower than typical concentrations of leachables for uncoated vials, showing the effectiveness of the ion barrier.

## Robustness of functional coated vials

To verify the influence of storage on the chemical durability of SiO<sub>2</sub>-layer, Type I Plus® vials have been compared with vials that have been stored for 11 years. The results showed that the storage had no influence on the chemical durability of Type I Plus® vials [16]. Further, depyrogenation at 380°C for 3 hours as worst case set up did not affect the functionality of the SiO<sub>2</sub> - layer, underlining the robustness of the functional coating [16]. Further, numerous different stress conditions have been applied to Type I Plus® as described under WO 01/17569 A2. The stress test of the SiO<sub>2</sub> - layer includes storage at extremely low temperatures for 6 weeks at -196°C after which the diffusion barrier properties remained intact [17].

## Stability studies with functional coated vials

In order to evaluate if the vials are suitable for the antiviral drug that Legacy was manufacturing, the contract manufacturer conducted various stability studies. The tests also included an analysis on whether the conversion of the buffer from phosphate to citrate has an effect on the formation of particles. The studies lasted up to six months with further long-term stability tests currently ongoing.

The above study results from Legacy confirm previous analysis performed by SCHOTT. Indeed, the same result was also found when changing the buffer type, while the most favorable results were achieved by the combination of Type I Plus® as a container and converting the buffer to citrate. These studies encouraged Legacy to switch to Type I Plus® vials in the fall of 2019, advising the use of Type I Plus® to its customers to prevent any potential particle formation.

## Avoiding the pH-shift to the highest extent possible

A pH shift describes the change of the pH from its initial value. There are numerous root causes described in literature for this phenomenon. However, they can all be traced back to two main contributors:

One is the dissolution of carbon dioxide from the headspace into the solution generating carbonic acid. This effect decreases the pH-value but can be rated as having a measurable but minor relevance.

The second effect with higher impact is the ion exchange process between the protons or hydronium ions in solutions with the sodium cation (Na<sup>+</sup>) on the surface of the



glass container as shown in the following figure 2.



The ion exchange process removes protons from the solution. The equilibrium between protons and OH<sup>-</sup> ions is thereby shifted towards OH<sup>-</sup>, which makes the solution more basic. This ion exchange mechanism is predominant for acidic and neutral solution. The extent of the ion exchange based pH-shift depends on the initial pH<sup>[18]</sup>, on the fill volume<sup>[19]</sup> and also strongly on the amount of available sodium on the surface to be exchanged as shown by a series of test runs performed by SCHOTT-Rohrglas GmbH<sup>[20]</sup>.

For instance, primary packaging material close but below the limit of the hydrolytic resistance value will have a pronounced pH-shift after autoclaving:

The containers were washed according to the ISO 4802 alkali release test, filled with distilled water, closed, autoclaved for 60 min at 121°C and then stored at room temperature. The sodium concentration, the pH value and the conductivity were measured after autoclaving, and then after 1 day, 1 week, 1 month, 6 month, 12 month and 18 month. Figure 3 demonstrates the impact of high sodium concentrations on the surface of the container on ion exchange, conductivity and pH. The conductivity has been determined prior to autoclaving and was in accordance with the requirements for water for injection (WFI) with values equal or below 1.3 µS/cm at 25°C<sup>[21]</sup>.

After autoclaving, the conductivity jumps to values above 6 µS/cm at 25°C. Further, the pH shifts from 5.5 to values to 7.5. Autoclaving accelerates the ion exchange process and indicates that uncoated vials fulfilling Type I requirements of the pharmacopeia can exhibit a pronounced shift in pH especially if the vial is filled below the nominal volume<sup>[22]</sup>. On the other side, the diffusion barrier of Type I Plus<sup>®</sup> has proved to fully avoid the ion exchange as demonstrated in the following figure

Figure 4 clearly shows that the SiO<sub>2</sub> – layer acts as an ion barrier minimizing the conductivity shift and fully preventing the pH-shift- as well, even after autoclaving.

### Applications of Type I Plus derived from minimizing the pH-Shift

The studies have shown that Type I Plus<sup>®</sup> is well established for the storage of WFI especially in case of longer shelf life (e.g. 5 years).

However, more and more Type I Plus<sup>®</sup> is also being used due to the pH-stability for novel protein-based applications as for instance

for rare diseases in the field of cell and gene therapy with highly sensitive proteins for blood factors or diseases of the central nervous system.

Besides denaturants<sup>[23]</sup>, protein folding or unfolding of proteins can also be initiated by a pH-shift<sup>[24]</sup>.

The pH sensitivity of protein conformity is well known and therefore buffers are being used, but buffers also includes an additional variable to account for and in some cases a higher risk for glass delamination<sup>[25]</sup>. Even when buffers are used, Type I Plus<sup>®</sup> ensures that the buffer capacity is maintained.

Proteins are very complex molecules that exist in a highly controlled environment, e.g. blood proteins are active in a very narrow pH range from 7.35-7.45 and barely active at other pH values<sup>[26]</sup>.

Type I Plus<sup>®</sup> is therefore well established for commercial applications in the field of proteins for blood factors.

Applications of Type I Plus derived from minimizing leaching

Elements in Table 1 are typically leached out from the glass matrix of an uncoated vial made from FIOLAX<sup>®</sup> glass. Some of these elements may then interact with the drug formulation for instance, inducing the formation of a complex and thereby reducing the drug efficacy.

Furthermore, in case of light sensitive drugs FIOLAX<sup>®</sup> amber is the preferred choice of the pharma industry. Indeed its composition contains UV-absorbing additives as titanium and iron.

Especially for sensitive medicines it is therefore recommended to include PICVD coated FIOLAX<sup>®</sup> clear or amber vials in the initial screening study in order to select the most suitable container.

### Aluminum

An increasingly attention is raised towards the interaction of the drug/formulation with aluminum in the field of parenteral nutrition. Most adults ingest between 3 to 5 mg aluminum daily which is excreted through the kidneys and the urine. However, although aluminum is a body constituent it is toxic if ingested in higher amount. Chronic renal failure were the first symptoms reported caused by high aluminum intake. Aluminum is a contaminant in all parenteral nutrition solutions. Therefore, the FDA has published a code of federal regulations to define limits and procedures to prevent aluminum intoxication.

The maximum recommended intake of aluminum in parenteral preparations is 4-5g/kg per day.

The aluminum content for large volume parenteral (LVP) drugs used in total parenteral nutrition (TPN) therapy must not exceed 25 micrograms per liter<sup>[27]</sup>.

Aluminum is a constituent of Type I glass and is added during its manufacture as aluminum oxide and will be leached into the product

during its shelf life.

Several studies reported the presence of aluminum in parenteral nutrition due to storage in (uncoated) glass containers.

Bohrer, et al., determined the amount of leached out aluminum in amino acid containing parenteral nutrition. They tested 19 different amino acids and commercial nutrition formulation to investigate the effect of binding of amino acids from the leached out aluminum of the glass material. Contamination with aluminum was observed with cysteine, cystine, aspartic acid, and glutamic acid only. Leaching of aluminum from glass in the presence of amino acids mainly depends upon stability of the formed Al-amino acid complex i.e. the higher the stability of complexes the higher the stability of the amino acid to release aluminum<sup>[28]</sup>. For those cases standard Type I glass containers are not suitable as the amount of leached out aluminum will be too high. Instead, it is recommended to prevent the aluminum leaching by taking advantage of the ion barrier of Type I Plus<sup>®</sup>.

### Applications of Type I Plus<sup>®</sup> derived from minimizing adsorption

Adsorption describes the phenomenon in which substances are physically bound to the surface of another material. Once the substance has formed a monolayer on the surface, it will not detach again. Adsorption is therefore an irreversible process.

Surface modifications by functional PICVD coatings like Type I Plus<sup>®</sup> are well established to reduce the adsorption of proteins on the surface. Because of the structural complexity of proteins, several factors need to be considered while defining the requirements of the packaging material.

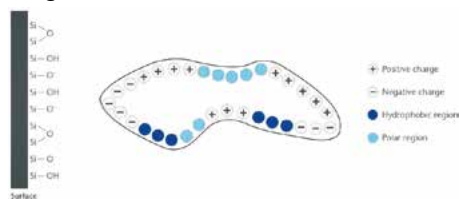
In general, proteins consist of hydrophilic (polar region), hydrophobic, positively charged and negatively charged regions. The distribution of share of those regions will determine the interaction with the glass surface.

One of the most important aspect to understand the interaction of proteins with glass surfaces is the so-called iso-electrical point (IEP). Amino acids have the possibility to act as a hybrid ion which means combining a positively charged -NH<sub>3</sub><sup>+</sup>-Group (protonated amino) with a deprotonated carboxyl group -COO<sup>-</sup>. This configuration has an overall neutral charge and within an electrical field the amino acid will move into the middle of the positive and the negative plate of a capacitor when performing electrophoresis. For pH-values below the IEP, the amino acid will be charged positively, for pH-values above the IEP the amino acid will be charged negatively. The principle is the same for all amino acids and proteins<sup>[29]</sup>. The nature of the amino acid or protein determines at which pH-value the IEP lies. An example is shown in table 2.

On the other side, the glass surface itself needs

to be considered in detail as well. Uncoated Type I containers are hydrophilic, especially when they are freshly produced shown by a typical contact angle of 10-20°. Type I Plus® is considered as hydrophilic, however more hydrophobic as an uncoated Type I container, also shown by a reduced fogging tendency compared with an uncoated containers within a lyophilization process<sup>[30]</sup>. Mathes, et al., investigated the impact of formulation parameters as pH and ionic strength on the Immunoglobulin adsorption on borosilicate glass. For pH-values in the area of the IEP of the protein, hydrophobic interactions could occur whereas for pH values below the protein IEP, electrostatic interactions are becoming more dominant<sup>[31]</sup>.

Therefore, for pH-values around the IEP of the protein hydrophilic proteins will therefore adsorb less on a Type I Plus® glass surface. However, for pH-values significantly below the IEP the protein will exhibit an overall positive charge, which could lead to a pronounced adsorption of the protein on an uncoated borosilicate glass surface. The nature of an uncoated Type I glass is predominantly negatively charged as shown in figure 6.



## Pronounced adsorption

The PICVD process as applied for Type I Plus® is a plasma reaction, where an activated SiO<sub>2</sub> formed from the precursor gas Hexamethyldisiloxane diffuses to the nearest surface forming a SiO<sub>2</sub>-Layer<sup>[12]</sup>.

Type I Plus® might perform better in cases where uncoated vials exhibit a pronounced adsorption of the drug on the inner surface. This is also in accordance with the results reported by Doran where the adsorption of protein to glass was minimized by the use of a siloxane coating and the addition of surfactant.<sup>[32]</sup>

Schwarzenbach, et al., studied the adsorption and adsorption of interferon alpha-2a on uncoated and coated Type glass and mica surface. Atomic force microscopy was used to measure directly the adhesion forces between interferon molecules and the inner surface of the vials under aqueous buffered conditions. The authors demonstrated that the adhesion force of Type I Plus® was reduced by 40% compared with the uncoated container<sup>[33]</sup>.

Chi reported that the adsorption of proteins to glass could be reduced by choosing a solution pH at which both the protein and the glass had a net negative charge. Therefore, choosing a pH significantly above the IEP will reduce the amount of adsorbed protein on borosilicate glass<sup>[34]</sup>.

Apart from the adjustment of the pH of the formulation and the adjustment of

the inner surface of the container, further conventional ways to reduce the adsorption of the therapeutic protein include the use of surfactants like polysorbate 20 or 80 [13]. Further, different amino acid buffers are well established as stabilizers like Histidine, Methionine, Glycine and Arginine. Histidine has been reported to provide maximal stability and is able to reduce protein aggregation<sup>[35]</sup>.

Especially amino acid with an IEP at alkaline pH-values like Arginine (IEP: 11.1), Lysine (IEP: 9.6) and Histidine (IEP: 7.6) will be positively charged in a wide pH-range and can be considered as sacrificing proteins adsorbing on a negatively charged uncoated borosilicate glass container. This is in line with the capability reported of positively charged amino acids to particularly enhance the stability of protein formulations and suppress aggregation<sup>[36, 37]</sup>.

## Conclusion

The pharmaceutical industry is increasingly developing biologics, which are drugs typically derived from living organisms. Many of these drugs/formulations are highly sensitive and are prone to interact with their environment. Subsequently, this increases the requirements for primary packaging. The aim is to minimize the interaction between the drug/formulation and the primary packaging container such as adsorption of the drug on the inner surface and ion leaching. Further, it is essential to maintain the conditions and interactions of the drugs/formulation stable during shelf life. The stability of the drug is influenced by numerous factors, e.g. the pH value and the ionic strength. High concentrations of leached out ions is followed by an ion exchange altering the pH value, which reduces the stability and thereby the activity of the drug.

Functional coatings on the inside of the pharmaceutical packaging can reduce these effects. One example is Type I Plus vial, which has a SiO<sub>2</sub> layer that acts as an ion barrier. This offers the advantage to prevent leaching of glass "elements" and to minimize the risk of interaction with the drug formulation, enhancing the shelf life of the drug.

Further, it has been shown that the SiO<sub>2</sub> layer of functional coated vials might adsorb much less of the drug product compared with an uncoated container. Therefore, it is recommended to include functional coatings into the stability study for highly sensitive drugs in general.

Even though, functional coatings are more and more being established for biologics, they also offer the opportunity for smaller traditionally produced molecules (chemicals) to avoid a fundamental change of the drug/formulation.

## References

- Heinl, C., Extractables Profile of Aluminosilicate Glass Prior to Chemical Treatments, PDA Letter Volume LIII, Issue 9, October 2017
- AMGEN, An Introduction to Biologics and Biosimilars, MCS2904, 2011
- Tomasz Kluszczynski, IQVIA™, 2018 Global Trends & Local Dynamics
- V. Gervasi, R. Dall Agnol, S. Cullen, T. McCoy, S. Vucen, A. Crean., Parenteral protein formulations: An overview of approved products within the European Union, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 131 (2018) 8-24
- Claudia Dietrich, Florian Maurer and Holger Roehl, Wolfgang Frieß, Pharmaceutical Packaging for Lyophilization Applications, Freeze Drying/Lyophilization of Pharmaceutical and Biological Products, Third Edition, 2010
- Song D, Hsu LF, Au JL, Binding of taxol to plastic and glass containers and protein under in vitro conditions, Journal of Pharmaceutical Science 1996, 85:29-31
- Grohganz H, Rischer M, Brand M, Adsorption of the decapeptide cetorelix depends both on the composition of dissolution medium and the type of solid surface, Eur J. Pharm Sci 2004, 21:191-196
- Volkin DB, Middaugh CR, Formulation, Characterization and Stability of Protein drugs, New York: Plenum Press 1996: 181-217
- Norde W, The behavior of proteins at interfaces, with special attention to the role of the structure stability of the protein molecule, Clin Mat 1992, 11:85-91
- Rosenberg AS 2006, Effects of protein aggregates. An immunologic perspective, AAPS J 8(3): E501-E507
- Schellkens H 2002 Immunogenicity of therapeutic proteins: Clinical Implications and future prospects. Clin. Ther 24 (11): 1720-1740
- Marten Walther, Volker Rupertus, Christina Seemann, Jutta Brecht, Robert Hornes, Robert W. Swift, Pharmaceutical Vials with Extremely High Chemical Inertness, PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology, Vol.56, No. 3, May/June 2002
- Jared S. Bee, Theodore W. Randolph, John F. Carpenter, Steven M. Bishop, Matiana N. Dimitrova, Effects of Surface and Leachables on the Stability of Biopharmaceuticals, Journal of Pharmaceutical Science, Vol. 100, No. 10, October 2011
- Extractable and leachable study with SCHOTT Type I Plus® vials performed with SCHOTT Pharma Service. Analysis Report No 11-2012-00327. See summary of the results in the Addendum
- SCHOTT Standard operation procedure (SOP) QAA00901 for the test for hydrolytic resistance of the inner surface of Type I Plus
- Volker Rupertus, SCHOTT statement (controlled document): Chemical durability after 11 years storage time and 3 hours retention time at 380°C for SCHOTT Type I plus® glass containers, 12th of December 2013
- Improved container composition for radiopharmaceutical agents, WO 01/17569 A2, publication date: 15.03.2001
- Rehm, K. Evaluating the Surface Resistance of Ampoules with the Aid of pH-Determinations. Drugs made in Germany, 1967, Vol.10, pp. 37-42
- Kucko, N. W.; Keenan T.; Coughlan A.; Hall M.M., Fill Volume as an Indicator of Surface Heterogeneity in Glass Vials for Parenteral Packaging, J. Pharm. Sci. 2013, 102, 1690-1695
- Michael Rössler, SCHOTT-Rohrglas GmbH, Newsletter, Pharma Information Letter, Extractables, 11th Edition, 07/2005
- USP 40, Physical Tests / <645> Water conductivity
- Bernhard Hladik, Florence Buscke, Robert Frost, Uwe Rothhaar, Comparative Leachable Study for Glass Vials to Demonstrate the Impact of Low Fill Volume, PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology, Vol. 73, No. 4, July-August 2019
- Edward P. O'Brien, Bernard R. Brooks and D. Thirumalai, Effects of pH on proteins: Predictions for ensemble and single molecule pulling experiments, J Am Chem Soc. 2012 Jan 18; 134(2): 979-987.
- Whitten ST, Woolf JO, Razeghifard R, Garcá, Moreno E B, Hilsner VJ, The origin of pH dependent changes in m-values for the denaturant-induced unfolding of proteins, J Mol Biol. 2001 Jun 22, 309(5): 1165-75
- UWE ROTHHAAR, MICHAELA KLAUSE, BERNHARD HLADIK, Comparative Delamination Study To Demonstrate The Impact Of Container Quality And Nature Of Buffer System, PDA J Pharm Sci and Tech 2016, 70 560-567
- Bettine Boltres, When Glass meets Pharma, Editio Cantor Verlag, ISBN 978-3-87193-432-2, 2015, Page 61
- FDA, CFR – Code of Federal Regulations Title 21, Food and Drugs, Sec. 201.323: Aluminum in large and small volume parenterals used in total parenteral nutrition
- Bohrer, D., do Mascimento, P. C., Binotto, R. Carlesso, R. J. Trace Elem. Med. Biol. 2001, 15, 103-108
- David Whitford, Proteins – Structure and Function, John Wiley & sons Ltd., 2005
- Min Hunag, Ethan Childs, Krik Roffi, Fawziya Karim, Jennifer Juneau, Bakul Bhatnagar, Serguei Tchessalov, Investigation of Fogging Behavior in a lyophilized drug product, Journal of Pharmaceutical Science, 2018
- Mathes, J., Friess, W., Eur. J. Pharm. Biopharm. 2011, 78, 239-247
- Doran PM. 2006. Loss of secreted antibody from transgenic plant tissue cultures due to surface adsorption. J Biotechnol 122(1): 39-54
- Schwarzenbach, MS. Reimann, P., Thommen, V., Hegner, M., Mumenthaler, M., J., et al., PDA J. Pharm. Sci. Technol. 2002, 56, 78-89
- Chi EY, Weickmann J, Carpenter JF, Manning MC, Randolph TW. 2005. Heterogeneous nucleation-controlled particulate formation of recombinant human platelet-activating factor acetylhydrolase in pharmaceutical formulation. J Pharm Sci 94(2): 256-274
- S. Santana, Y. González, P.T. Campana, J. Noda, O. Amarantes, R. Itri, et al., Screening for stability and compatibility conditions of recombinant human epidermal growth factor for parenteral formulations: effect of pH, buffers, and excipients, Int. J. Pharm. 452 (1) (2013) 52-62
- K.M. Forney-Stevens, R.H. Bogner, M.J. Pikal, Addition of amino acids to further stabilize lyophilized sucrose-based protein formulations: I. screening of 15 amino acids in tow model proteins, J. Pharm. Sci. 105 (2) (2016) 697-704
- V. Gervasi, R. Dall Agnol, S. Cullen, T. Mc Coy, S. Vucen, A. Crean, Parenteral protein formulations. An Overview of approved products within the European Union, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 131 (2018) 8-24

# ASSOCIATES OF CAPE COD, INC.



## HORSESHOE CRAB SUSTAINABILITY PROJECT

Internally funded initiative.

Focuses on supporting fisheries worldwide and ensuring the genetic diversity of the horseshoe crab.

You can view our video to learn more about this exciting new program by visiting [acciuk.co.uk](http://acciuk.co.uk).



**Associates of Cape Cod Int'l, Inc.**

*Your Endotoxin & Glucan Experts*

[www.acciuk.co.uk](http://www.acciuk.co.uk) • (+44) 151.547.7444

# CONTAMINATION MICROBIENNE : VOS ENJEUX, NOTRE EXPERTISE

## GÉRER UNE SITUATION DE RISQUE AVÉRÉ :

- ▶ Gestion des non conformités
- ▶ Identification unilocus/ multilocus, typage moléculaire
- ▶ *Burkholderia cepacia* complexe : prise en charge de A à Z (fertilité, biocidie, USP <60>, identification)

## MAÎTRISER LE RISQUE MICROBIOLOGIQUE DES PRODUITS ET LEUR ENVIRONNEMENT :

- ▶ Mapping environnemental
- ▶ Stratégie de maîtrise de la contamination
- ▶ Prélèvement et stockage de vos souches
- ▶ Validation de la fertilité des milieux de culture
- ▶ Analyses : produits stériles et non stériles, gaz, eaux, air, surface

