

La Vague

LE MAGAZINE DE LA PHARMA ET DES BIOTECHS

N° 65 | Avril 2020
Trimestriel



Combinaison Products

Validation du Nettoyage



- **Produits Combinés Injectables. Enjeux et challenges pour les industriels**
- **L'investigation clinique des dispositifs médicaux combinés dans le cadre du nouveau règlement (UE) 2017/745 (RDM)**
- **Extension des délais ou non ? Ce que les fabricants de Classe I doivent retenir.**
- **Piloter la performance des validations de nettoyage**
- **Maintenance des équipements en acier ?**
- **Validation des procédés de nettoyage inoxydable**

Sommaire

N°65 // Avril 2020

Édito I	3
Ils ont participé à ce numéro I Nos contributeurs	4
Billet d'humeur I Médicaments, Dispositifs médicaux et Produits de Combinaison.....	5
Réglementaire I Toutes les actualités	6
La Chronique I Les BPF, ou comment A3P a repris le flambeau des groupements industriels	9
Actualités I Les nouveaux rendez-vous A3P en 2020	10
Combinaison Products I Produits Combinés Injectables. Enjeux et challenges pour les industriels.	11
Combinaison Products I Extension des délais ou non, ce que les fabricants de classe I doivent retenir.....	14
Combinaison Products I Les nouveaux défis des médicaments injectables	16
Combinaison Products I L'investigation clinique des dispositifs médicaux combinés dans le cadre du nouveau règlement (UE) 2017/745 (RDM)	21
Combinaison Products I Apport de la caractérisation physico-chimique des matériaux constitutifs des dispositifs médicaux pour une rationalisation de leur évaluation biologique.	26
Validation Nettoyage I Piloter la performance des validations de nettoyage : un enjeu industriel fort	31
Validation Nettoyage I Validation des procédés de nettoyage : pourquoi et comment valider les méthodes analytiques et de prélèvements associées	35
Validation Nettoyage I Maintenance des équipements en acier inoxydable dans un environnement de fabrication conforme aux BPF : une approche basée sur les risques.	42
Single Use I SU Systems vs Re-Usable Stainless-Steel Equipment. Compliance & Quality Perspective	48

La Vague

Revue trimestrielle N° 65 - Avril 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
• Rédactrice en Chef
Anne RIGOULOT
• Comité scientifique
Jérôme DONON, Isabelle SARFATI
• Coordinateur
Frédéric ESTASSY
E-mail : festassy@a3pservices.com
• Conception & graphisme
Sophie TORGUE
E-mail : storgue@a3pservices.com

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

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

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

Edito

Par Pierre ANDRE - Administrateur A3P

La révolution dans les dispositifs médicaux (DM) combinés !



Les exigences des nouveaux règlements européens relatifs aux dispositifs médicaux (RDM et RDIV) n'épargnent pas les sociétés produisant des DM combinés.

Les produits combinés se caractérisent par l'intégration d'un élément de dispositif médical qui peut être soit principal, soit auxiliaire à la partie médicamenteuse du produit.

Certains fabricants de produits pharmaceutiques pourraient supposer être exemptés des exigences de la nouvelle réglementation Européenne sur les dispositifs médicaux si leurs produits sont principalement médicamenteux. Ils auraient tort, car désormais, les sociétés pharmaceutiques seront soumises à une surveillance identique pour le dispositif et les composants médicamenteux de leurs produits combinés.

Avec les règlements européens sur les dispositifs médicaux (RDM, EU 2017/745) et sur les dispositifs médicaux in vitro (RDIV, EU 2017/746), aucun dispositif médical ne peut en effet échapper à un examen réglementaire, quelle que soit sa taille ou sa fonction. Il est concevable que les fabricants de produits combinés, qui étaient jusqu'à présent exemptés d'exigences strictes en matière de DM, n'aient pas conscience de leur obligation de mise en conformité.

Pour ces sociétés, il devient donc urgent de comprendre les nouvelles exigences afin de commencer au plus tôt la mise en œuvre du processus de mise en conformité. Par-delà le problème des délais imminents d'application obligatoire des deux règlements (respectivement en mai 2020 pour le RDM et en mai 2022 pour le RDIV), les produits contenant des dispositifs ne répondant pas aux nouvelles exigences réglementaires risquent d'être retirés du marché. Face à ces conséquences graves, il est vivement conseillé aux laboratoires pharmaceutiques de prendre au sérieux le problème de la conformité et de se préparer rapidement.

En bref, c'est une révolution qui s'annonce dans le domaine des dispositifs médicaux combinés !

**Les articles de cette parution de La Vague vous permettront de bien appréhender la problématique et d'y apporter les bonnes solutions...
Il n'est plus à démontrer le professionnalisme de notre association A3P encore reconnu récemment par l'EMA comme étant une association de référence pour collecter les commentaires des industriels concernant le nouveau draft de l'Annexe 1 des BPF Européennes !**

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



Merci à nos Contributeurs

Ils ont participé à ce numéro



Camille PERQUIN, rédacteur en chef, invitée de ce numéro

Camille Perquin est Ingénieure généraliste des Mines de formation. Elle a plus de 10 ans d'expérience d'Ingénierie et de Qualification et Validation dans l'industrie Pharmaceutique et du Dispositif Médical injectable. Son parcours lui a permis de manager et diriger des équipes Techniques et Opérationnelles dans ces domaines activités, et de devoir donc garantir le respect des bonnes pratiques et des réglementations en vigueur dans les différentes activités sous sa responsabilité. Camille Perquin est également membre du bureau A3P Suisse.

Guillaume BONNEFOND
AKTEHOM



Rédacteurs de "Produits Combinés Injectables. Enjeux et challenges pour les industriels."

Ingénieur de formation et titulaire d'un master en management, Guillaume évolue depuis près de 20 ans dans l'industrie du médicament et des dispositifs médicaux. Son parcours, initialement orienté sur le pilotage de projets R&D et d'industrialisation, l'a conduit à des postes de direction et de management dans l'industrie pharmaceutique, notamment chez AGUETTANT et SANOFI et aujourd'hui chez AKTEHOM.



Loïc MENNDRATH
AKTEHOM

Docteur en Pharmacie, Loïc s'est spécialisé dans le domaine des dispositifs médicaux avec un master technico-réglementaire à l'université Claude Bernard (Lyon). Fort d'une expérience en tant que chargé d'affaires réglementaire dans une entreprise commercialisant médicaments et dispositifs médicaux, il est aujourd'hui consultant AKTEHOM.



Peter ROSE
MAETRICS

Rédacteur de "Extension des délais ou non ? Ce que les fabricants de classe I doivent retenir"

Peter Rose est directeur général et responsable de la pratique des opérations de Maetrics en Europe. Ayant travaillé dans l'industrie des dispositifs médicaux pendant plus de 20 ans, il possède une vaste expérience et une mine de connaissances en matières de systèmes de qualité et en affaires réglementaires. Auditeur principal et microbiologiste qualifié, il est reconnu pour son savoir profond dans le domaine de la stérilisation. Il combine une approche pratique et un sens aigu des affaires pour aider ses clients à surmonter efficacement le dédale que représente la réglementation médicale.

Thierry JOMINI
ANTERIS HELVETIA AG



Rédacteur de "Les nouveaux défis des médicaments injectables"

Thierry est détenteur d'un diplôme de Génie mécanique, d'un certificat en management et d'un MBA. Il occupe le poste de Directeur Général chez Anteris Helvetia AG à Küssnacht en Suisse et est spécialisé dans le support au développement et à la commercialisation de produits combinés, de dispositifs médicaux d'injection et de dispositifs pour le diagnostic in-vitro.



Michel HUC
ASPE CONSEIL

Rédacteur de "L'investigation clinique des dispositifs médicaux combinés dans le cadre du nouveau règlement (UE) 2017/745 (RDM)"

Michel Huc, Docteur en Pharmacie et titulaire d'un MBA, a occupé de multiples responsabilités dans l'industrie pharmaceutique (responsable contrôle qualité, directeur de site, directeur des opérations industrielles, pharmacien responsable d'un laboratoire pharmaceutique en charge des divisions R&D, Affaires Réglementaires et Assurance Qualité) et celle des dispositifs médicaux.

En 2007, il fonde Aspe Conseil, cabinet de conseil qui propose des services en R&D, Affaires Réglementaires et Qualité à ses clients dans le domaine des produits de santé (www.aspe-conseil.eu) afin de leur permettre de répondre aux exigences réglementaires et normatives à chaque étape du cycle de vie de leurs produits.

Eva BELLANGER
COPHACLEAN



Rédacteurs de "Validation des procédés de nettoyage : pourquoi et comment valider les méthodes analytiques et de prélèvements associées"

Titulaire d'un master, Eva est spécialiste en analyses chimiques à l'état de traces depuis 7 ans. Elle est chargée de projet analytique chez Cophaclean, société spécialisée en consulting en industries de Santé. Elle intervient pour la réalisation des projets analytiques, formations ou en tant que support technique.



Laurent SIMON
COPHACLEAN

De formation en chimie analytique également, Laurent possède une expérience de 18 années dans le domaine pharmaceutique en validation du nettoyage et en développement analytique. Il est chef de projet chez Cophaclean et assure le management de projet en qualification/validation. Il réalise également des missions d'expertise/audits ainsi que des formations.

Etienne MICHEL
GSK



Rédacteur de "Single Use Systems vs Re-Usable Stainless-Steel Equipment, Compliance & Quality Perspective"

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 Jérôme DONON - Membre du CA A3P

Médicaments, Dispositifs médicaux et Produits de Combinaison



Les produits de Combinaison parlons-en. Rien ne semble clair pour les fabricants et pour les services réglementaires et pourtant de nombreux textes existent mais est-ce compréhensible ? pas si sûr.

Produit intégral unique, produit combiné co-emballé, produit séparé, produit limite, règlement européen 2017/745 dispositifs médicaux (MDR), règlement 2017/746 dispositifs de diagnostic in vitro, directive 2001/83 ou règlement 2004/726 médicaments et leurs amendements ultérieurs respectifs, tout cela paraît bien compliqué, d'autant plus, en particulier, que les directives sur les médicaments sont anciennes et ne parlent pas des produits de Combinaison.

En y regardant de plus près, les choses semblent s'éclaircir, en tout cas sur le papier d'autant plus que pour simplifier et rendre les choses plus claires pour éviter des confusions ou des interprétations erronées, l'EMA a publié un draft de guide "Guideline on the Quality Requirements for Drug-devices Combinations".

Mais est-ce si simple ?

Il est écrit dans ce texte : en outre, cette directive doit être lue conjointement avec toutes les autres directives et réglementations pertinentes, la Pharmacopée européenne et toutes les directives pertinentes de la Commission, de l'ICH et du CHMP (comité des médicaments à usage humain), les documents de questions / réponses et les autres documents liés ou publiés sur le site web de l'EMA.

Que de textes et que de lectures à faire et peut-être autant d'interprétation !!! Le guide EMA définit néanmoins les produits comme des "Integral Drug Device Combination (DDC)" et des "Non Integral DDC" et donne des informations sur la constitution du dossier réglementaire correspondant.

Qu'en est-il pour la FDA ? Le sujet est également considéré comme un point très important et on trouvera un page spécifique sur le site de la FDA traitant de ces produits avec également de nombreux textes et guides : <https://www.fda.gov/combo-products>.

Pour compliquer encore les choses, il y a lieu de noter que le développement de dispositifs médicaux nouveaux s'accroît avec la science et la technologie et que le nombre de produits de combinaisons utilisant ces technologies émergentes ira en augmentant, ce qui posera de nouvelles questions.

Alors que faire en cas de doute sur la classification proposée du dispositif selon le MDR, les textes sont prudents et recommandent de demander conseil aux autorités compétentes du dispositif médical et parallèlement des médicaments.

Mais ne restons pas négatif, le bon-sens l'emportera et les homologations des produits se feront soit en tant que médicaments soit en tant que dispositifs et les dossiers contiendront les éléments nécessaires pour son dépôt. Éléments concernant le dispositif utilisé selon le règlement dispositif lors d'un dépôt pour un produit de combinaison médicament. Éléments concernant le médicament pour un dispositif déposé selon le règlement dispositif, le médicament étant auxiliaire et non le premier mode d'action. Les autorités compétentes seront sollicitées en cas de doute. Les études cliniques seront également là pour vérifier tous les aspects de sécurité et d'efficacité du produit commercialisé.

Réglementaire

À ne pas manquer !

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

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

Dispositifs Médicaux - Produits Combinés

Origine	Titre	Type	Date
ANSM	Liste des positionnements réglementaires et des qualifications des DM et DMDIV	Final	16/02/2020
	Mise à jour de la foire aux questions sur les positionnements de l'ANSM sur les aspects réglementaires et des qualifications des DM et DMDIV		
MHRA	Decide if your product is a medicine or a medical device	Final	16/03/2020
	Ce guide permet de distinguer si un produit relève de la définition d'un MHRA médicament - "produit médical" ou dispositif médical - et fournit des informations sur le fait qu'un produit est ou non un médicament ou un dispositif médical (distinction difficile pour les cosmétiques, les compléments alimentaires ou les produits biocides, nommés "Borderline products").		

Fabrication – Manufacturing

Origine	Titre	Type	Date
EC	Second targeted stakeholders' consultation on the revision of Annex 1, on manufacturing of sterile medicinal products, of Eudralex volume 4	Draft	20/02/2020
	Nouvelle proposition de draft de l'annexe 1 des GMP relative à la fabrication des produits stériles. Intégration une restructuration du document, de nouvelles sections et de précisions sur les sections existantes. Consultation ciblée sur 16 organisations jusqu'au 20 mai 2020.		
EMA	Reflection paper on Good Manufacturing Practice and Marketing Authorisation Holders	Final	09/07/2019
	Clarification des responsabilités liées aux BPF des entreprises titulaires d'une AMM (Exploitant) sans pour autant être directement engagées dans les opérations de fabrication et déclinaison pratique pour les exploitants.		
EMA	Note on EU implementation of ICH Q12 (guideline on technical and regulatory considerations for pharmaceutical product lifecycle management)	Info	04/03/2020
	Beaucoup d'outils et concepts prévus dans la directive ICH Q12 sont considérés comme compatibles avec le cadre légal de l'UE sur les variations et peuvent donc être appliqués tels quels par les industriels. Cependant, les approches proposées pour définir les conditions établies (ECs) et le document de gestion du cycle de vie du produit (PLCM) ne sont pas considérées comme compatibles avec le cadre existant. La définition des conditions établies et de leurs catégories de déclaration doit respecter les exigences fixées par la réglementation actuelle sur les variations. En ce qui concerne l'évaluation de la robustesse du PQS, cela nécessite des clarifications.		
ICH	ICH Q12 Introductory Training Presentation	Info	26/02/2020
	Suite à l'adoption du guideline Q12 en step 4, une documentation de présentation du texte a été élaborée par le groupe de travail d'experts Q12 et est disponible sur le site de l'ICH.		
FDA	Current Good Manufacturing Practice—Guidance for Human Drug Compounding Outsourcing Facilities Under Section 503B of the FD&C Act Guidance for Industry	Draft	22/01/2020
	Politique de la FDA concernant la conformité aux exigences actuelles des bonnes pratiques de fabrication (cGMP) pour les établissements de préparations de médicaments enregistrés comme Outsourcing Facilities selon l'article 503B du FD&C Act. Ces établissements peuvent être exemptés de certaines exigences.		
MHRA	Maintaining control: Remote working and QP certification	Final	25/02/2020
	Article du blog MHRA détaillant les implications du télétravail pour les entreprises du secteur pharmaceutique notamment pour le rôle de Personne Qualifiée.		

Réglementaire

Analytique - Analytical

Origine	Titre	Type	Date
ICH	Final concept paper S5(R3): Detection of Toxicity to Reproduction for Human Pharmaceuticals	Draft	18/02/2020
	Intégration des retours d'expérience issus du test des produits pharmaceutiques. Clarification et alignement avec d'autres guides (notamment M3(R2), S6(R1) et S9).		
EP	Pharmacopée 10.0	Final	01/01/2020
	La 10 ^e édition comprend des nouveaux textes et l'ensemble des textes en vigueur dans la 9 ^e édition, éventuellement révisés ou corrigés pour cette nouvelle édition. Nouveaux Textes (Chapitres Généraux) : 2.6.35. Quantification et caractérisation de l'ADN résiduel de la cellule hôte 2.9.49. Caractérisation des propriétés rhéologiques des poudres par cisaillement 2.9.52. Microscopie électronique à balayage 3.3. Récipients destinés au sang humain et aux composants sanguins, et matériaux utilisés dans leur fabrication ; nécessaires de transfusion et matériaux utilisés dans leur fabrication ; seringues 5.25. Contrôle analytique des procédés 2.6.37. Principes de détection des virus étrangers dans les médicaments immunologiques vétérinaires au moyen de méthodes de culture (Supp. 10.2) Les suppléments 10.1 et 10.2 sont applicables respectivement au 1 ^{er} avril 2020 et 1 ^{er} juillet 2020		
USP	General Chapter	Final	01/12/2019
	Le chapitre suivant a été révisé et rendu applicable : <1227> Validation of Microbial Recovery from Pharmacopeial Articles		
USP	General Chapter	Final	01/11/2019
	Les chapitres suivants ont été révisés et seront applicables au 01 MAI 2020 : <1010> Analytical Data—Interpretation and Treatment <1043> Ancillary Materials for Cell, Gene, and Tissue-Engineered Products <1046> Cell-Based Advanced Therapies and Tissue-Based Products <1850> Evaluation of Screening Technologies for Assessing Medicine Quality (New chapter) <3> Topical and Transdermal Drug Products—Product Quality Tests <856> Near-Infrared Spectroscopy (New chapter)		
USP	General Chapter	Final	01/11/2019
	<641> Completeness of Solution <858> Raman Spectroscopy (New chapter) <1229.17> Mycoplasma Sterilization (New chapter)		

Conditionnement/Distribution - Packaging/Distribution

Origine	Titre	Type	Date
EMA	Aide Memoire For GDP Inspection Of Wholesalers Compliance With Commission Delegated Regulation (Eu) 2016/161 For Safety Features	Final	18/11/2019
	Par catégorie, ce document liste les questions à poser aux distributeurs pour vérifier leur conformité aux bonnes pratiques de distribution.		
EMA	Targeted stakeholders' consultation on Annex 21: Importation of medicinal products, of the Eudralex volume 4	Draft	20/03/2020
	Publication pour commentaires de la nouvelle annexe 21 des GMP européennes. Cette directive clarifie l'application des principes des BPF dans l'activité d'importation de médicaments. Elle définit les principes et lignes directrices des exigences de bonnes pratiques applicables au titulaire d'une autorisation de fabrication et d'importation (MIA) qui importe des médicaments (humains et vétérinaires) à travers les frontières de l'UE/EEE. La période de consultation est ouverte jusqu'au 20 juin 2020.		

Réglementaire

Sur votre espace adhérent du site A3P, retrouvez une sélection des récentes évolutions réglementaires au regard du cycle de vie du produit, focalisée sur les grandes thématiques impactant les métiers pharmaceutiques :

https://a3p.org/reglementaire/reglementaire_aktehom/

Thérapie génique & cellulaire - Gene Therapy Products

Origine	Titre	Type	Date
FDA	Interpreting Sameness of Gene Therapy Products Under the Orphan Drug Regulations: Draft Guidance for Industry <i>Précision sur la détermination de la similitude des produits de thérapie génique humaine en vertu de la réglementation des médicaments orphelins.</i>	Draft	27/01/2020
FDA	Testing of Retroviral Vector-Based Human Gene Therapy Products for Replication Competent Retrovirus During Product Manufacture and Patient Follow-up: Guidance for Industry <i>Recommandations pour les tests RCR (Replication Competent Retrovirus) durant la production de vecteurs rétroviraux et le suivi des patients.</i>	Final	28/01/2020
FDA	Long Term Follow-up After Administration of Human Gene Therapy Products: Guidance for Industry <i>Recommandations concernant la conception d'études de suivi à long terme (observations LTFU) pour la collecte de données sur les événements indésirables tardifs suite à l'administration d'un produit de thérapie génique.</i>	Final	28/01/2020
FDA	Chemistry, Manufacturing, and Control (CMC) Information for Human Gene Therapy Investigational New Drug Applications (INDs): Guidance for Industry <i>Informations aux sponsors sur la manière de fournir les informations CMC pour les produits expérimentaux. Il s'applique aux produits de thérapie génique humaine et aux produits combinés. Ce guide finalise le draft publié en juillet 2018 et remplace le guide d'avril 2008 sur le même sujet.</i>	Final	28/01/2020

Inspection – Inspection

Origine	Titre	Type	Date
EMA	85th meeting of the Pharmaceutical Committee, 17 December 2019 <i>La 85^{ème} réunion du comité pharmaceutique révèle les axes de priorité pour l'EMA. Parmi ceux-ci, les ATMP, les "Borderline" Products, les génériques et biosimilaires ainsi que la maîtrise de la supply chain.</i>	Info	17/12/2019
EMA	Pilot program for international cooperation in GMP inspection of manufacturers of sterile medicinal products for human use <i>L'EMA et ses partenaires européens et internationaux ont lancé un programme pilote pour partager des informations sur les inspections BPF des fabricants de médicaments stériles situés en dehors des pays participants et pour organiser des inspections conjointes des sites de fabrication d'intérêt commun. Les produits visés comprennent les médicaments stériles à usage humain d'origine chimique et certains produits issus de la biotechnologie thérapeutique, tels que les anticorps monoclonaux et les protéines recombinantes.</i>	Info	17/12/2019

La Chronique

Par Patrick HIBON DE FROHEN - Membre du CA A3P

Les BPF, ou comment A3P a repris le flambeau des groupements industriels.

Un peu d'histoire en préambule. "Je vous parle d'un temps que les moins de..." 40 ans !! Le premier projet de texte de l'OMS sur les bonnes pratiques de fabrication a été rédigé en 1967 par un groupe de consultants à la demande de la Vingtième Assemblée mondiale de la Santé (résolution WHA20.34). Soumis ensuite à la Vingt et Unième Assemblée mondiale de la Santé sous le titre « Production et contrôle de la qualité des médicaments et spécialités pharmaceutiques : projet de règles de bonne pratique de fabrication » le texte a été accepté puis examiné par le Comité OMS d'experts des Spécifications relatives aux préparations pharmaceutiques en 1968 et publié en annexe à son vingt-deuxième rapport.

Ce texte a été reproduit en 1971 dans le supplément de la deuxième édition de la Pharmacopée internationale. Pour ce qui concerne la France, ce n'est qu'en 1978 qu'arrive dans l'industrie pharmaceutique un petit livret, annexé au Codex de 1965, constitué de simples recommandations et intitulé par les industriels du médicament "Pratiques de Bonne Fabrication" (PBF), ce qui aurait été, selon eux, une traduction plus fidèle du texte original *Good Manufacturing Practices (GMP)*.

Rapidement, cet intitulé devint les "Bonnes Pratiques de Fabrication", ce qui a fait dire à certains impertinents : "Avant la fabrication était bonne, maintenant ce sont les pratiques" ! Et ce n'est qu'au début des années 80 que l'on commence à se préoccuper de formation du personnel. Rendons hommage à Ch. Auxemery qui dès cette époque devint le « pape » de ces PBF devenues BPF, et bâti les premiers enseignements pédagogiques qui s'avèreront indispensables pour la formation des salariés de production. Mais les conseils et recommandations firent place, progressivement, aux exigences réglementaires bien connues aujourd'hui, (confère la dernière version du guide des BPF avec les décisions des 30 décembre 2016 et 6 mai 2019).

Dès 1986, sous l'impulsion du GREPIC (Groupement Régional des Etablissements Pharmaceutiques Industriels du Centre), en partenariat avec le SNIP (le LEEM d'aujourd'hui) et l'Agence du Médicament sous la direction de Madame Dominique Lagarde (l'ASNM d'aujourd'hui), les ANQ (Ateliers Nationaux de la Qualité) permettaient d'enrichir ces BPF à travers des échanges constructifs entre les industriels et l'Agence. Plus de 20 ans de constructions et les ANQ disparurent pour des raisons à peine avouables ! Mais après une période de black-out, il s'est trouvé une structure qui s'est donné les moyens de relancer ces pertinents et constructifs échanges. Je veux évidemment parler d'A3P, et de ses GIC.

Des exemples ?

L'Association A3P, par le biais de son Groupe d'Intérêt Commun (GIC A3P) eCompliance a répondu à la demande de commentaires de l'OMS sur son projet de ligne directrice sur l'intégrité des données (QAS/19.819 GUIDELINE ON DATA INTEGRITY). "Ce travail mené en collaboration avec les industriels et fournisseurs du secteur réglementé a permis de proposer de nombreux commentaires et suggestions d'amélioration dans un texte déjà bien abouti", précise F. Estassy, Directeur d'A3P.

Autre situation : Le draft de l'Annexe 1 version 12 a été lancé par l'EMA, le PIC's et le WHO tout récemment. Seules 16 organisations, représentant les parties prenantes concernées, ont été choisies pour participer à la deuxième consultation et ont aussi accepté de recevoir tous les commentaires de cette consultation de leurs membres, de les compiler et d'envoyer les commentaires à l'EMA. A3P fait tout naturellement partie de ces organisations compte tenu des compétences réunies dans ces GIC.

Mais encore ?

A3P a soumis, en fin d'année dernière, à la FDA une proposition d'allègement de la documentation de validation des logiciels utilisés dans la production et le contrôle des dispositifs médicaux en conformité avec la guidance The General Principles of Software Validation : Final Guidance for Industry and FDA Staff. Cette proposition est le résultat des nombreux échanges entre les industriels et les représentants de la US FDA sur ce sujet.

A3P est ainsi, grâce au professionnalisme et compétences de ses membres industriels et fournisseurs, dans les boucles d'informations officielles. Par ses actions auprès des autorités réglementaires (EMA, US FDA, WHO...) A3P permet de favoriser l'acceptation des évolutions technologiques et réglementaires par l'ensemble du secteur réglementé.

A3P a donc, en quelque sorte, repris le flambeau des échanges Industriels/ Instances réglementaires nationales et internationales, que les groupements industriels régionaux avaient laissé choir, pour diverses raisons, et est devenu un des acteurs reconnu, écouté et incontournable en regard des évolutions et adaptations réglementaires.



Toutes les nouvelles dates de vos rendez-vous A3P

SEPTEMBRE	
22	STÉRILISATION : PROCÉDÉS, SURFACE Conférences / Expo Marseille, France
22	EAU : PRODUCTION, BOUCLE, REGLEMENTAIRE Conférences / Expo Marseille, France
OCTOBRE	
1	TOUR PLANT ROBOTISATION, AUTOMATION, L'USINE DIGITALE 4.0 AU SERVICE DE L'HUMAIN Visite de sites industriels Strasbourg, France
6	FORUM A3P SUISSE COMBINATION PRODUCTS Conférences / Expo Lausanne, Suisse
20	COSMÉTIQUE Conférences / Expo Lyon, France
27	FORUM A3P ITALIE EAU Conférences / Expo Milan, Italie
28	A3P ESPAGNE TECHNOLOGIE BARRIERE Conférences / Expo Madrid, Espagne
29	FORUM A3P BELGIQUE ATMP ADVANCED THERAPY MEDICINAL PRODUCT Conférences / Expo / Visite de site Belgique
NOVEMBRE	
3 4	MICROBIOLOGIE Conférences / Sessions Partenaires / Expo Tours, France
14	TROPHEE A3P Biarritz, France
17 18 19	CONGRÈS INTERNATIONAL A3P ANNEX1 / QRM FOR PARENTERAL PROCESSES / CONTROL STRATEGY : PROCESS, ANALYTICAL & LIFE CYCLE Conférences / Ateliers / Expo Biarritz, France
DÉCEMBRE	
10	SINGLE USE Conférences / Sessions Partenaires / Expo Lyon, France

Rejoignez la communauté A3P
[Linked in](#)



Programmes & inscription
www.a3p.org

A3P Services - Sous réserve de modifications

Produits Combinés Injectables. Enjeux et challenges pour les industriels.

Par Guillaume BONNEFOND & Loïc MENNRATH - AKTEHOM
guillaume.bonnefond@aktehom.com / loic.mennrath@aktehom.com

Un besoin croissant tiré par l'innovation au service des patients. Avec l'accroissement de la prévalence des maladies chroniques et le développement des nouvelles générations de médicaments issues des biotechnologies, le marché des produits combinés injectables est en forte évolution. Portés par une demande croissante pour des solutions thérapeutiques innovantes, les produits combinés permettent d'améliorer l'adhésion des patients aux traitements, et donc leur efficacité, tout en assurant une simplicité et une sécurité d'administration optimale.



©RFBSIP - AdobeStock

Historiquement, le développement de produits combinés injectables a été porté par des aires thérapeutiques comme le diabète, les hormones de croissance, les anticoagulants ou les vaccins dans lesquelles des solutions en stylo injecteur ou seringues préremplies ont fait preuve de leur efficacité et de leur adhésion par les patients et professionnels de santé.

Ces dernières années, l'industrie pharmaceutique a focalisé ses efforts de R&D sur de nouvelles entités biologiques (e.g. protéines thérapeutiques, anticorps monoclonaux) pour le traitement du cancer ou de pathologies chroniques inflammatoires, auto-immunes, cardiovasculaires ou neurologiques. Les produits ont été mis sur le marché non plus pour une administration par voie intraveineuse à l'hôpital par un professionnel de santé mais par voie sous cutanée afin de permettre une auto administration par les patients à domicile.

L'enjeu pour les industriels est d'apporter des solutions centrées sur les besoins du patient, améliorant l'efficacité, la sécurité et la tolérance des traitements avec un coût global de prise en charge maîtrisé.

1. Un cadre réglementaire complexe et évolutif

Les produits tels que les seringues préremplies ou les stylos injecteurs comportent à la fois une solution médicamenteuse et un dispositif médical dont les périmètres respectifs sont bien définis dans les textes réglementaires. Cependant, lorsque l'on s'intéresse à l'association de ces deux éléments, les définitions de « produits combinés » ne semblent pas harmonisées dans les textes de référence.

USA			UE	
Définition réglementaire 21 CFR part 3.2			Pas de définition réglementaire du produit combiné. Statut réglementaire défini par le règlement 2017/745 : le produit est soit un dispositif médical soit un médicament.	
Combinaison de 2 produits réglementés				
Une seule entité <i>Ex : Seringue préremplie, patch transdermique, stent imprégné...</i>	Produits Co-packagés <i>Ex : Kit produit + système d'injection</i>	Produits packagés séparément mais cross-étiquetés <i>Ex : Stylo injecteurs et recharges cartouches</i>	Statut DM Si mode d'action principal DM (Drug substance accessoire) <i>Ex : stent imprégné d'antiprolifératif, cathéter imprégné d'héparine</i>	Statut médicament Si mode d'action principal médicament (DM supportant l'administration du produit) <i>Ex : seringue préremplie, patch transdermique</i>

Cadre réglementaire des produits combinés : Etats-Unis et Europe

Aux Etats-Unis, le terme "Combination Products" est défini dans le 21 CFR 3.2 et comprend trois cas classiques : un produit composé d'au moins deux composants mélangés et commercialisé en une seule entité, les produits co-packagés dans un kit et les produits emballés séparément mais dont les étiquetages spécifient une utilisation commune pour atteindre l'effet recherché (Produits cross-étiquetés). Le service de la FDA dédié aux produits combinés, l'OCF, oriente les produits vers le service d'évaluation concerné (CDER/CBER pour les médicaments, CDRH pour les dispositifs médicaux) en fonction du mode d'action principal du produit (PMOA).

En matière d'exigences de système qualité pour un produit combiné injectable, les textes principaux suivants s'appliquent : le 21 CFR Part 210 & 211 (pour la partie médicament) et le 21 CFR Part 820 (pour la partie dispositif médical).

Deux approches sont alors possibles, soit l'élaboration d'un système en compliance totale avec les référentiels applicables pour chaque constituant du produit combiné, soit une approche rationalisée basée sur une compliance complète au cGMP "Drug" et intégrant les éléments spécifiques du système qualité du dispositif médical (maîtrise de la conception et développement, maîtrise des achats, responsabilités de la direction, CAPA, prestations associées, activités installation).

Au niveau européen, le statut de produit combiné n'est pas défini. Il est soit Dispositif Médical soit Médicament. Les éléments permettant de statuer sur le produit sont présents à l'article 1 du nouveau règlement européen 2017/745 relatif aux dispositifs médicaux. Dans le cas où le dispositif intègre une substance médicamenteuse dont l'action est accessoire par rapport au dispositif médical, le produit est réglementé comme un DM. Au contraire, si le dispositif est destiné spécifiquement à supporter la substance médicamenteuse le produit est réglementé par la directive 2001/83/CE relative aux médicaments.

En juin 2019, l'EMA a publié une ligne directrice sur les produits combinés en draft pour consultation dans l'optique de préciser et d'harmoniser les requis réglementaires pour ces produits dans les modules 1 et 3 des dossiers d'AMM. La définition de produit combiné rejoint l'approche de la FDA en distinguant les combinaisons médicament/dispositifs en "produit intégral" (comprendre "une seule entité") et "produit non-intégral" (co-packagés ou cross-étiquetés).

Pour un "produit non-intégral" tel qu'un stylo injecteur rechargeable ou une pompe d'infusion sous-cutanée, la partie DM doit donc être marquée CE selon le règlement 2017/745 en appliquant les requis des classes IIa ou IIb (Article VIII - règle 12) avec l'implication d'un organisme notifié dans le processus de certification. Le fabricant devra donc prendre en compte l'impact de ce nouveau règlement et le renforcement des exigences, notamment en ce qui concerne l'évaluation clinique, la traçabilité renforcée par la mise en place de

l'identifiant unique des dispositifs médicaux (UDI) et la surveillance après mise sur le marché.

Dans le cas d'un système d'administration prérempli, le produit combiné sera réglementé comme un médicament soumis à la directive 2001/83/CE, le dispositif d'injection devant respecter tout de même les exigences essentielles en matière de sécurité et performance présentées dans l'annexe 1 du règlement 2017/745 et les inclure au dossier d'AMM conformément à l'article 117 de ce règlement.

2. Des enjeux organisationnels, culturels et humains

Dans ce contexte d'évolution majeure de l'environnement marché et réglementaire, les industriels sont confrontés à de nouveaux enjeux organisationnels, culturels et humains autour de la gestion du cycle de vie de leurs produits.

Les différences de référentiels, systèmes de management, compétences, langages techniques et terminologies sont autant de challenges et de défis à relever pour maîtriser les délais de mise sur le marché et la qualité des produits commercialisés.

Une approche organisationnelle intégrée combinant les exigences applicables au cycle de vie d'un médicament et de son dispositif d'administration doit être mise en place, supportée par un système qualité et des méthodologies robustes permettant d'adresser une gestion proactive des risques inhérents à la mise sur le marché de produits d'une complexité élevée, répondant à des besoins et à des risques patients élevés.

Ainsi, les produits combinés intégrant un dispositif d'administration doivent être développés en accord avec les requis de la réglementation du médicament mais doivent également intégrer la maîtrise de la conception (« design control »), la gestion des risques et l'aptitude à l'utilisation du dispositif.

Cette approche intégrée suppose que les spécificités liées au dispositif d'administration et ses constituants soient prises en considération suffisamment tôt et de manière itérative dans le processus de développement du produit combiné, système complexe dans lequel les interactions entre les différents constituants et sous-systèmes sont critiques pour l'obtention des performances cliniques et la sécurité du patient.

3. Des challenges techniques et méthodologiques pour une expérience patient optimale

Les besoins des patients en termes de sécurité et d'efficacité du traitement mais également d'expérience utilisateur amènent les industriels à développer des solutions de plus en plus ...→

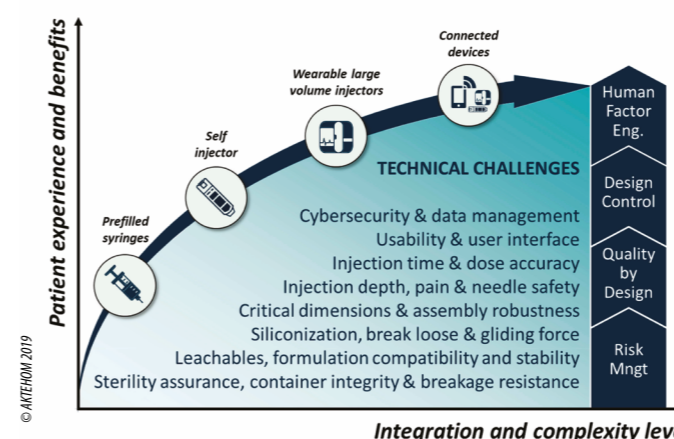
intégrées et complexes, chaque génération de produit combiné apportant son lot de bénéfices mais également de challenges techniques et de risques associés.

Dès les premiers stades du développement, les industriels font face à des problématiques d'interaction entre la formulation, le conditionnement primaire et le dispositif d'administration et, au-delà de l'expertise technique, la mise en œuvre efficace des processus de management des risques, de Quality by Design et de Design Control est essentielle pour assurer la mise sous contrôle de la qualité et de la sécurité d'utilisation des produits combinés.

Une vigilance particulière doit être apportée aux risques de compatibilité entre la formulation et les articles de conditionnement primaire notamment vis-à-vis de la toxicité potentielle de relargables des matériaux constitutifs ou des problématiques de stabilité physico-chimique de la formulation (agrégation, adsorption, dégradation...)

La fonctionnalité doit être assurée par une mise sous contrôle des dimensions critiques de l'ensemble des composants, particulièrement aux interfaces entre le packaging primaire du médicament et le dispositif d'administration. Dans le cas d'une administration parentérale, la maîtrise de la robustesse des procédés de siliconisation, de remplissage et d'assemblage mécanique, voire électromécanique s'impose pour assurer l'ensemble des fonctionnalités du produit combiné.

Le choix des composants, les spécifications et la stratégie de contrôle produits / procédés doivent être établis en évaluant notamment les risques associés à une mauvaise maîtrise des forces, des temps d'injection et de la précision de la dose délivrée, particulièrement pour les formulations à viscosité importante.



Autre aspect majeur de la mise sur le marché des produits combinés, la maîtrise de l'aptitude à l'utilisation et des facteurs humains est essentielle non seulement pour assurer la sécurité d'utilisation du produit mais également pour créer une préférence d'utilisation chez le patient, favoriser son adhésion au traitement et son efficacité.

Les études de facteurs humains permettent d'anticiper, de comprendre, d'optimiser et de mettre sous contrôle la façon dont les utilisateurs vont interagir avec le produit, afin d'éviter les erreurs d'utilisation et de limiter les risques liés à une mauvaise manipulation.

L'analyse des risques d'erreur d'utilisation dès les premiers stades de conception, puis la conduite d'études, permettent d'enregistrer des données supportives sur la sécurité d'utilisation du produit et les bénéfices apportés, et in fine de valider les choix de conception réalisés.

Conclusions & perspectives

Les innovations thérapeutiques et technologiques sont des vecteurs majeurs du développement des produits combinés injectables.

La complexité de ces produits et le renforcement du cadre réglementaire nécessitent des évolutions organisationnelles et culturelles significatives chez les industriels ainsi qu'une approche intégrée du cycle de vie de ces produits et l'apport d'expertises pluridisciplinaires pointues, supportées par des méthodologies robustes de développement et de gestion des risques.

Les textes et guidelines sur les produits combinés sont relativement récents et dynamiques, ce qui offre des perspectives d'harmonisation globale dans les prochaines années. Les industriels attendent également plus de clarté et de précision sur les données attendues dans les dossiers réglementaires et leur présentation.

Le développement des nouvelles technologies et de la connectivité des dispositifs amène également de nouveaux enjeux autour de la gestion des données et soulève des questions de protection des informations patients, de maîtrise de l'intégrité des données et de la cybersécurité des systèmes.

Les industriels devront intégrer ces aspects et les évolutions réglementaires associées dans leurs processus de gestion de risques avant de permettre aux patients et à l'ensemble des acteurs de santé de bénéficier de ces innovations majeures.

Glossaire

CAPA : Actions correctives et préventives	Practice
CBER : Center for Biologics Evaluation and Research	DM : Dispositif Médical
CDER : Center of Drug Evaluation and Research	EMA : European Medicines Agency
CDRH : Center for Devices and Radiological Health	OCF : Office of Combination Products
cGMP : current Good Manufacturing	PMOA : Primary Mode of Action
	UDI : Unique Device Identifier

Références

- Directive 2001/83/CE du parlement européen et du conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain
- Règlement 2017/745 du parlement européen et conseil du 5 avril 2017, relatif aux dispositifs médicaux. 2017.
- Quality requirements for drug-device combinations, (draft for consultation). European Medicines Agency; 2019.
- Code of Federal Regulations Title 21, Parts 3, 4, 210, 211 & 820. Food and drug administration (FDA); 2019.
- ICH Q8 (R2) Pharmaceutical development. ICH; 2014.
- ICH Q9 Quality risk management. ICH; 2005.
- ICH Q10 pharmaceutical quality system. ICH; 2008.
- ICH Q11 Development and manufacture of drug substances. ICH; 2011.
- ICH Q12 Technical and regulatory considerations for pharmaceutical product lifecycle management. ICH; 2017.
- NF EN ISO 13485 :2016 - Dispositifs médicaux —Systèmes de management de la qualité — Exigences à des fins réglementaires. AFNOR; 2016.
- NF EN ISO 14971 : Application de la gestion des risques aux dispositifs médicaux. AFNOR; 2019.
- ISO 10993-1:2018 - Évaluation biologique des dispositifs médicaux — Partie 1: Évaluation et essais au sein d'un processus de gestion du risque. AFNOR; 2018.
- Technical Considerations for Pen, Jet, and Related Injectors Intended for Use with Drugs and Biological Products. Food and drug administration (FDA); 2013.
- ISO 11608 (Parts 1-7) Systèmes d'injection à aiguille pour usage médical — Exigences et méthodes d'essai. ISO;
- ISO 11040-8:2016 - Prefilled syringes — Part 8: Requirements and test methods for finished prefilled syringes. ISO;
- ISO 7886 (Parts 1-4) : Seringues hypodermiques stériles, non réutilisables. ISO;
- NF EN ISO 62366-1 : 2015 : application de l'ingénierie de l'aptitude à l'utilisation aux dispositifs médicaux. AFNOR; 2015.
- Applying Human Factors and Usability Engineering to Medical Devices. Food and drug administration (FDA); 2016.

Extension des délais ou non, ce que les fabricants de Classe I doivent retenir.

Par Peter ROSE - MAETRICS
information@maetrics.com

Il est bien connu que l'entrée en vigueur du nouveau règlement européen sur les dispositifs médicaux (RDM) bouleverse actuellement l'industrie des dispositifs médicaux. Etant donné que les droits acquis ne sont pas permis sous le RDM, tous les dispositifs de toutes classes devront obtenir un nouveau marquage CE avant la date limite*.



Jusqu'en novembre 2019, les produits d'instruments médicaux de classe I n'avaient pas de marge de manœuvre ; contrairement aux autres classes de produits qui peuvent être recertifiées en vertu de la directive actuelle sur les dispositifs médicaux (MDD) et donc bénéficier d'une extension jusqu'en mai 2024, les fabricants d'appareils de classe I n'avaient pas de telles options pour prolonger leur délai. Par suite des développements récents, il est possible que certains produits appartenant à la Classe I (instruments chirurgicaux réutilisables, produits stériles de classe I, ou appareils de classe I avec une fonction de mesure) puissent bénéficier d'un prolongement de la date limite jusqu'au 26 mai 2024* selon le deuxième rectificatif publié le 25 novembre 2019 et adopté le 17 décembre 2019. Cela dit, il est toutefois essentiel que les fabricants de classe I commencent immédiatement à examiner les modifications réglementaires correspondantes pour en déduire les mesures appropriées à leur cas particulier et déterminer leur admissibilité à cette prolongation des délais. Faut de réaction dans les délais impartis, leurs produits risquent d'être jugés non conformes et retirés du marché à l'échéance de la date limite.

Dans cette optique, l'article suivant alerte les fabricants de Classe I des principaux défis de la nouvelle réglementation et de l'urgence d'agir en vue d'atteindre la conformité à temps.

Pour déterminer leur éligibilité à cette extension, les fabricants doivent d'abord se référer aux changements de classification répertoriés dans le RDM de l'UE. Les fabricants doivent non seulement s'assurer que toutes leurs informations techniques et preuves cliniques sont à jour et répondent aux nouvelles exigences réglementaires, mais les fabricants doivent également tenir compte du fait que leurs appareils pourraient entrer dans de nouvelles catégories de classification. Les fabricants de dispositifs à faible risque appartenant à la classe I sous le règlement précédent, soit la directive

*A l'heure de la rédaction de cet article (26 mars 2020), la Commission Européenne vient de proposer une prolongation d'un an de la date d'échéance du nouveau règlement relatif aux dispositifs médicaux (RDM).

européenne sur les dispositifs médicaux (DDM), pourraient supposer que seuls les dispositifs à haut risque seront affectés par le RDM mais, en réalité, leurs dispositifs sont tout autant susceptibles d'être soumis à un changement de classification.

Le RDM contient non seulement de nouvelles règles (le montant étant passé de 18 à 22) mais des modifications considérables ont également été apportées aux règles de classification déjà existantes. Les fabricants devraient donc commencer leurs préparations réglementaires par prévoir un réexamen de l'Annexe VIII, dans un premier temps, afin de déterminer si leurs dispositifs ont été reclassés sous une nouvelle section de la classe I, de la classe IIa, IIb ou même de la classe III. Le cas échéant, les exigences de conformité deviendront bien plus importantes et rigoureuses, obligeant ainsi les fabricants à s'engager avec un organisme notifié. Les fabricants d'instruments chirurgicaux réutilisables, par exemple, doivent noter qu'il existe désormais une sous-classification spécifique pour ce type de dispositif, soit la classe Ir. Concrètement, cela signifie que les procédures de nettoyage, de reconditionnement et de retraitement de ces dispositifs seront désormais soumises au contrôle d'un organisme notifié.

Si aucune modification de classification n'est apportée à leurs produits de classe I, les fabricants peuvent continuer à s'auto-certifier, mais ils doivent néanmoins satisfaire les exigences du RDM. Pour ce faire, ils devront s'assurer que leur documentation technique est à jour, délivrer la déclaration de conformité UE visée à l'article 19 du RDM et enregistrer les informations nécessaires dans la base de données européenne sur les dispositifs médicaux, EUDAMED. Le lancement de la base EUDAMED a maintenant été retardé jusqu'en mai 2022, bien que les exigences d'enregistrement des données s'appliquent toujours. Cela donne aux fabricants le temps nécessaire pour planifier efficacement les exigences de mise en œuvre et de saisie des données, de sorte que les enregistrements de données complets soient prêts dans les formats de fichiers utilisables à télécharger lorsque le système sera mis en ligne.

Une fois la classification des dispositifs établie, il est extrêmement utile d'établir un calendrier de mise en œuvre. Le rectificatif publié le 25 novembre 2019 modifie l'article 120, paragraphe 3, du RDM de l'UE. Cela permet un retard de quatre ans dans la mise en œuvre spécifiquement pour les appareils qui entrent dans la catégorie de classe I sous la DDM et seront reclassés soit en classe Ir (instruments chirurgicaux réutilisables) et/ou Im (s'ils ont une fonction de mesure) et/ou Is (dans des conditions stériles) sous le RDM. Cela ne s'applique que si leur déclaration de conformité existante sous la DDM a été faite avant le 26 mai 2020.

Les fabricants qui choisissent de bénéficier de cette période d'extension ne peuvent cependant pas apporter de modifications importantes à la conception et à l'utilisation prévue de leurs dispositifs tant qu'ils ne sont pas conformes à la norme RDM.

Pour les autres dispositifs de classe I, cependant, aucune marge de manœuvre ne sera accordée aux fabricants de dispositifs de classe I qui devront donc être certifiés sous le RDM avant le 26 mai 2020 sans faute. En outre, prolongation ou non, tous les dispositifs de toutes les classes doivent être conformes aux exigences suivantes du RDM de l'UE à partir du 26 mai 2020 : surveillance post-commercialisation, surveillance du marché, vigilance, enregistrement des opérateurs économiques et enregistrement des dispositifs. De plus, alors que sous la DDM les fabricants de classe I ne nécessitaient pas de système de

gestion de la qualité (SMQ) formel, le RDM leur exige un SMQ conforme à l'article 10, paragraphe 9 du RDM.

Le meilleur moyen d'y parvenir est d'appliquer la norme EN ISO 13485 : 2016. Une planification minutieuse est donc cruciale pour les fabricants de classe I et une attitude trop complaisante pourrait se révéler très préjudiciable.

L'épuisement considérable des organismes notifiés en Europe complique davantage le processus de préparation car il entraîne avec lui une pénurie d'expertise réglementaire. À l'heure actuelle, douze organismes notifiés ont été désignés dans le cadre du RDM. Il est donc probable que ces organisations subissent tout de même de fortes pressions et seront encore moins en mesure de fournir un soutien supplémentaire.

Bien que la possibilité de prolonger leur période de transition fournisse un soulagement bienvenu à de nombreux fabricants de classe I, il est impératif qu'ils ne considèrent pas l'extension comme une raison de se retirer du gaz. Outre les contraintes internes, et même en mettant de côté le Brexit, d'autres facteurs conspireront contre les fabricants. **Prendre des mesures pour garantir la conformité aujourd'hui est d'une importance capitale pour les fabricants de dispositifs médicaux de classe I.**

Premièrement, les fabricants sont invités à rester informés de toute modification de classification susceptible d'affecter les exigences de conformité de leurs produits.

Dans un deuxième temps, il est vivement conseillé aux fabricants de faire appel à un organisme notifié, avant que ces derniers soient à pleine capacité. Les entreprises n'arrivant pas à respecter leur échéance respective verront non seulement leurs produits retirés du marché, mais ne seront plus en mesure de collecter des données cliniques post-commercialisation et la documentation technique nécessaire à la conformité.

En outre, ce scénario est susceptible d'occasionner des répercussions sur les flux de trésorerie, une atteinte à la réputation ainsi qu'une perte de part de marché.

Pour pouvoir obtenir le marquage CE à temps, les fabricants de classe I doivent faire de la conformité au RDM une priorité de premier ordre, afin de disposer de suffisamment de temps pour rassembler les données cliniques obligatoires et solliciter l'assistance de leur organisme notifié.



Glossaire

RDM : Réglementation relative aux dispositifs médicaux

DDM : Directive européenne sur les dispositifs médicaux

Eudamed : European Database on Medical Devices | Banque de données européenne sur les dispositifs médicaux

SMQ : Système de gestion de la qualité

Les nouveaux défis des médicaments injectables.

Par Thierry JOMINI - Anteris helvetia
tj@anteris-helvetia.com

Les dernières années ont vu un formidable développement de médicaments biologiques injectables comportant des dispositifs permettant aux patients de s'administrer leur thérapie eux-mêmes, de manière simplifiée, plus sûre et à leur convenance. Ils n'ont plus besoin de se rendre aussi souvent chez leur médecin ou à l'hôpital ; devenant ainsi des acteurs plus autonomes et flexibles dans la gestion de leur maladie. Ces nouvelles thérapies, l'émergence de nouvelles technologies et l'arrivée d'une nouvelle Réglementation européenne des Dispositifs Médicaux (UE) 2017/745 MDR mettent le secteur de la biotech en ébullition !



De nombreux nouveaux médicaments biologiques injectables sont arrivés sur le marché dans la dernière décennie, que ce soit des médicaments innovants ou encore des produits biosimilaires, afin de traiter un nombre croissant de patients souffrant de maladies chroniques, cancers ou de maladies auto-immunes. Les injections parentérales permettent le développement et l'administration de molécules plus complexes qui apportent des solutions plus efficaces pour le traitement de ces maladies. En effet les préparations injectables ne transitent pas par le système gastro-intestinal comme les médicaments oraux mais vont directement dans le système sanguin. Cela permet d'éviter d'endommager ces molécules biologiques qui ne résistent pas aux conditions présentes dans le système digestif et une assimilation efficacement et rapide par le patient.

Avec l'objectif de réduire les coûts de traitement, de prise en charge et de thérapie, beaucoup de ces nouveaux produits injectables biologiques sont développés pour faciliter l'injection par le patient lui-même à son domicile et non plus par les professionnels de santé en milieu clinique. Cette tendance vient initialement des thérapies pour les patients souffrant de diabète. De nombreux dispositifs d'injection ont en effet été développés en premier lieu pour l'administration d'insuline et ont ensuite été repris dans d'autres thérapies.

De nos jours, un patient qui doit s'administrer une injection à la maison s'attend à recevoir un stylo autoinjecteur ou un injecteur adhésif (patch) plutôt qu'une seringue à remplir soi-même avec une ampoule ! **C'est pourquoi on assiste à l'émergence de nombreux dispositifs pour injections sous-cutanées prêts à l'emploi, cela afin d'aider les patients.** Dans les pays occidentaux, ces dispositifs sont majoritairement distribués en une seule unité prête à l'emploi et à usage unique afin de faciliter l'administration du traitement par le patient. En effet les stylos d'insuline en Europe et aux

États-Unis sont principalement des produits jetables à usage unique alors qu'en Asie, il est très courant que les patients reçoivent des stylos réutilisables.

1. L'arrivée d'une nouvelle réglementation européenne

Cette tendance a également été suivie par les législateurs européens dans l'élaboration de d'une nouvelle Réglementation sur les Dispositifs Médicaux ("MDR") (UE 2017/745 MDR¹) qui entre en vigueur en mai de cette année (*note : au moment d'écrire ces lignes, l'EMA a proposé un report d'un an à mai 2021*). Celle-ci remplace la Directive 93/42/CEE² sur les dispositifs médicaux ("MDD") et aligne la législation de l'UE sur les progrès techniques, les évolutions de la science médicale et la législation des autres pays (particulièrement les États-Unis au travers des guidelines de la FDA). De plus, cette nouvelle réglementation MDR clarifie spécifiquement les nouvelles exigences et requis pour des produits intégrant un médicament et un dispositif médical dans une seule unité au travers de l'article 117. **On parlera ici d'un produit combiné.**

Jusqu'à présent ces produits combinés injectables étaient réglementés comme des produits médicamenteux sans examen spécifique du dispositif médical lié à l'injection. Et c'est là le tour de force des législateurs européens qui modifient indirectement la directive 2001/83/CE³ relative aux médicaments à usage humain au travers d'un autre règlement distinct (la MDR, article 117). En effet, dès l'entrée en vigueur de la MDR en mai 2021, pour enregistrer un nouveau médicament intégré à un dispositif médical à usage unique ("Integral Drug-Device Combination"), il sera nécessaire d'obtenir une opinion favorable d'un Organisme Notifié ("Notified Body") pour ce dispositif médical. Ceci ne se fait pas sans amener son lot de nouveaux défis pour les entreprises pharmaceutiques.

Cela signifie en effet que les entreprises pharmaceutiques devront soumettre une documentation technique complète pour le dispositif destiné à injecter le médicament à un Organisme Notifié, si ce dispositif ne dispose pas d'une déclaration de conformité CE. Ensuite, cet Organisme Notifié de son côté va faire une revue en profondeur de cette documentation technique puis émettre une opinion favorable/défavorable concernant la conformité aux exigences de la MDR (annexe I de la MDR). Cette opinion sera ensuite transmise à l'European Medicine Agency ("EMA") par l'entreprise pharmaceutique en tant que partie du dossier d'enregistrement du produit final.

Il est également à souligner que l'UE (via l'European Medicine Agency) a également publié en juin 2019 des recommandations sous la forme d'une ébauche de guide ("Draft guideline on quality requirements for Drug-Device combination"⁴) afin de donner plus de précision à l'industrie. Ce guide sera certainement essentiel afin de définir les exigences documentaires techniques sur les divers types de dispositifs médicaux (ré-utilisables ou non, automatisés ou non, etc.)

Les défis pour les entreprises pharmaceutiques souhaitant développer un produit combiné dans le futur sont donc nombreux.

- Ces nouvelles exigences imposent de **ne plus sous-estimer le dispositif médical d'injection qui pouvait jusqu'ici être considéré tout au plus comme un emballage secondaire.** Les temps et les budgets de développement s'en trouveront

généreusement gonflés. Il faut en effet disposer de ressources, de compétences et surtout de processus définis en matière de dispositifs médicaux afin de préparer la documentation technique requise pour le dispositif médical comprenant principalement une étude des exigences techniques et fonctionnelles, une description technique détaillée du dispositif médical d'injection, des rapports de tests de vérification de la conception, un programme de gestion des risques, des études d'aptitudes à l'utilisation et de facteurs humains.

- De plus, il faudra **collaborer avec un Organisme Notifié certifié** pour la MDR afin d'évaluer la documentation. Ceci pourrait s'avérer être un goulot d'étranglement dans tout le processus car actuellement très peu d'Organismes Notifiés sont certifiés pour la MDR et seule une partie d'entre eux proposent de fournir un avis selon l'article 117.

- À noter également que le changement induit par la MDR doit aussi être intégré par les fournisseurs de dispositifs médicaux d'injection qui peuvent se montrer réticents à partager les détails nécessaires requis pour une soumission à un Organisme Notifié (aspects de confidentialité sur le savoir-faire non-breveté tel que design, fonctionnalités, matériaux). Cet aspect est à prendre en compte dans la phase de sélection d'un fournisseur qui doit être au fait des exigences et surtout très coopératif.

- Et surtout au final, la responsabilité légale sur le marché de ces dispositifs incombe aux entreprises pharmaceutiques. La nouvelle MDR définit un nombre d'exigences spécifiques une fois le produit sur le marché ("Post Market Surveillance" / "PMS") qui oblige les entreprises pharmaceutiques à avoir une approche proactive dans la gestion et l'évaluation régulière de leur dispositifs médicaux (c'est la matériovigilance équivalent à la PV pharma).

2. La référence américaine

Un des objectifs de cette nouvelle MDR est de combler un vide par rapport à la réglementation des produits combinés en vigueur dans d'autres régions du monde, et principalement aux États-Unis. En effet la US Food and Drug Administration ("FDA") a depuis longtemps intégré le concept de "Combination Products" dans leurs directives⁵ et réglementations (voir *Code of Federal Regulation, Title 21, Chapter I, Subchapter A, Part 4⁶ aussi souvent citée comme "21 CFR Part 4"*).

L'Union Européenne s'y met maintenant et relève encore le niveau d'exigence pour tous les dispositifs médicaux. En effet, suite aux scandales du début des années 2010⁷ (où des fournisseurs ont volontairement fraudé sur la qualité des dispositifs médicaux et mis en danger leurs patients) l'Union Européenne a relevé ses exigences et mis à jour sa réglementation au travers de cette nouvelle MDR.

L'arrivée d'une réglementation européenne plus contraignante que la réglementation américaine pourrait cependant avoir comme effet collatéral de freiner l'innovation dans les petites structures européennes ainsi que de limiter le portefeuille de produits commercialisés en Europe. Il deviendra ainsi plus difficile d'enregistrer les dispositifs médicaux sur le marché européen qu'américain. En effet, pour enregistrer un nouveau dispositif médical aux États-Unis, il est possible d'appuyer des éléments du dossier d'enregistrement sur un

dispositif médical similaire autorisé. Suite à la mise en place de la MDR en Europe, il faudra dorénavant fournir un dossier contenant toutes les données cliniques pour tout nouveau dispositif médical. Pour un nouveau médicament intégré à un dispositif médical à usage unique, il faudra d'abord obtenir l'opinion favorable d'un Organisme Notifié pour le dispositif médical et ensuite le dossier d'enregistrement complet du médicament devra être revu par l'EMA, ce qui va rallonger la durée d'enregistrement de ces produits en Europe. Les exigences envers les opérateurs économiques (tels que importateurs ou distributeurs) sont aussi beaucoup plus détaillées en Europe qu'aux États-Unis. On envisage même que les plus grandes entreprises vont probablement élargir leur catalogue de produits autorisés en Europe et les États-Unis renforceront de facto leur position de marché cible, l'Europe venant en second dans la stratégie commerciale des entreprises du secteur. D'un autre côté, dans le cas spécifique des produits combinés, ces nouvelles exigences concernant l'élaboration d'un dossier technique vont mettre les entreprises Européennes sur les rails pour un enregistrement de leur produit aux États-Unis. Il sera en effet aisé de compiler un dossier d'enregistrement auprès de la FDA sur la base du dossier européen.

3. L'innovation pour se démarquer

Malgré tout, le développement et la commercialisation de médicaments injectables ne va pas diminuer. L'arrivée à échéance des brevets de nombreuses molécules ouvre la porte à de nombreux produits biosimilaires. L'évolution démographique d'une population sédentarisée et vieillissante voit l'accroissement des maladies chroniques et des cancers qui exigent de nouvelles réponses thérapeutiques.

La commercialisation en nombre des produits biosimilaires expose les entreprises pharmaceutiques à une concurrence féroce qui cherchent à se tailler une part du gâteau lorsque les brevets d'une molécule arrivent à terme. Puisqu'il est difficile de se différencier par rapport aux autres fabricants de produits biosimilaires, les entreprises pharmaceutiques qui désirent lancer de nouveaux produits cherchent à utiliser le dispositif médical pour injection comme vecteur de différenciation stratégique. Lorsqu'un nouvel arrivant sur le marché propose un produit plus attrayant et convivial d'utilisation pour le patient, il aura de meilleures chances de bien se positionner sans avoir à attaquer ses concurrents sur leur politique de prix. Cela se traduit par le développement de dispositifs pour injection plus différenciés en termes de design, fonctionnalité et également en termes de propositions de valeur.

La société Amgen est un cas d'école de stratégie de différenciation par le dispositif médical pour injection afin de défendre la position sur le marché d'un produit (Neupogen/Neulasta®) face à l'émergence de copies biosimilaires. Lancé initialement en configuration seringues pré-remplies, Amgen a ensuite fait évoluer son produit en proposant un injecteur adhésif (patch) afin d'améliorer le confort d'utilisation du patient et de faciliter sa prise en charge par le personnel médical. On trouve beaucoup de cas similaires de produits dont le dispositif d'administration évolue dans le temps sans que la formulation ne soit modifiée. Un médicament initialement disponible en ampoule se trouve distribué en seringues pré-remplies dans la version suivante

commercialisée. Cette seringue pré-remplie évolue ensuite vers un dispositif autoinjecteur afin de faciliter encore plus la prise du médicament à la maison par le patient.

4. Dispositifs connectés et solutions digitales

Aujourd'hui, on observe différentes stratégies d'innovation principales pour les futurs produits. D'une part, on cherche de plus en plus à connecter ces dispositifs médicaux pour injection à des smartphones pour avoir de nouvelles fonctionnalités d'aide au patient et d'autre part, à espacer dans le temps les injections destinées aux maladies chroniques pour décharger le patient du fardeau de sa maladie. De plus les payeurs et les assurances de santé exercent de plus en plus de pression afin de diminuer les coûts ce qui pousse tous les acteurs de la santé à chercher des solutions pour autonomiser le patient et restreindre ses prises en charge en milieu médicalisé.

De nos jours, tous les appareils domestiques sont mis sur le marché avec une gamme comportant une application connectée. Que ce soit un robot de cuisine, une voiture ou un tapis de course, on peut gérer et suivre son utilisation sur son smartphone qui nous présente des courbes d'utilisation, nous envoie des rappels ou permet même de piloter des fonctions à distance. Les dispositifs médicaux pour injection n'échappent pas à cette tendance. Il existe déjà des stylos à insuline⁹ qui permettent aux patients de savoir quand et quelle était sa dernière injection via une applications connectée, qui lui rappellent sa prochaine injection et lui montrent une courbe des dernières semaines de thérapie. Et ce type de fonctionnalités seront également régulées par la MDR. Le développement d'une application ou d'un logiciel médical requiert finalement les mêmes compétences que pour un dispositif médical.

Au moment de définir la stratégie d'un nouveau produit pharmaceutique, il convient cependant de bien prendre en compte également les défis et inconvénients liés à ce type de solutions connectées, comme par exemple :

- Le côté intrusif de ces technologies pour certains patients qui ne veulent pas sans cesse être confrontés à leur condition de malade.
- L'âge avancé de certains patients qui ne sont pas à l'aise avec ce type de technologie.
- La complexité pour une entreprise pharmaceutique de développer ce type de solution. Ces produits digitaux font interagir de nouveaux objectifs ainsi que des nouvelles parties prenantes (*IT, cloud computing, UI/UX design, etc.*) qui ne sont pas forcément familières avec les exigences du monde pharmaceutique et médical.

- La gestion des données générées, de leur sécurité (*data security*) et de leur confidentialité (GDPR) ainsi que l'enregistrement de ces nouvelles solutions qui, selon leurs fonctionnalités, seront considérées comme des dispositifs médicaux. Il s'agit donc de préparer un dossier d'enregistrement comprenant une validation du design par une étude d'aptitudes à l'utilisation et de facteurs humains ainsi qu'un rapport d'évaluation clinique afin d'être en conformité là encore avec la nouvelle MDR.

Malgré ces défis liés aux dispositifs connectés, aucune entreprise

....>



n'a envie de rater le virage de la digitalisation car ces nouvelles technologies offrent une multitude de possibilités pour les patients et d'opportunités pour le système de santé. En effet, cette approche centrée sur un patient devenant plus autonome amène une solution qui va au-delà du médicament et qui l'encadre dans tout son parcours de soin. Ces outils permettent finalement au patient d'observer son traitement beaucoup plus rigoureusement, ce qui est un argument de poids dans la négociation avec les payeurs pour les entreprises de biotechnologie qui commercialisent des produits de très haute valeur.

5. Espacer les injections

Une autre approche pour se démarquer de la concurrence et proposer une innovation pour faciliter la gestion thérapeutique consiste à proposer des médicaments avec des injections moins fréquentes. Cela signifie par exemple qu'un patient souffrant d'une maladie chronique ne devra plus avoir à s'administrer une injection quotidienne ou hebdomadaire mais seulement une injection par mois. Ce type de traitement à action prolongée ou à libération contrôlée implique souvent de coupler la molécule active à une molécule de transport ce qui a pour effet d'augmenter la taille des molécules et donc la viscosité du fluide à injecter. Dans d'autres cas, le volume à injecter sera augmenté afin de fournir suffisamment de principe actif pour couvrir toute la période entre deux injections.

Proposer des injections plus volumineuses, plus denses ou plus visqueuses amène de nouvelles exigences pour les dispositifs médicaux pour injection telles qu'un mécanisme d'activation plus puissant ou des contenants primaires plus gros. Il y a actuellement de nombreux produits en développement intégrant l'utilisation de dispositifs médicaux pour injection électromécaniques (du type pompe à infusion adhésive) pour permettre de délivrer de gros volumes de manière contrôlée sur des temps d'injection prolongés.

6. Collaborez avec des partenaires fiables !

Afin de mener à bien ces nouveaux projets à la pointe du développement de manière efficace, il devient nécessaire pour les entreprises pharmaceutiques et médicales de trouver de nouvelles solutions. Les dispositifs médicaux pour injection se complexifient et les exigences réglementaires deviennent plus élevées, de ce fait, les défis sont nombreux :

- Cibler précisément les besoins des utilisateurs et des patients et définir de manière précise les objectifs pour y répondre.
- Mettre en place de nouveaux processus de développement plus agiles et rapides qui doivent s'intégrer dans une approche traditionnellement par étapes. Des concepts de Minimum Viable Product (MVP) et de gestion de projet agile peuvent être intégrés dans un système qualité pour la mise en œuvre

de solutions digitales. Ces méthodes itératives permettent de développer un produit par étapes et de le confronter aux utilisateurs finaux du produit dans le cadre d'études formatives tout au long du processus de développement.

- Sélectionner et utiliser des outils plus performants pour la documentation du projet et la traçabilité des exigences complexes. En effet chaque exigence technique ou fonctionnelle doit être vérifiée ou validée durant le projet tout en faisant le lien avec la gestion du risque. Des outils modernes existent pour faciliter la structuration de ces exigences (p.ex. tachysCP¹⁰).

Il devient compliqué pour bon nombre d'entreprises pharmaceutiques d'avoir toutes les compétences requises en interne. Les alliances avec des partenaires stratégiques peuvent donc devenir cruciales. Il est en effet souvent plus efficace, pour un nombre restreint de projets et de tâches pointues, de s'allier à des partenaires externes pour réaliser des projets ponctuels de haute exigence plutôt que de former du personnel.

Mais tous ces défis ne doivent pas faire oublier à quel point ces nouveaux produits peuvent améliorer la vie des patients en facilitant leur thérapie et en proposant des solutions plus efficaces dans le futur.

Conclusion

Le secteur des médicaments injectables se retrouve aujourd'hui confronté à de nouveaux défis technologiques et réglementaires mais ouvrant également de fantastiques opportunités pour les patients et pour le système de santé. Dans le futur, les médicaments soigneront les maladies plus efficacement et de manière moins contraignante. De plus la nouvelle réglementation permettra d'assurer une efficacité, une qualité et une sécurité des médicaments d'un niveau encore plus élevé.

Cette nouvelle dynamique doit également être vue par les entreprises de ce secteur en plein croissance comme une opportunité de s'améliorer et d'augmenter la proposition de valeur face à de nouveaux usages et besoins. Les acteurs qui s'adapteront le mieux auront à long terme les outils pour rester à la pointe d'un domaine pharmaceutique, plus que jamais vital pour une portion croissante de la population.

....>

Glossaire

Cloud computing : Infrastructure à la demande ou en nuage

Data security : Sécurité des données

EMA : European Medicine Agency. Agence européenne des médicaments

FDA : US Food and Drug Administration. Administration américaine des denrées alimentaires et des médicaments.

GDPR : General Data Protection Regulation. Règlement général de l'UE sur la protection des données

IT : Technologie de l'information

MDD : Directive 93/42/CEE sur les dispositifs médicaux

MDR : Réglementation européenne des Dispositifs Médicaux (UE) 2017/745

MVP : Minimum Viable Product. Produit minimal viable

UE : Union Européenne

UI/UX design : Interface et expérience utilisateur

Références

1. Medical Device Regulation. Council Regulation UE 2017/745 : <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32017R0745>
2. Medical Device Directive 93/42/CEE : <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:31993L0042&from=FR>
3. Medicinal Product Directive 2001/83/CE : <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32001L0083&from=FR>
4. Draft guideline on quality requirements for Drug-Device combination https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-quality-requirements-drug-device-combinations_en.pdf
5. Plusieurs guides existent voir <https://www.fda.gov/combinational-products/guidance-regulatory-information/combinational-products-guidance-documents>
6. Code of Federal Regulation, Title 21, Chapter I, Subchapter A, Part 4 https://ecfr.io/Title-21/cfr4_main
7. <https://aphadolie.com/2018/11/26/scandale-des-dispositifs-medicaux-les-lacunes-du-controle-des-protheses-medicales-revelees-par-une-enquete-internationale-videos/>
8. Neulasta Notice : https://www.pi.amgen.com/~media/amgen/repositorysites/pi-amgen-com/neulasta/neulasta_ifu_hcp_pt_english.pdf
9. Biabnext Clipsulin <https://www.diabnext.com/fr/clipsulin-c3/>
10. <https://anteris-medical.com/tachyscp.html>



SCIENCES DE LA VIE

LIFE INSPIRED, QUALITY DRIVEN

ANALYSES MICROBIOLOGIQUES

D'une surface totale de 2 100 m², 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

🌐 www.sgs.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

L'investigation clinique des dispositifs médicaux combinés dans le cadre du nouveau règlement (UE) 2017/745 (RDM).

By Michel HUC - ASPE Conseil

michel.huc@aspe-conseil.eu



1. Le marquage CE

Qu'est-ce qu'un dispositif médical combiné ?

Un dispositif médical combiné est défini par la réglementation Européenne comme étant **un dispositif incorporant comme partie intégrante une substance qui, utilisée séparément, peut être considérée comme un médicament**⁽¹⁾, y compris un médicament dérivé du sang ou du plasma humain tel que défini à l'article 1^{er}, point 10, de la directive 2001/83/CE, et dont l'action est accessoire à celle du dispositif. Dans ce cas, le fabricant doit démontrer que l'action principale est celle du dispositif (avec un mode d'action de type "mécanique"), la substance médicamenteuse n'ayant qu'un rôle accessoire (action de type pharmacologique, immunologique ou métabolique).

Quelques exemples de dispositifs médicaux combinés :

- Stent coronarien comportant un revêtement contenant de l'héparine : l'action principale est celle du stent qui grâce à son action mécanique ("ressort") dilate les artères coronaires permettant de rétablir la circulation sanguine. L'héparine (substance médicamenteuse) a une action secondaire ou accessoire, visant à diminuer le risque de thrombus lors de la pose du stent ;
- Substitut osseux (hydroxyapatite) contenant un antibiotique (gentamicine) : l'action principale est celle du substitut osseux qui sert à combler les manques osseux lors d'une intervention d'orthopédie. La gentamicine (substance médicamenteuse) a une action accessoire dont le but est de diminuer le risque d'infection osseuse lors d'une intervention qui peut favoriser ce type de risque (sur une fracture ouverte par exemple).

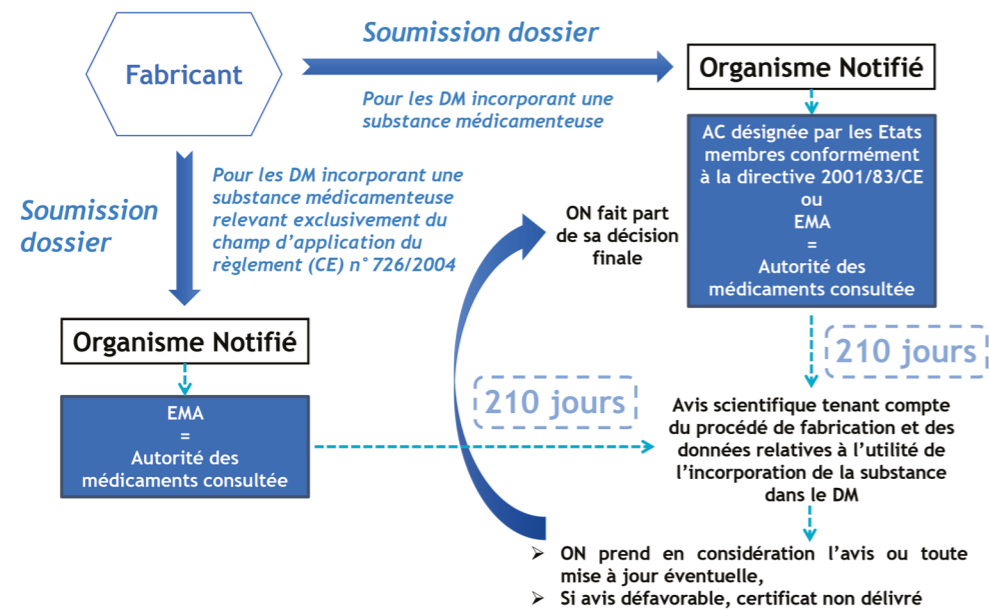


Figure 1 : Résumé des étapes d'une procédure d'évaluation de conformité pour un DM combiné.

Les dispositifs médicaux (DM) sont classés selon leur niveau de risques pour le patient et l'utilisateur, dans une des quatre classes suivantes : I (DM les moins à risques), IIa, IIb et III (DM les plus à risques).

Les DM combinés sont de classe III en vertu de la règle 14 de l'annexe VIII du règlement (UE) 2017/745 : "Tous les dispositifs incorporant comme partie intégrante une substance qui, utilisée séparément, peut être considérée comme un médicament au sens de l'article 1^{er}, point 2, de la directive 2001/83/CE, y compris un médicament dérivé du sang ou du plasma humain tel que défini à l'article 1^{er}, point 10, de ladite directive, et dont l'action est accessoire à celle des dispositifs, relèvent de la classe III"

Le marquage CE des dispositifs médicaux combinés

Comme pour tous les dispositifs médicaux, un dispositif médical combiné doit obtenir un marquage CE afin de pouvoir être commercialisé en Europe, et dans les pays tiers reconnaissant le marquage CE (Suisse, Turquie, Norvège, ...). Le marquage CE permet d'attester des performances et de la conformité aux exigences générales en matière de sécurité et de performance (EGSP - Annexe I du RDM) du dispositif, en ce qui concerne la sécurité et la santé des patients ou des tiers utilisateurs. La démonstration de cette conformité est de la responsabilité du fabricant. De plus, comme un dispositif médical combiné est un dispositif de classe III, une évaluation par un organisme tiers, appelé organisme notifié (ON), désigné par l'autorité compétente du pays dans lequel l'ON est basé, est nécessaire avant de pouvoir apposer le marquage CE.

La demande initiale de marquage CE

Dans le cadre de la procédure d'évaluation de la conformité, lors d'une demande initiale de marquage CE pour un dispositif médical combiné de classe III, le fabricant doit soumettre le dossier technique (DT) du dispositif à un organisme notifié. Ce dossier technique présente la particularité, par rapport au DT d'un DM "non combiné", de comporter une partie spécifique à la substance médicamenteuse qui est divisée en cinq parties :

- Les informations administratives ;
- Les résumés du dossier comportant l'analyse de risque, la justification de la présence de la substance médicamenteuse, la description des modes d'action des composants du dispositif médical en distinguant ceux liés au dispositif, à la substance

médicamenteuse et à la combinaison des deux ; les rapports d'experts (qualité, non-clinique et clinique) ;

- La partie qualité concernant la substance médicamenteuse seule et la substance médicamenteuse incorporée dans le dispositif ;
- La partie préclinique ;
- La partie clinique.

Le fabricant doit justifier l'utilité de l'ajout de la substance médicamenteuse dans le dispositif médical. L'organisme notifié vérifie ensuite cette utilité.

Après avoir vérifié l'utilité de la substance en tant que partie du dispositif, et en tenant compte de la destination du dispositif, l'organisme notifié demande à l'une des autorités compétentes nationales désignées par les États membres ou à l'EMA (European Medicines Agency) un avis scientifique sur la qualité et la sécurité de la substance médicamenteuse, y compris sur le bénéfice et/ou le risque liés à l'incorporation de cette substance dans le dispositif médical. Les autorités compétentes ou l'EMA sont dénommées "autorité des médicaments consultée".

Pour les dispositifs médicaux incorporant une substance médicamenteuse susceptible d'être considérée comme un composant de médicament relevant d'une procédure d'autorisation de mise sur le marché centralisée ou un médicament dérivé du sang ou du plasma humain, l'EMA sera l'autorité des médicaments consultée.

Pour les dispositifs médicaux incorporant une substance médicamenteuse autre, l'autorité des médicaments consultée pourra être soit une autorité compétente nationale, soit l'EMA. L'autorité des médicaments consultée dispose ensuite de 210 jours, à compter de la réception de l'ensemble de la documentation nécessaire, pour évaluer le dossier et rendre un avis scientifique en tenant compte du procédé de fabrication et des données relatives à l'utilité de l'incorporation de la substance dans le dispositif médical telle qu'elle a été déterminée par l'organisme notifié. L'organisme notifié inclut dans sa documentation, relative au dispositif médical combiné, l'avis scientifique de l'autorité des médicaments consultée, ainsi que toute mise à jour éventuelle de cet avis. Lorsque l'organisme notifié rend sa décision, il prend en considération les points exprimés dans l'avis scientifique. Si l'avis scientifique est défavorable, l'organisme notifié

ne délivrera pas le certificat CE. Sa décision finale sera transmise à l'autorité des médicaments consultée.

Gestion des modifications post marquage CE, touchant la substance active

a) A l'initiative du fabricant du DM combiné

Après obtention du marquage CE, si le fabricant décide d'apporter des modifications affectant la substance médicamenteuse incorporée dans un dispositif médical, comme, par exemple, son procédé de fabrication, il doit en informer l'organisme notifié. Ce dernier demande l'avis de l'autorité des médicaments consultée, qui rend son avis dans les 60 jours, afin d'obtenir la confirmation que la qualité et la sécurité de la substance restent inchangées. L'autorité des médicaments consultée évalue si les modifications ont des incidences négatives sur le risque et/ou le bénéfice précédemment établis concernant l'incorporation de la substance dans le dispositif. Si l'avis scientifique est défavorable, l'organisme notifié ne délivre pas le document complémentaire au certificat d'évaluation de la documentation technique.

b) A l'initiative de l'autorité compétente

Si l'autorité des médicaments consultée obtient des informations sur la substance médicamenteuse accessoire susceptibles d'avoir une incidence sur le risque et/ou le bénéfice précédemment établis, elle donne un avis à l'organisme notifié sur le fait de savoir si les informations ont une incidence sur le risque et/ou le bénéfice précédemment établis concernant l'incorporation de la substance dans le dispositif. L'organisme notifié prend en compte cet avis et reconsidère son évaluation de la conformité.

2. L'investigation clinique d'un dispositif médical combiné

Contexte réglementaire

Dans le cadre d'une procédure initiale de marquage CE, l'investigation clinique (essai clinique) sera obligatoire pour tous les dispositifs de classe III, sauf dans les cas suivants :

- Si le dispositif a été conçu en modifiant un dispositif déjà commercialisé par le même fabricant et que le fabricant a démontré que le dispositif modifié est équivalent au dispositif déjà commercialisé et que l'évaluation clinique du dispositif commercialisé suffit à démontrer la conformité du dispositif modifié avec les Exigences Générales en matière de Sécurité et de Performances (EGSP) ;
- Le fabricant d'un dispositif pour lequel il a été démontré qu'il est équivalent à un dispositif déjà commercialisé et non fabriqué par lui, n'est pas dans l'obligation de conduire d'investigation clinique, pour autant que les conditions suivantes soient remplies : les deux fabricants ont conclu un contrat qui accorde explicitement au fabricant du second DM un accès total et permanent à la documentation technique, et l'évaluation clinique d'origine a été effectuée conformément aux exigences du RDM.

Pour les DM déjà marqués CE, selon la directive 93/42/CEE, l'obligation de conduire des investigations cliniques ne s'applique pas aux

dispositifs de classe III et aux dispositifs implantables pour lesquels l'évaluation clinique :

- est fondée sur des données cliniques suffisantes, et
- est conforme à la spécification commune par produit qui est applicable pour l'évaluation clinique de ce type de dispositif, lorsqu'il en existe une.

Compte tenu des exigences décrites plus haut, l'investigation clinique est obligatoire dans la majeure partie des cas, dans le cadre d'une demande de marquage CE, pour un dispositif médical combiné (classe III).

Pour tous les dispositifs de classe III, le fabricant peut, avant d'effectuer son évaluation clinique et/ou son investigation clinique consulter un groupe d'experts dans le but d'examiner la stratégie de développement clinique prévue par le fabricant et les propositions d'investigation clinique (2). Afin de sécuriser la stratégie de développement clinique, il semble pertinent de recueillir cet avis, préalablement au lancement de l'investigation clinique.

Afin d'établir la conformité aux EGSP du RDM d'un dispositif médical combiné de classe III, le fabricant doit réaliser des investigations cliniques tout en respectant les principes éthiques des États membres. L'investigation clinique permet d'établir et de vérifier que, dans des conditions normales d'utilisation, le dispositif atteint les performances prévues telles qu'elles sont spécifiées par son fabricant. Elle permet également d'établir et de vérifier, à la fois les bénéfices et les risques d'un dispositif et la sécurité clinique de ce même dispositif. L'investigation clinique permet aussi de détecter les éventuels effets secondaires indésirables du dispositif dans des conditions normales d'utilisation et d'évaluer si ces derniers constituent un risque acceptable comparé aux bénéfices attendus.

L'investigation clinique

Les documents à fournir pour l'obtention d'une autorisation d'investigation clinique⁽³⁾

I. Formulaire de demande d'autorisation

Ce formulaire contient notamment le nom, l'adresse et les coordonnées du promoteur ; et, s'ils sont différents, ceux du fabricant du dispositif médical faisant l'objet de l'investigation clinique. Il contient également l'intitulé de l'investigation clinique ainsi qu'un résumé du protocole d'investigation, le statut de la demande d'investigation clinique (dans notre cas première demande), les détails et/ou les références du plan d'investigation clinique, une description succincte du dispositif ainsi que sa classification.

Le promoteur doit mentionner les États membres et les pays tiers dans lesquels l'investigation clinique doit être menée, dans le cadre d'une étude multicentrique ou multinationale.

Le promoteur fournira une description succincte du dispositif faisant l'objet de l'investigation clinique, sa classification et d'autres informations nécessaires aux fins de l'identification et du type de dispositif.

Si l'organisme notifié est déjà impliqué au stade de la demande d'investigation clinique, le promoteur doit fournir des informations permettant de l'identifier.

II. Brochure pour l'investigateur

La brochure pour l'investigateur contient les données non cliniques et cliniques concernant le dispositif médical qui sont utiles à l'investigation clinique et disponibles au moment de la demande d'autorisation.

Elle doit être clairement identifiée et doit contenir notamment :

- Les données d'identification et la description du dispositif, avec des informations sur sa destination, sa classification, sa conception et sa fabrication ;
- Les instructions du fabricant concernant l'installation, la maintenance, le maintien des normes d'hygiène et l'utilisation (condition de stockage et de manipulation) ainsi que les données disponibles devant figurer sur l'étiquette et la notice ;
- Une évaluation préclinique fondée sur les données des essais précliniques (notamment la biocompatibilité, les essais de performance, la validation de la stérilisation, les données de stabilité ...) et les données expérimentales pertinentes ;
- Les données cliniques existantes, provenant notamment de la littérature scientifique pertinente relative aux performances, aux bénéfices cliniques pour les patients, aux caractéristiques de conception et à la destination du dispositif ; ainsi que toutes les autres données pertinentes ;
- Un résumé de l'analyse bénéfice/risque et de la gestion des risques, et notamment des informations sur les risques connus ou prévisibles, les effets indésirables, les contre-indications et les mises en garde ;
- Pour les dispositifs médicaux combinés, incorporant une substance médicamenteuse, des informations détaillées sur la substance médicamenteuse, ainsi que sur le respect des EGSP et sur la gestion des risques particuliers posés par la substance, et également des éléments de preuve concernant la valeur ajoutée que présente l'incorporation de cette substance en termes de bénéfice et/ou de sécurité du dispositif ;
- Une liste détaillant les EGSP, y compris les normes et les spécifications communes appliquées, ainsi qu'une description des solutions retenues pour satisfaire aux EGSP lorsque les normes ou les spécifications communes n'ont pas été respectées ;
- Une description détaillée des procédures cliniques et des essais diagnostiques utilisés au cours de l'investigation clinique,

et notamment, des informations de tout écart par rapport à la pratique clinique courante.

III. Le protocole d'investigation clinique

Le protocole d'investigation clinique présente la justification, les objectifs, la conception, les méthodologies, le contrôle, et les modalités de conduite de l'investigation clinique, ainsi que la documentation de ses résultats et la méthode d'analyse la concernant.

Dans ce document, le promoteur doit renseigner le numéro d'investigation unique, les données d'identification du promoteur et de l'investigateur principal sur chaque site d'investigation. Il

décrit les modalités de financement de l'investigation clinique, ainsi que le scénario général de l'investigation clinique.

Dans ce protocole, sont renseignées les données d'identification et la description du dispositif, notamment sa destination, son fabricant, sa traçabilité, la population cible, les matériaux entrant en contact avec le corps humain, l'examen de la documentation générale, l'état de l'art concernant les soins cliniques dans le domaine d'application concerné et les bénéfices escomptés du nouveau dispositif.

Le promoteur doit renseigner les objectifs et les hypothèses de l'investigation clinique, la conception de l'investigation clinique et les informations

générales, comme le type d'investigation et les raisons justifiant ce choix, les critères de son évaluation et ses variables. Il doit également renseigner les informations sur les participants, les critères de sélection, la taille de la population visée par l'investigation et sa représentativité par rapport à la population cible.

Le protocole d'investigation contient aussi une présentation des différents tests permettant l'analyse statistique.

Le protocole expose un plan de surveillance et un plan de gestion des données, une politique en matière de suivi et de gestion de tout écart par rapport au protocole d'investigation clinique sur le site d'investigation et une interdiction claire du recours à toute dérogation. Le protocole contient également la déclaration de conformité avec les principes éthiques reconnus applicables à la recherche médicale impliquant les êtres humains et avec les principes des bonnes pratiques en matière d'investigations cliniques des dispositifs, ainsi qu'avec les exigences de la réglementation applicables. Le consentement éclairé du patient doit être présenté.

Le promoteur doit décrire les critères et les procédures de suivi des participants après la fin, l'interruption temporaire ou l'arrêt anticipé

de l'investigation clinique, de suivi des participants qui ont retiré leur consentement, ainsi que les procédures concernant les participants qui échappent au suivi. Doivent être également décrites les modalités de prise en charge des participants une fois leur participation à l'investigation clinique terminée, lorsque des soins supplémentaires sont nécessaires du fait de leur participation à l'investigation clinique, dans le cas où ces soins diffèrent des soins attendus par rapport à l'affection concernée.

D'autres informations doivent figurer dans le protocole d'investigation clinique comme la déclaration signée par la personne physique ou morale responsable de la fabrication du dispositif, les documents à utiliser aux fins de l'obtention d'un consentement éclairé, y compris la fiche d'information du patient et le document relatif au consentement éclairé.

IV. Les délais d'instruction des demandes d'autorisation

Le promoteur de l'investigation clinique introduit, auprès de chaque État membre concerné par l'investigation, une demande accompagnée de tous les documents précédemment cités. L'État membre concerné dispose de dix jours pour évaluer la recevabilité et la demande introduite. S'il estime que l'investigation clinique n'est pas en accord avec le RDM ou si le dossier est incomplet, il en informe le promoteur. Le promoteur a alors dix jours pour formuler des observations ou compléter sa demande. L'État membre concerné peut prolonger ce délai d'une vingtaine de jours au maximum.

Si le promoteur ne formule pas d'observations ni ne complète la demande dans le délai, la demande est annulée.

Si le promoteur estime que sa demande relève du RDM et/ou qu'elle est complète mais que l'État membre concerné n'est pas du même avis, la demande est rejetée. L'État membre concerné prévoit alors une procédure de recours pour un tel refus.

Dans délai de cinq jours suivant la réception des observations ou des informations complémentaires demandées, l'État membre concerné indique au promoteur si l'investigation clinique est réputée relever du RDM et si la demande est complète. La date à laquelle le promoteur est informé correspond à la date de validation de la demande. Si le promoteur n'est pas informé, la date de validation correspond au dernier jour du délai fixé par l'État membre concerné.

Le promoteur peut débiter l'investigation clinique dès que l'État membre concerné a notifié son autorisation au promoteur et pour autant que le comité d'éthique dans l'État membre concerné n'ait

pas émis d'avis défavorable concernant l'investigation clinique. L'État membre concerné notifie l'autorisation au promoteur dans un délai de quarante-cinq jours suivant la date de validation ⁽⁴⁾.

Il faut noter que le RDM prévoit également la possibilité d'avoir recours à une procédure d'évaluation coordonnée pour obtenir l'autorisation de réaliser les investigations cliniques ⁽⁵⁾.

V. Le rapport d'investigation clinique

A la fin de l'investigation clinique, le promoteur doit fournir un rapport contenant les résultats de cette investigation clinique. Le rapport d'investigation clinique constitue le document le plus important dans l'évaluation de la sécurité et des performances cliniques du dispositif médical, telles que revendiquées par le fabricant.

Conclusion

L'application du RDM, en mai 2020, va durcir les règles de l'évaluation clinique des dispositifs médicaux, et plus particulièrement ceux des classes IIb implantables et III (dont les DM combinés).

En effet, fonder une évaluation clinique sur un examen critique des publications relatives à la sécurité et aux performances d'un dispositif équivalent au dispositif objet de l'évaluation clinique (à condition que l'équivalence avec le dispositif évalué soit démontrée), pour un dispositif médical combiné de classe III, ne sera plus possible, sauf dans de très rares cas.

La réalisation d'une investigation clinique sera donc obligatoire pour pouvoir obtenir le marquage CE, et commercialiser le DM combiné.

Glossaire

AC : Autorité Compétente

CE : Conformité Européenne

CEE : Communauté Economique Européenne

DM : Dispositif Médical

DT : Dossier Technique

EGSP : Exigences Générales en matière de Sécurité et de Performance

EMA : European Medicines Agency

ON : Organisme Notifié

RDM : Règlement Dispositifs Médicaux [(UE) 2017/745]

UE : Union Européenne

Références

1. Au sens de l'article 1er, point 2, de la directive 2001/83/CE
2. Chapitre VI article 61 du Règlement (UE) 2017/745
3. Annexe XV chapitre II du Règlement (UE) 2017/745
4. Chapitre VI article 70 du Règlement (UE) 2017/745
5. Chapitre VI article 78 du Règlement (UE) 2017/745

Apport de la caractérisation physico-chimique des matériaux constitutifs des dispositifs médicaux pour une rationalisation de leur évaluation biologique.

Par Katia MANERLAX, Lionel TORTOLANO & Najet YAGOUBI - Univ.Paris Saclay, UFR de Pharmacie, Lab. Matériaux & Santé EA 401.



La sécurité biologique des dispositifs médicaux est une exigence réglementaire. Elle est intégrée dans le plan de gestion des risques global, impliquant notamment l'évaluation du rapport risque biologique/ bénéfice clinique. Selon la nouvelle version de la norme ISO 10993 encadrant cette évaluation, la caractérisation physico-chimique du dispositif médical, en première intention, s'y avère cruciale.

La protection des patients au regard des risques biologiques potentiels, inhérents à l'utilisation d'un dispositif médical (DM) est une exigence réglementaire inscrite dans les directives européennes ou dans le règlement européen aujourd'hui (MDR 2017/745). Elle est, notamment appréhendée, en première intention, par l'évaluation de sa biocompatibilité. Cet aspect a toujours été l'un des sujets majeurs du développement des DM et fait partie d'une démarche globale de la sécurité biologique qui, elle-même est intégrée au plan de gestion de risque, qui est un processus continu devant être mené par les fabricants de DM, au cours duquel ils doivent identifier, estimer et évaluer les risques biologiques, mais également évaluer le rapport risque biologique global au regard du bénéfice clinique.

Lors de l'évaluation biologique, l'intégralité du cycle de vie du DM, depuis la phase de conception, jusqu'à l'emballage final est passée en revue car, l'origine des risques biologiques provient de la présence des composés de basse masse molaire présents dans les matériaux à tous les niveaux du DM. La composition de ces entités est complexe, en raison de leurs origines multiples. Ils peuvent provenir des procédés de synthèse qui impliquent des résidus, mais également processus de transformation qui nécessitent l'ajout d'adjuvants, mais aussi, des conditionnements, des méthodes de stérilisation, des conditions de stockage et de transport qui génèrent des composés néoformés qui constituent de nouvelles entités pouvant en outre, interagir entre elles et avec les composés originellement présents ou ajoutés au matériaux et au DM. Ainsi la multiplicité des sources potentielles de ces contaminants, rend difficile la caractérisation et la quantification de ces extractibles qui peuvent potentiellement être relargués par le DM dans les milieux biologiques et/ou les formulations médicamenteuses et dont la présence ne peut être appréhendé que par des investigations analytiques appropriées fondées sur la maîtrise des outils et la robustesse des méthodes ainsi que la connaissance de l'état de l'art sur le comportement des matériaux sous l'effet

de ces processus de modification et de vieillissement. L'évaluation du risque biologique doit donc porter sur le DM produit fini, ayant subi toute les étapes de sa fabrication à son conditionnement sans oublier, le cas échéant son stockage et l'impact du processus de distribution. Dans ce contexte, la collecte des informations relatives aux caractéristiques chimiques physiques et mécaniques, représente l'étape initiale et apparaît comme cruciale dans le processus de caractérisation physico-chimique du matériau qui lui-même, est un prérequis fondamental pour l'évaluation biologique et pour celle des risques biologiques, qui sans ces apports préalables, elles perdront de leur efficacité et de leur efficacité.

D'une manière générale, deux catégories de risques devront être appréhendés, il y a les risques généraux correspondant à ceux liés aux procédés de fabrication, aux matériaux de composition des DM et des conditionnements, et par conséquent ceux liés aux substances extractibles, mais également ceux liés aux interactions DM/DM; DM/Accessoires et DM/Médicaments sans oublier ceux liés aux substances issues la non stabilité et au vieillissement, et les risques spécifiques liés aux substances CMR, perturbateur endocriniens, phtalates, nanomatériaux, substances d'origines animales (non viable) et relevant de la sécurité virale. Ainsi, l'évaluation des risques biologiques doit être menée à chaque étape de la fabrication jusqu'à la distribution et le stockage afin de déterminer l'acceptabilité ou non du risque résiduel.

1. Référentiels réglementaires et normatifs

Les autorités compétentes attendent des fabricants et des opérateurs économiques associés de garantir, notamment la sécurité d'utilisation des DM mis à disposition des utilisateurs. C'est en partie l'objectif principal des normes de la série ISO 10993. Celles-ci offrent un ensemble d'outils à la fois stratégiques, techniques et scientifiques permettant au fabricant de s'assurer de l'absence de tout risque biologique pour le patient et/ou l'utilisateur d'un DM.

Cette série de normes représente une vingtaine de normes que nous avons rassemblées par groupe selon leur spécificité. Le tableau suivant regroupe l'ensemble de ces textes au regard de leur champ d'application.

Le document cadre (ISO 10993-1) permet de comprendre les mécanismes de base de la réponse tissulaire, il tend, en outre, vers la réduction, autant que possible, du nombre des expositions animales et privilégie, lorsque celui-ci est pertinent, le modèle in vitro, associé à une évaluation physico-chimique approfondie et justifiée.

Dans ce document, outre la présentation des aspects généraux de l'évaluation, une attention particulière est portée à l'évaluation de toutes les données existantes, à l'identification des manques sur les données disponibles et à l'identification des données supplémentaires nécessaires se rapportant aux matériaux constitutifs des DM mais également ceux utilisés dans leurs

ISO 10993-1 : Document cadre => Evaluation et essais

ISO 10993-2 : Exigences concernant la protection des animaux

Caractérisation Physico-chimique	Tests Biologiques
ISO 10993-18 : Caractérisation chimique des matériaux	ISO 10993-3 : Essais concernant la génotoxicité, la cancérogénicité et la toxicité sur la reproduction
ISO 10993-19 : Caractérisation physicochimique, morphologique et topographique des matériaux [Spécification technique]	ISO 10993-4 : Choix des essais concernant les interactions avec le sang
ISO 10993-12 : Préparation des échantillons et matériaux de référence	ISO 10993-5 : Essais concernant la toxicité in vitro
ISO 10993-9 : Cadre pour l'identification et la quantification des produits potentiel de dégradation	ISO 10993-6 : Essais concernant les effets locaux après implantation
ISO 10993-7 : Résidus de stérilisation à l'oxyde d'éthylène	ISO 10993-10 : Essais d'irritation et d'hypersensibilité retardée
ISO 10993-13 : Identification et quantification de produits de dégradation des polymères	ISO 10993-11 : Essais de toxicité systémique
ISO 10993-14 : Identification et quantification des produits de dégradation des céramiques	ISO 10993-16 : Conception des études toxico-cinétiques des produits de dégradation et des substances relargables
ISO 10993-15 : Identification et quantification des produits de dégradation issus des métaux et alliages	ISO 10993-20 : Principes des méthodes relatives aux essais d'immuno-toxicologie des DM [Spécification technique]
ISO 10993-8 : Sélection et qualification des matériaux de référence utilisés pour les essais biologiques	
ISO 10993-17 : Etablissement des limites admissibles des substances relargables	
ISO 10993-22 : Lignes directrices sur les nanomatériaux	

Tableau 1 : Liste des normes de la série ISO 10993

processus de fabrication. De ce fait, les données fournisseurs sont fondamentales pour l'évaluation biologique. La demande formulée par les fabricants de DM auprès de leurs fournisseurs, doit être explicite et en accord avec les exigences de la norme. Cela nécessite, toutefois, un travail de fond sur le texte en question.

Bien qu'elle ait été révisée, la version 2018 [ISO 10993-1 (2018)] ne modifie pas fondamentalement le processus d'évaluation biologique, mais clarifie certains points et renforce tout particulièrement la nécessité de réaliser une caractérisation physico-chimique qui est positionnée comme incontournable pour l'évaluation du risque biologique. Ce document apporte en outre, des définitions supplémentaires, comme celles relatives au contact direct, au contact indirect et au contact transitoire. Il est précisé que ce dernier est qualifié comme tel s'il est inférieur à une minute, tenant compte du temps cumulé. Ce type de DM ne nécessite pas la réalisation des tests de biocompatibilité. Néanmoins, les enduits, les lubrifiants ou tous autres adjuvants utilisés dans leur processus de fabrication, peuvent rester en contact avec les tissus même après utilisation du DM. Ainsi, dans ce contexte, ces produits impliquent une attention particulière quant à leur devenir dans l'organisme et peuvent, de ce fait, nécessiter une évaluation de leur biocompatibilité.

2. Démarche scientifique

Au regard de l'ensemble de ces éléments et de ces considérations, permettant d'aborder l'évaluation biologique, il en ressort que ce processus est basé sur une analyse de risques du DM produit fini, tenant compte des risques relatifs aux matériaux constitutifs des DM et des conditionnements primaires, associés à leurs processus de fabrication. L'analyse est donc fondée sur les données collectées se rapportant aux propriétés chimiques, physiques et mécaniques des matériaux constitutifs du DM (produit fini). En effet, les matériaux entrant dans la fabrication des DM doivent répondre au concept de biomatériau. Cela implique sa conformité à des spécifications, sa biocompatibilité et sa stabilité dans les conditions de stockage et d'usage. En outre, les informations collectées concernant les fiches techniques... sont des prérequis fondamentaux pour mener la caractérisation physico-chimique et par conséquent pour prédire la réponse biologique des matériaux entrant dans la composition des DM. Ainsi le document cadre traitant de la caractérisation des matériaux constitutifs des DM, de leurs emballages et de leurs substances extractibles et relargables, est la norme ISO 10993-18. Elle est destinée aux fabricants de DM mais également aux fournisseurs de matériaux et de conditionnements. Les exigences spécifiées dans ce document visent à collecter des données relatives à l'identification des matériaux constitutifs du DM, à la détermination qualitative et quantitative des substances chimiques présentes dans ces matériaux et celles utilisées dans les processus de fabrication du DM mais aussi à celles correspondantes à leur potentiel de diffusion à travers les matrices de matériaux et celui de leur relargage dans les conditions d'usage du DM.

Ce document définit, de ce fait un cadre pour l'identification des caractéristiques chimiques liées à la composition du DM. Les données collectées associées à la documentation fournisseur comme les fiches sécurité, mais également, les certificats de conformité à une monographie, notamment de la pharmacopée européenne qui est centrée autour des propriétés physico-chimiques des matériaux et leur composition, constitue le meilleur moyen de documenter la composition d'un matériau. Ces propos sont clairement énoncés dans

Temps de contact	Conditions recommandées	Conditions alternatives
Contact limité < 24 heures	Conditions simulant l'usage (à justifier)	Conditions exagérées
Contact prolongé entre 1-30 jours	Conditions exhaustives	Conditions exagérées
Contact permanent > 30 jours	Conditions exhaustives	Conditions exagérées

Tableau 2 : Recommandation de la norme ISO 10993-18 relatives aux conditions d'extraction recommandées

le paragraphe B.4 de l'ISO 10993-18 (2020) ou il est mentionné que si ladite norme spécifie un matériau ou une catégorie de matériaux et si elle établit des limites exhaustives, spécifiques, générales ou absolues, pour des substances chimiques présentes dans les matériaux, alors l'indication de la référence de cette norme peut suffire pour la caractérisation du matériau. Ainsi, les monographies de la pharmacopée européenne, relatives aux matériaux répondent parfaitement à ce cas de figure et qui plus est, elles font partie des normes harmonisées. Par ailleurs, il est également dit dans ce paragraphe, que les données de sécurité générées après l'utilisation d'un matériau dans un environnement clinique, peuvent également être considérées dans ce processus de caractérisation physico-chimique. L'ensemble des données collectées constituent les données d'entrées du processus d'évaluation et de maîtrise des risques biologiques des DM au cours duquel la norme prévoit de considérer toutes les substances chimiques contenues dans un DM.

De ce fait, il est important, nous semble-t-il, de bien comprendre ce qu'est un matériau et plus particulièrement un matériau plastique qui est, dans ce contexte médical, qualifié comme biomatériau et le plus complexe des biomatériaux en termes de caractérisation. En effet, il est formulé à partir d'un ou plusieurs polymères contenant des résidus de synthèse, auxquels sont ajoutés des adjuvants pour conférer au matériau des propriétés technologiques particulières ou pour le protéger de la dégradation. En outre, pour certains usages, les DM nécessitent d'être stérilisés. L'ensemble de ces processus (synthèse, formulation, fabrication, stérilisation) conduisent à la genèse de substance chimiques, non identifiées ou partiellement identifiées, présentes en quantités variables, susceptibles d'être cédés par les matériaux ou le DM à partir de la surface de contact. Ce mélange complexe est appelé extractible car il peut être extrait dans des conditions agressives, de température, d'agitation, de temps et de polarité de solvant d'extraction. Quant aux relargables, ils font partie de ces extractibles pouvant migrer dans les milieux de contact, soit directement dans le milieu biologique soit indirectement à partir des formulations médicamenteuses administrées, dans les conditions revendiquées par le fabricant, pour l'usage du DM.

Ce contexte complique fortement les analyses qualitatives et quantitatives de ces substances, d'autant plus que ces mélanges évoluent en fonction des conditions de traitement, du stockage et d'utilisation qui génèrent des composés qui en plus peuvent se recombinaient entre eux. Compte tenu de la complexité de ces mélanges d'extractibles et de relargables, la nécessité de déployer une stratégie scientifique justifiée s'avère cruciale. Elle doit associer la collecte de données (fournisseurs, état de l'art...) et une approche analytique appropriée justifiant le choix des techniques analytiques qui lui sont associées. Ces méthodes se déclinent en deux catégories celles destinées à extraire les substances de leur matrice polymère et celles nécessaires à leur détermination qualitative et quantitative.

....→

3. Méthodologie analytique

Les méthodes d'extraction sont destinées à produire un profil d'extractibles égal ou supérieur à celui que généreraient les conditions d'usage du DM, sans pour autant que la méthode ne crée de nouveau produits de dégradation. La norme ISO 10993-18 nouvelle version définit trois approches : l'**extraction simulée**, dans ce cas le milieu d'extraction mime celui de l'usage, l'**extraction exagérée**, qui a pour objectif de forcer considérablement la libération des extractibles et l'**extraction exhaustive** qui consiste en une répétition des étapes d'extraction. Il est préconisé dans la norme, de justifier le choix de la méthode d'extraction. En outre des recommandations y sont également apportées en fonction du temps de contact du DM avec l'organisme (Tableau 2).

Il est par ailleurs recommandé de démontrer la répétabilité et la reproductibilité de la méthode d'extraction, ce qui permettra de justifier le nombre d'extractions à réaliser.

Quant à la méthodologie analytique à déployer pour l'analyse des extractibles. Il est préconisé dans la norme que les méthodes qualitatives développées puissent permettre d'identifier ces composés et qu'elles soient quantitatives. Il est admis que pour les composés organiques volatils des méthodes par chromatographie gaz-liquide couplées avec un dispositif "head-space" pour les extraire du matériau sont les plus appropriées. Alors que pour les composés non volatils, une analyse par chromatographie liquide serait plus adaptée. Les extractibles atomiques de type métaux et non métaux sont, quant à eux spécifiquement déterminés qualitativement et quantitativement par des méthodes de spectroscopie atomique de type SAA et ICP-MS.

C'est ainsi que toutes les méthodes décrites dans la norme ne sont pas obligatoires, si au regard de la connaissance de l'état de l'art et de la documentation fournisseurs certains composés peuvent être exclus du profil des extractibles. Néanmoins, toute stratégie analytique déployée doit être justifiée. En outre chaque méthode utilisée doit être validée en termes de spécificité, de limite de détection et de quantification, de précision, d'exactitude, de linéarité et de stabilité, pour que les extractibles obtenus après criblage des solutions d'extraction, puissent être identifiés et dosés.

L'objectif final d'une telle stratégie analytique est de pouvoir considérer l'impact toxicologique de chaque composé identifié comme pouvant être potentiellement relargué dans des conditions d'usage. Cependant, cette identification n'est pas toujours aisée et par voie de conséquence, l'évaluation des risques toxicologiques comme le décrit la norme ISO 10993-17 ne peut être effectuée. Ainsi la notion de seuil d'évaluation analytique (AET) a été introduite dans la norme ISO 10993-18 nouvelle version. **Cette démarche consiste à établir un seuil de concentration analytique pour les extractibles et les relargables.** Ainsi, seront considérés comme potentiellement toxique et par conséquent entrant dans l'évaluation des risques toxicologiques, tous analytes détectés sur le profil des extractibles et dont la concentration est supérieure à l'AET, à *contrario*, les autres composés de concentration inférieure à l'AET ne seront pas considérés dans cette évaluation (figure 1). Toutefois, ce seuil (AET) n'est applicable qu'aux composés organiques.

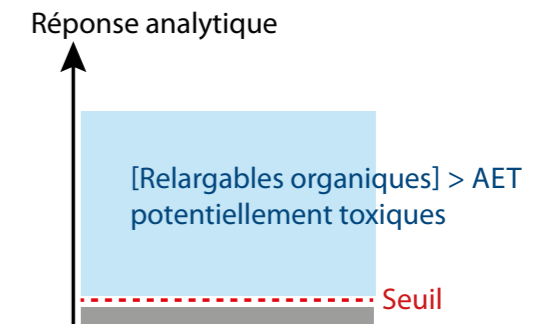


Figure 1 : Représentation graphique de l'AET au regard des relargables

La détermination de l'AET implique deux conditions relatives aux méthodes utilisées. Ainsi, l'AET doit être supérieur ou égal à la limite de détection de la méthode (LOD), cela indiquera sa capacité à détecter les relargables pertinents. Cette LOD peut être déterminée au moyen d'étalons internes dont les caractéristiques physico-chimiques se rapprocheraient au mieux des composés criblés. En outre si la méthode est appliquée à des fins de quantification l'AET doit également être supérieur ou égal à la limite de quantification (LOQ).

Ainsi, l'AET peut être calculé en incluant comme données d'entrée : la fréquence et la durée d'usage du DM, les conditions d'extraction aboutissant au profil d'extractibles et l'incertitude relative à la méthode analytique.

$$AET = \frac{DRT \times A/BC}{UF}$$

A = Nombre de DM soumis à l'extraction générant ainsi le profil d'extractible.

B = Volume de l'extrait (ml).

C = Exposition clinique au DM = le nombre de DM auquel l'utilisateur est exposé en 1 jour selon la pratique clinique revendiquée.

DBT = Dose Based Threshold = seuil basé sur la dose (µg/j) [Exemple le TTC]. Ce choix doit étayer l'évaluation des risques.

UF = Coefficient d'incertitude analytique découlant de la variabilité de l'exactitude.

Le degré d'incertitude dépend de la méthode de quantification appliquée. Ainsi :

- Si le dosage est réalisé au moyen d'un **étalon interne**, la réponse des extractibles est normalisée avec comme hypothèse que l'ensemble des analytes ont une réponse similaire au composé choisi, dans ce cas le degré d'incertitude UF est élevé.
- Si le dosage est réalisé au moyen d'un **étalon externe authentique**, dans ce cas l'estimation de la concentration des analytes est suffisamment exacte et de ce fait, le degré d'incertitude UF est faible.

Par ailleurs, entre ces deux estimations extrêmes, d'autres stratégies de dosage pourraient conduire à des estimations intermédiaires, comme par exemple, l'application des facteurs de réponse relatifs, extractible

....→

versus étalon interne.

Actuellement, aucune préconisation n'est faite pour une valeur spécifique de ce coefficient UF. Il est, toutefois recommandé d'appliquer une approche statistique pour établir et justifier le choix d'une valeur pour ce coefficient.

Ainsi, l'utilisation de ce seuil (AET) permet de justifier le choix d'une évaluation biologique ou non sur chaque extractible ou relargable déterminé dans un échantillon.

Conclusion

Les risques biologiques relatifs à l'utilisation clinique d'un DM sont dans bien des cas, dus à leurs propriétés de surface. En effet, certaines caractéristiques comme la chimie, la rugosité et/ou l'énergie de surface impactent fortement la biocompatibilité d'un DM et conduisent à des réactions locales.

Il n'en demeure pas moins, que des effets systémiques sont souvent cités dans les études précliniques et sont liés à la libération dans le système circulatoire, de composés (relargables) situés à l'interface DM-milieu biologique et/ou DM-formulation médicamenteuse.

La compréhension et l'anticipation de ces risques passent par une connaissance approfondie des matériaux utilisés dans la fabrication des DM. C'est ainsi qu'il est parfaitement admis que le succès d'une évaluation des risques biologiques d'un DM est directement lié à celui

de sa caractérisation physico-chimique, impliquant ces propriétés surfaciques, volumiques et sa composition. De ce fait, une telle démarche nécessite obligatoirement la collaboration de spécialistes de la physico-chimie des polymères, des chimistes analystes et des biologistes ayant tous un socle de compétences commun : la connaissance du DM. ■

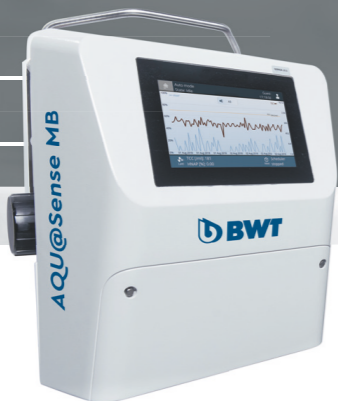
Références

1. Règlement (UE) 2017/745
2. Norme ISO 10993 -1 2018
3. Norme ISO 10993-18 2020
4. M. Bernard, E. Jubeli, M-D. Pungente, N. Yagoubi. Biocompatibility of polymer-based biomaterials and medical devices – Regulations, In Vitro Screening and Risk- Management. Biomaterials Science, Accepted 2018
5. M. Nouman M, E. Jubeli, J. Saunier, N. Yagoubi. Exudation of additives to the surface of medical devices: impact on biocompatibility in the case of polyurethane used in implantable catheters. J Biomed Mater Res A., Volume104 (12), 2016, p. 2954-2967
6. L. Tortolano, C. Serrano, E. Jubeli, J. Saunier, N. Yagoubi. Interaction of intraocular lenses with fibronectin and human lens epithelial cells: Effect of chemical composition and aging. J Biomed Mater Res A., volume 103(12), 2015, p.3843-51



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.

bwt-pharma.com

Piloter la performance des validations de nettoyage : un enjeu industriel fort.

Par Emilie SOLLIER - Sanofi Pasteur
emilie.sollier@sanofi.com

Pouvons-nous parler de performance dans les exercices de validation de nettoyage ? Comment la mesurer ? Ces exercices étant reconnus pouvant être "longs" comme indiqué dans l'annexe 15 des BPF et donc souvent coûteux dans leurs mises en application. La définition et les mesures de cette performance permettent l'amélioration du processus de validation de nettoyage ainsi que sa facilité d'application pour les industriels. Il est donc primordial de pouvoir la piloter.



1. Définition de la performance du processus de validation de nettoyage

Il est à noter que la performance de l'exercice de validation n'est pas à confondre avec la performance du procédé de nettoyage, même si celui-ci est la partie majoritaire de la réussite du processus.

La performance du processus de validation doit être à l'appréciation de l'industriel dans sa manière de la piloter.

Nous définirons ici, la performance comme le degré de réussite de l'exercice de validation dans les cibles, estimations et projections définies par l'industriel, toujours dans l'objectif de l'amélioration de ce processus et conformément aux attentes de productivité.

Ce qui nous amène directement aux moyens de mesure ou indicateurs de suivis à mettre en place.

2. Exemples d'indicateurs

Les indicateurs de performance sont liés aux objectifs à atteindre.

Dans un premiers temps, il est important de se référer aux exercices de validation passés. L'analyse qui en sera déduite, définira les leviers d'amélioration des exercices futurs ; les indicateurs de suivis seront donc appropriés aux leviers retenus.

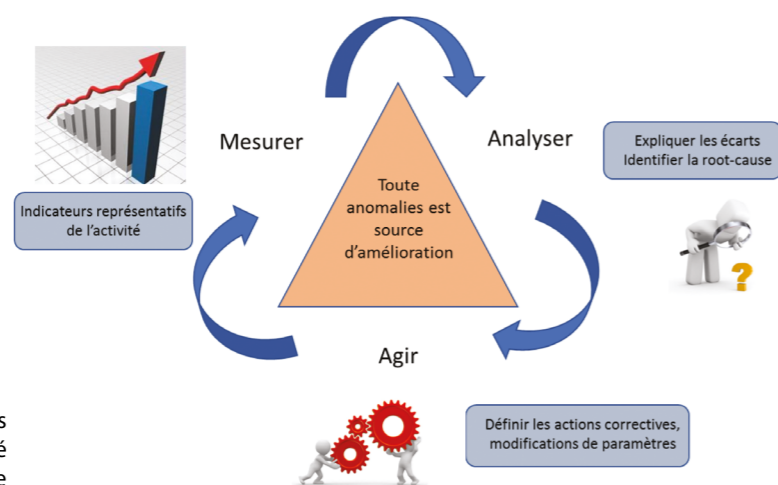


Figure 1 : Mode de pilotage de la performance

Les moyens de suivis sont divers et doivent représenter une réalité d'amélioration du processus de validation de nettoyage. Ils doivent être facilement atteignables. Des indicateurs non représentatifs ou avec un niveau trop élevé à atteindre auraient comme incidence une performance basse ou moyenne sans pour autant être révélatrice d'un réel impact sur l'industriel à court terme.

C'est pourquoi le type d'indicateur, mais aussi son niveau, doit être défini après une analyse fine des exercices réalisés. En se basant notamment sur la typologie des anomalies pouvant avoir un impact sur le processus de validation de nettoyage.

La diminution du pourcentage d'anomalies ou d'essais invalides évitant des « re » est un indicateur qualité qui permet d'augmenter la performance. D'autres indicateurs tels que la durée des exercices et le coût associé aux prélèvements en sont d'autres. Les coûts ressources (personnel) peuvent également apporter une bonne indication sur la complexité de la réalisation de l'exercice.

Chaque indicateur sera influencé par les actions mises en place sur les leviers à améliorer

Ici, nous parlerons de la robustesse du nettoyage, permettant d'éviter des anomalies de cycles de nettoyage et impactant directement l'indicateur anomalies.

3. Fiabilisation, robustesse du procédé de nettoyage

Fiabiliser les recettes de nettoyage et donner confiance dans la performance de nos procédés de nettoyage est un levier d'amélioration important pour la performance de l'exercice de validation.

L'acquisition d'un procédé de nettoyage ou une modification de celui-ci ne veut pas dire forcément bons résultats dès le premier cycle lancé. Il est à prévoir par l'industriel le risque de cycles non performants vis-à-vis des salissures ou résidus à éliminer. Le design du procédé de nettoyage est à définir en fonction des produits en contacts, matériels, procédé en amont de l'étape de nettoyage. Et ceci au plus tôt dans le design du procédé de nettoyage, en partenariat avec le fournisseur. Cette étape permettra un premier gain lors de la fiabilisation des cycles de nettoyage.

Lors de la définition du design du procédé de nettoyage, il convient

de définir des tolérances représentatives des technologies choisies et suffisamment robustes pour ne pas être dans la limite de performance du procédé de nettoyage.

Il revient ainsi à l'industriel de pouvoir réaliser des essais de fiabilisation de recettes de nettoyage avant son processus de validation de nettoyage.

Ces essais de fiabilisation peuvent être menés de différentes manières avec et sans produit, avant et/ou après qualification de l'équipement de nettoyage.

Le développement des cycles de nettoyage au plus tôt, permet de figer les paramètres contribuant à l'efficacité du procédé de nettoyage. Les paramètres critiques et les paramètres de pilotage du procédé de nettoyage sont ainsi définis avec leurs tolérances associées. Une cotation du risque pour chaque phase du cycle de nettoyage permet de classer ces deux types de paramètres de nettoyage. Il en découlera ainsi des essais de pilotage aux bornes de chaque paramètre influençant l'efficacité de nettoyage.

Les anomalies ou non conformités observées sur un paramètre de nettoyage lors des tests fonctionnels de qualification d'équipement, doivent être analysées et corrigées conformément à un processus qualité. Les corrections apportées sur les paramètres de nettoyage peuvent avoir un impact sur les cycles de nettoyage développés en amont des qualifications. Si c'est le cas, les modifications réalisées sur les paramètres de nettoyage doivent conduire à une nouvelle fiabilisation du cycle de nettoyage avec des essais supplémentaires pour confirmer l'efficacité de celui-ci.

Un autre axe qui peut être travaillé simultanément, autre que le cycle lui-même, est le positionnement du matériel dans les chariots ou paniers de lavage dans les machines à laver. En testant différentes charges en fonction du type de matériel, la pleine charge ou une partie de la charge peut être "worst-case" ou non.

Pour les essais de fiabilisation en produit, une matrice de nettoyabilité produit doit être conduite théoriquement afin de pouvoir déjà connaître les produits à tester les plus salissant en essais ou l'utilisation d'un souillage artificiel proche des caractéristiques produit. A la fin de l'étape de fiabilisation, il n'est pas impossible de revoir ces choix théoriques car en fonction de l'ensemble des étapes du procédé de nettoyage, d'autres produits non retenus en théorie peuvent apparaître à l'issue de ces essais.

Les conditions opératoires de ces essais en produit doivent prendre également en compte tout facteur défavorable pour le nettoyage telle qu'une décontamination thermique ou tout autre traitement additionnel.

Les conditions de stockage du matériel sale maximum seront également appliqués comme facteur défavorable. Le nombre d'essais à réaliser est fonction de la connaissance des produits, des matériels et des procédés de nettoyage.

Lors de cette étape d'optimisation des cycles, des tests « analytiques » sont aussi nécessaires. Des analyses plus rapides que celles exploitées dans le cadre de l'exercice de validation pourront être utilisées. Celles-ci donneront rapidement des résultats de conformités de cycles avec par exemple une absence de protéines via des écouvillons à détection rapide, des analyses en lignes ou déportées du COT (Carbone Organique Total), des retours pH ou conductivité du rinçage final conformes.

La valeur des critères d'acceptabilité sur les dosages analytiques peuvent être également un facteur à considérer comme défavorable pour la performance du cycle de nettoyage. Les cycles de nettoyage doivent être développés pour atteindre ces critères d'acceptabilité. Cela va donc impacter potentiellement les temps d'injections fluides, volumes de fluides, température des fluides, positionnement du matériel et d'autres critères du TACT. (Temps-Action-Chimie-Température)

La reproductibilité pourra aussi être conduite pendant cette fiabilisation, permettant ainsi d'éprouver le procédé de nettoyage une fois défini et donc d'en tester sa robustesse.

Cette étape fait partie intégrante du processus de validation du nettoyage, puisqu'elle prépare le procédé de nettoyage en sa validation mais aussi à son utilisation quotidienne et donc en son maintien de l'état validé.

Les modifications et les optimisations des recettes de nettoyage ainsi

que les paramètres critiques ou de pilotage doivent être encadrées par des documents avant la validation de nettoyage; cette phase peut être considérée comme préliminaire et pré-requis à un démarrage de validation.

4. Impact de la fiabilisation des recettes de nettoyage sur la performance

La fiabilisation des recettes de nettoyage doit donner confiance dans la performance du procédé avant le démarrage des validations de nettoyage, garantissant ainsi le bon déroulement de l'exercice de validation.

La performance va être mesurée sur l'absence ou la diminution du nombre d'anomalies de cycles de nettoyage ayant une répercussion immédiate sur la durée et le coût de l'exercice de validation.

Le nombre d'essais à reprogrammer peut ainsi être limité. Tout essai de validation de nettoyage supplémentaire porté par des lots de production peut avoir un impact majeur pour l'industriel. C'est pourquoi, une validation de nettoyage doit permettre de confirmer par un nombre d'essais définis préalablement, et pas seulement un seul essai, l'efficacité du cycle sans mettre à risque la productivité.

Les leviers d'amélioration des exercices peuvent aussi contribuer à la simplification du processus, en adaptant le niveau attendu du procédé de nettoyage en fonction des risques associés aux étapes du processus. Une rationalisation des prélèvements ou des worst-case déterminés, peut être réalisée grâce aux analyses et cotation des risques.

Il est important de définir une stratégie de validation de nettoyage adaptée aux risques industriels et aux étapes process dites critiques.

La fiabilisation des cycles permet de limiter, dans les performances des procédés de nettoyage testées, le risque associé à des essais de validation supplémentaires et donc de pouvoir anticiper les résultats de l'exercice de validation.

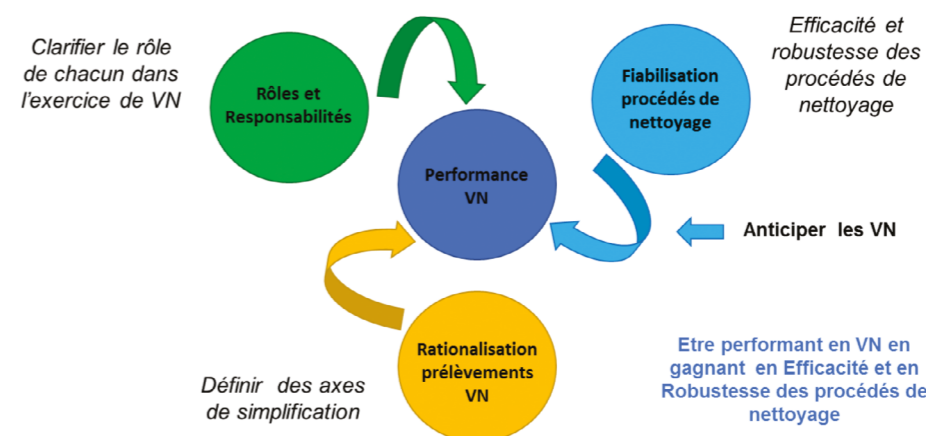


Figure 2 : Exemple de leviers influençant la performance VN

Conclusion

Une des clefs de réussite de la validation et donc de la performance de cet exercice réside dans la robustesse du procédé de nettoyage. Il est donc important de réaliser des phases de fiabilisation de cycles de nettoyage, garantissant ainsi un niveau de conformité des essais de validation.

Nous rappellerons que la définition ainsi que les niveaux à atteindre des indicateurs de pilotage de la performance doivent rester cohérents aux performances attendues.

D'autres facteurs de réussite permettent également de l'augmenter comme une excellente organisation et coordination des essais de validation en production.

La formation des personnes en charge des essais de validation et en charges des lancements des cycles de nettoyage reste un pré-requis rédhibitoire. Également à prendre en compte les rôles et les responsabilités de chacun et leurs compétences associées pour chaque étape du processus.

La difficulté de cet exercice de validation est de pouvoir concilier les exigences réglementaires de la validation de nettoyage et la productivité des industriels.

Une réponse peut être apportée au travers des essais de fiabilisation des procédés avec un pilotage adapté de la performance de l'exercice de validation.

Références

1. BPF annexe 15 Chapitre 10 validation de nettoyage § 10.3

Glossaire

- VN** : Validation de nettoyage
BPF : Bonne Pratique de Fabrication
COT : Carbone Organique Total

Validation des procédés de nettoyage : pourquoi et comment valider les méthodes analytiques et de prélèvements associées.

Par Eva BELLANGER & Laurent SIMON - Cophaclean
 eva.bellanger@cophaclean.fr / laurent.simon@cophaclean.fr

L'annexe 15 des BPF exige que l'ensemble des méthodes utilisées dans le cadre des qualifications et validations soient validées avec des limites de quantification appropriées (point 9.1.).

Le but de cet article est de proposer une méthodologie de validation de méthodes analytiques et de prélèvements physico-chimiques appliquée à la validation des procédés du nettoyage : l'objectif de chaque test sera expliqué ainsi que la méthodologie à mettre en œuvre pour le réaliser.



1. Prérequis à la validation des méthodes

Avant de réaliser les validations des méthodes, les éléments suivants doivent être connus :

- Le traceur
- Son critère d'acceptation
- La taille et la nature des surfaces à prélever
- Les méthodologies de prélèvements utilisées (écouvillonnage, rinçage, nature des solvants de prélèvement et dilution, schémas...)

Le traceur sera défini au préalable en fonction de la stratégie appliquée dans le projet de validation du nettoyage. Le type de méthode analytique utilisée (spécifique ou non spécifique), sera choisi en fonction des caractéristiques chimiques du traceur, des seuils de quantification à atteindre, des moyens à disposition dans le laboratoire, des données historiques existantes...

Il est conseillé de dissocier la validation de la méthode analytique de la validation des méthodes de prélèvement pour diminuer les risques de résultats erronés. En effet, en cas de validation simultanée des deux méthodes, si un biais est présent sur la méthode analytique, il peut être occulté par un biais présent sur la méthode de prélèvement, et inversement.

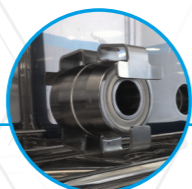
Par exemple, si une méthode analytique surdose (problématique de calibration d'équipement par ex.), les taux de recouvrement risquent d'être surevalués. Par la suite, si la méthode est transférée ou si la calibration est corrigée, l'application du taux de recouvrement surevalué risque de fournir un résultat conforme alors qu'il ne l'est pas.



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



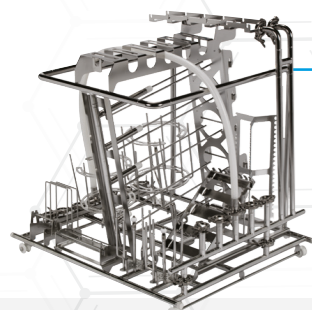
LAVAGE PERFORMANT VIA DES BRAS DE LAVAGE ROTATIFS ET UNE CONNEXION À VERROUILLAGE RAPIDE POUR UN PANIER



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



EMPREINTE AU SOL RÉDUITE POUR 3 TAILLES DE CHAMBRE (400L, 800L ET 1200L)



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



VOUS AVEZ UN PROJET DE LAVAGE ?

Contactez-nous sur contact@tecniplast.fr pour échanger autour de vos besoins !

IWT Cleaning Excellence, partenaire de l'événement A3P Validation de Nettoyage

2. Validation de la méthode analytique

2.1 Les techniques analytiques les plus couramment rencontrées sont classées selon leur type, dans le tableau ci-dessous :

Techniques spécifiques	Techniques non spécifiques
<ul style="list-style-type: none"> Chromatographie liquide (HPLC-DAD, UPLC-MS...) Chromatographie gazeuse (CPG-FID, CPG-MS...) Chromatographie sur couche mince (CCM) Absorption atomique (SAA) Plasma à couplage inductif (ICP) 	<ul style="list-style-type: none"> COT-mètre Conductimètre pH-mètre Gravimétrie Titration

Par définition, la spécificité est l'unique test qui ne peut pas être réalisé pour les méthodes non spécifiques puisqu'il consiste à vérifier que le signal fourni par l'appareil est bien issu du traceur seul et qu'il n'est pas pollué par de potentielles interférences.

Il est réalisé en analysant individuellement des solutions constituées des potentielles sources de pollution afin de visualiser leur signal et vérifier que ce dernier n'interfère pas avec celle du traceur.

Généralement, on vérifiera l'absence d'interférence apportée par :

- Les différents matériaux à prélever ;
- Le matériel de prélèvement
- Les solvants de prélèvement et de dilution, s'ils sont différents
- Les agents de nettoyage (détergent, désinfectant)
- Les composés présents dans le produit autres que le traceur.

Le risque de ne pas vérifier l'absence d'interférence est d'avoir de fausses non-conformités lors des prélèvements sur les équipements de production.

En effet, le signal mesuré et attribué en totalité au traceur peut éventuellement être l'accumulation de plusieurs autres interférences, avec pour effet de surdoser la quantité réelle de traceur.

Le critère d'acceptation du test doit être défini en fonction du niveau de risque acceptable. Il peut être, par exemple :

- absence d'interférence,
- quantité d'interférences inférieure à la limite de détection de la méthode,
- quantité d'interférences inférieure à un pourcentage de la valeur du critère d'acceptation de la validation du nettoyage (0,5% du critère par exemple).

2.2 La limite de quantification

L'objectif est de déterminer la quantité à partir de laquelle le détecteur visualise la présence du traceur, et peut la quantifier avec fidélité et exactitude. Elle permet de s'assurer que l'appareil analytique possède une sensibilité suffisante pour quantifier les échantillons dans le cadre de l'exercice de validation du nettoyage. La limite de quantification (LOQ ou LQ) doit impérativement être inférieure au

critère d'acceptation fixé pour la validation du nettoyage, tout en tenant compte de l'impact de l'incertitude de la mesure et des taux de recouvrement associés aux prélèvements (voir §3).

La LOQ peut, dans un premier temps, être estimée. Il existe plusieurs méthodes pour ce faire :

- **L'approche selon le rapport signal / bruit** couramment utilisée en chromatographie
- *La limite de quantification est généralement atteinte quand le rapport signal/bruit est égal ou supérieur à 10*
- **La méthode expérimentale** consistant à analyser plusieurs flacons de solutions du traceur à des concentrations croissantes jusqu'à atteindre les critères fixés à partir desquels on considérera que la réponse est exacte et fidèle
- **Evaluation via l'écart type obtenu sur plusieurs injections de blancs**
- **Evaluation via l'écart type de l'ordonnée à l'origine d'une droite** obtenue en analysant des solutions de concentrations croissantes

Pour les deux techniques utilisant les écart-types, la formule permettant l'obtention de la limite de quantification estimée est la suivante :

$$LOQ = \frac{10 \times \text{Ecart - type}}{\text{Pente}}$$

Une fois la limite de quantification estimée, cette dernière doit être validée, en analysant au moins 6 solutions préparées au niveau de la limite de quantification estimée, et en vérifiant que :

- Le coefficient de variation (CV) sur les résultats obtenus est inférieur à un seuil prédéfini. Il permet de juger de la disparité des résultats obtenus et s'obtient par le calcul suivant :

$$CV (\%) = \frac{\text{Ecart - type des résultats}}{\text{Moyenne des résultats}} \times 100$$

- L'exactitude de chaque valeur mesurée est comprise dans un intervalle prédéfini. Elle se calcule ainsi :

$$\text{Exactitude} (\%) = \frac{\text{Concentration mesurée}}{\text{Concentration théorique connue}} \times 100$$

Il reviendra à chacun de fixer les normes qu'il souhaite en fonction du degré de fiabilité qu'il exige sur le résultat fourni.

2.3 La linéarité

Il s'agit de vérifier que, sur une plage de concentrations donnée, la méthode d'analyse permet d'obtenir des résultats directement proportionnels avec la concentration du traceur, et qu'il n'y a pas d'effet de saturation du détecteur.

Pour réaliser ce test, il faut analyser un minimum de 5 solutions de concentrations différentes en traceur. Les différents niveaux de

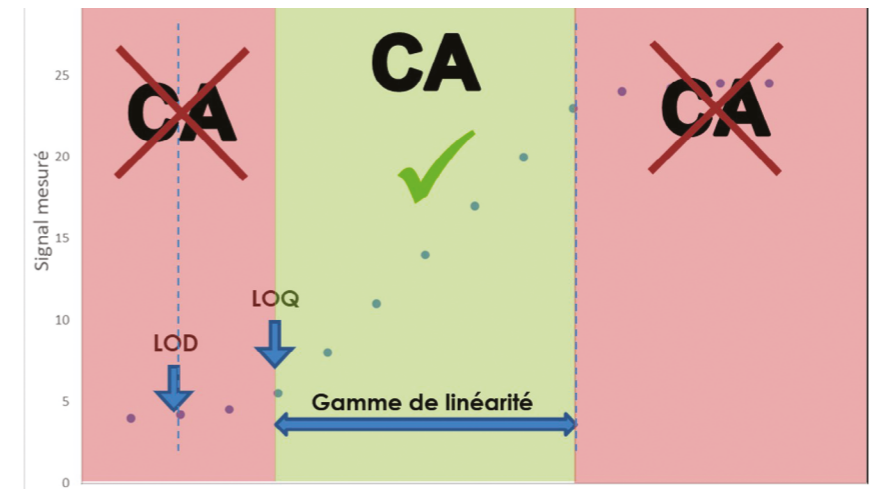


Fig1 : Schématisation des concentrations de gamme et de LOQ nécessaires en fonction de la valeur du critère d'acceptation

concentrations peuvent être préparés à partir de différentes solutions mères afin de s'assurer de l'exactitude de l'équation obtenue. Une droite de régression linéaire est établie en représentant le signal obtenu lors de l'analyse en fonction de la concentration connue injectée. Le coefficient de corrélation (r^2) de cette droite doit être proche de 1 afin que la réponse soit jugée proportionnelle à la quantité de traceur. Un critère d'acceptabilité $r^2 \geq 0,99$ est généralement utilisé. La gamme validée peut s'étendre de la limite de quantification jusqu'à l'équivalent de 120% à 150% du critère d'acceptation de la validation du nettoyage. Dans tous les cas, le critère d'acceptation de la validation du nettoyage doit impérativement se situer entre la valeur de la LOQ et le dernier point de gamme validée (figure 1).

Tout résultat obtenu inférieur à la LOQ ou supérieur au dernier point de gamme lors des analyses de validation du nettoyage, ne pourra être rendu chiffré.

2.4 La fidélité

Le but est de vérifier que la méthode fournit toujours les mêmes résultats lorsqu'une même quantité de traceur est analysée. Il s'agit d'injecter plusieurs fois une unique solution de traceur à concentration connue et de réaliser une analyse statistique sur les résultats obtenus.

Ce test est réalisé à différents niveaux :

- **La répétabilité** : une série d'échantillons est préparée et analysée sur un court laps de temps (même journée, même opérateur, même équipement)
- **La fidélité intermédiaire** : deux séries supplémentaires identiques à celle de la répétabilité sont analysées avec une variation imposée pour chacune des séries : changement d'opérateur, de jour, ou d'analyseur
- **La reproductibilité** : les 3 paramètres (opérateur, jour, analyseur) doivent varier, il s'agit d'essais inter-laboratoires.

L'ICH.Q2(R1) impose de valider la fidélité selon l'une des deux méthodologies suivantes :

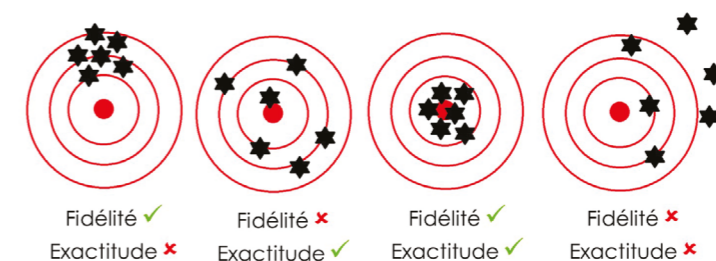


Fig.2 Schématisation et différenciation des objectifs des tests de validation : Fidélité vs Exactitude

- **6 injections à une concentration cible** (souvent le critère d'acceptation de la validation du nettoyage)
- **3 injections de 3 concentrations (9 injections au total)**. On choisira un niveau de concentration bas (entre la limite de quantification et le critère d'acceptation de validation du nettoyage), un niveau intermédiaire (correspondant généralement au critère d'acceptation), et un niveau haut (entre le critère d'acceptation et le dernier point de gamme) de manière à vérifier la fidélité de la méthode sur l'ensemble de la gamme de concentrations.

Afin d'évaluer la fidélité de la méthode, le coefficient de variation (CV) est calculé au sein de chaque série d'injection (CV intra-série), ainsi que pour l'ensemble des séries (inter-séries). La fidélité est validée si chacun des CV obtenu est inférieur au critère prédéfini (souvent 5% ou 10% selon la méthode analytique utilisée et l'exigence).

2.5 L'exactitude

Ce test permet de vérifier que la méthode fournit les résultats exacts. Il est réalisé en analysant des solutions préparées en triple à 3 concentrations différentes (9 solutions en tout). Les concentrations choisies peuvent être identiques à celles sélectionnées pour l'évaluation de la fidélité (voir § 2.4).

Pour chaque échantillon on calcule alors le pourcentage d'exactitude correspondant au ratio obtenu entre la valeur mesurée et la valeur théorique de concentration de la solution injectée.

L'intervalle 90% - 110% est couramment utilisé comme critère d'acceptabilité des résultats, mais il reviendra à chacun de fixer les normes qu'il souhaite en fonction du degré de fiabilité qu'il exige sur le résultat fourni. Si la concentration de travail est très faible, il pourra être nécessaire d'élargir la plage d'acceptation des résultats.

Remarque : Il faut différencier l'exactitude de la fidélité. Une méthode peut être fidèle et inexacte ou exacte et non fidèle (figure 2).

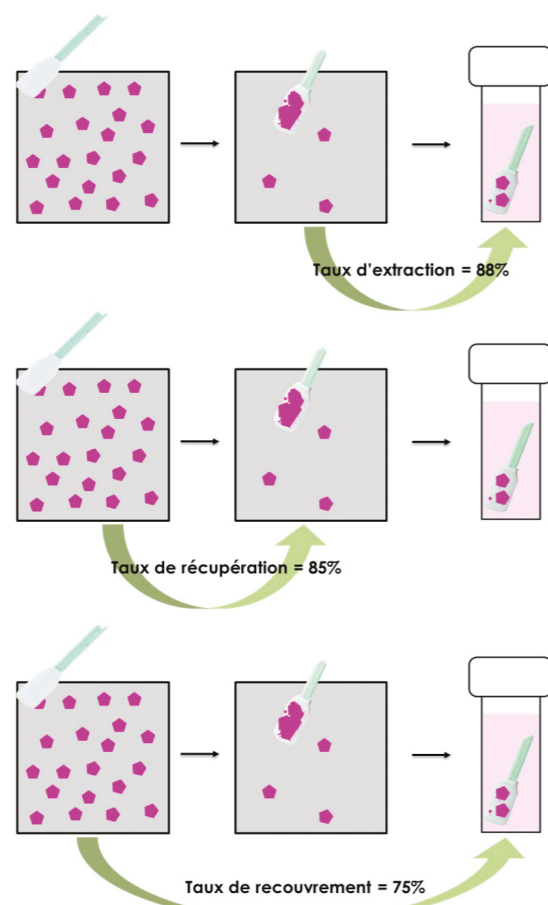


Fig 3 : Schématisation des étapes des prélèvements concernées par les taux d'extraction, de récupération et de recouvrement

2.6 La robustesse

La robustesse permet de s'assurer de la fidélité et de l'exactitude de la méthode analytique même en cas de variations légères sur les paramètres de celle-ci.

L'ICH.Q2(R1) explique que la robustesse peut être considérée comme induite dans le développement et la validation de la méthode analytique. En effet, la validation se déroulant sur plusieurs jours, voire semaines, des variations de conditions apparaissent nécessairement pendant la réalisation des tests.

Cependant, il est également possible de réaliser un test supplémentaire en introduisant volontairement une légère variation et en mesurant l'impact de celle-ci.

Les paramètres qui peuvent être modifiés sont par exemple :

- La composition de la phase mobile,
- La température du four de la colonne chromatographique,
- La longueur d'onde de détection,
- La modification du débit,
- Le changement de lots de consommables...

Après apport volontaire de la variation choisie, une série d'injections à concentration connue est réalisée afin de vérifier que la fidélité et l'exactitude de la série restent conformes.

3. Validation des méthodes de prélèvement

L'objectif de la validation des méthodes de prélèvement est de déterminer le pourcentage de traceur présent initialement sur l'équipement qui sera réellement récupéré. Elle permet aussi de vérifier les conditions et la durée de stabilité des échantillons (voir §3.6).

Le pourcentage ainsi déterminé, appelé « taux de recouvrement » permet de corriger le résultat analytique pour obtenir la « valeur vraie » des prélèvements réalisés sur les équipements, et ainsi obtenir la réelle contamination de la surface prélevée.

Le taux de recouvrement est la composante du taux de récupération (capacité de récupération du résidu sur la surface) et du taux d'extraction. (voir Figure 3)

Une méthode de prélèvement est validée et un taux de recouvrement est déterminé pour :

- Un traceur donné
- Un matériau défini (Inox, polymères, etc.)
- Une dimension de surface de prélèvement maximale
- Une référence de matériel de prélèvements (écouvillons...)

- Une méthodologie de prélèvement
- Un solvant de prélèvement
- Un solvant de dilution et son volume
- Une méthode d'extraction

Si une variation intervient sur un paramètre cité précédemment, le taux de recouvrement ne peut plus être appliqué car l'efficacité du prélèvement peut avoir varié.

Deux types de méthodes de prélèvements existent : les prélèvements directs et indirects. Le prélèvement direct nécessite l'intervention d'opérateur exerçant une action mécanique sur la zone à prélever et donc une habilitation. Le prélèvement indirect correspond à des prélèvements via rinçage ou trempage, il est possible de l'automatiser.

3.1 Les prélèvements indirects

Les étapes d'un prélèvement indirect sont les suivantes :

- 1) Ajout du solvant de prélèvement
- 2) Récupération du solvant après un temps fixe et déterminé au préalable
- 3) Analyse de la solution contenue dans le flacon

Afin de valider les taux de recouvrement au laboratoire il est possible d'envisager la méthodologie suivante : dépôt d'une quantité connue de traceur sur un coupon de matériau représentatif de l'équipement. Puis, ruissellement d'une quantité fixe de solvant de prélèvement pour récupération puis analyse (voir figure 4).

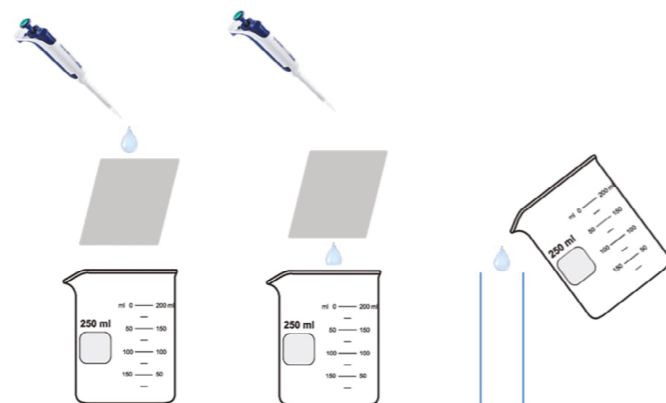


Fig 4 : Méthodologie de validation d'une méthode de prélèvement indirect

3.2 Les prélèvements directs

Les étapes d'un prélèvement direct sont les suivantes :

- 1) Mise en œuvre du schéma de prélèvement défini à l'aide de l'écouvillon

- 2) Introduction de l'écouvillon dans un flacon
- 3) Ajout du solvant de dilution
- 4) Application de la méthode d'extraction
- 5) Analyse de la solution contenue dans le flacon

Afin de valider les taux de recouvrement au laboratoire il est possible d'envisager la méthodologie suivante : dépôt d'une quantité connue de traceur sur un coupon de matériau représentatif de l'équipement. Réalisation du prélèvement selon la méthodologie définie puis analyse (voir figure 5).

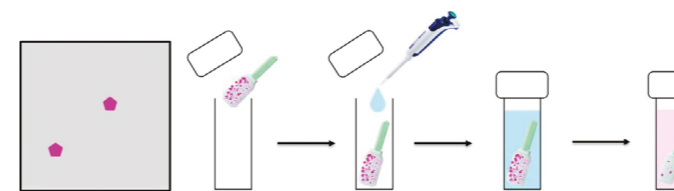


Fig 5 : Méthodologie de validation d'une méthode de prélèvement direct

3.3 Le taux d'extraction

Le taux d'extraction ne peut être déterminé que sur les prélèvements directs et ne concerne pas les prélèvements indirects.

Sa détermination permet de mesurer l'efficacité de l'étape d'extraction (étape 4 du §3.2) en évaluant quel pourcentage de traceur présent sur l'écouvillon après prélèvement parvient à passer en solution grâce à la méthode d'extraction.

La méthodologie pour sa détermination est la suivante :

- Dépôt d'une quantité connue de traceur directement sur l'écouvillon
- Extraction de l'écouvillon selon la méthodologie définie
- Analyse de la solution obtenue

Le dépôt de la solution directement sur l'écouvillon permet de mimer un écouvillonnage efficace à 100%. Ainsi seule l'étape d'extraction est évaluée.

Idéalement le taux d'extraction sera étudié à trois concentrations (valeur inférieure au critère d'acceptation (CA), au niveau du CA et supérieure au CA) afin de s'assurer que la même proportion de traceur passe en solution, quel que soit la quantité de celui-ci.

Le taux d'extraction n'est pas utilisé pour l'interprétation des résultats de validation du nettoyage. Il permet cependant d'assurer une optimisation de la méthode de prélèvement. Même s'il peut être étudié uniquement dans le cas où les taux de recouvrement obtenus sont trop faibles, il est conseillé de le réaliser en amont afin de garantir une efficacité à chaque étape du prélèvement.

La formule de calcul est la suivante :

$$\text{Taux d'extraction} = \frac{\text{Quantité de traceur présent en solution finale}}{\text{Quantité de traceur présent sur l'écouvillon après prélèvement}} \times 100$$

Des taux d'extraction supérieurs à 70% sont généralement jugés comme acceptables. S'ils sont inférieurs à 70% la méthode d'extraction nécessite une optimisation (méthodologie, temps...). Le critère dépend de nouveau de l'exigence souhaitée.

3.4 Le taux de recouvrement

Le taux de recouvrement permet de mesurer l'efficacité de la méthode de prélèvements dans son ensemble. Il a pour objectif de quantifier quel pourcentage de traceur présent sur la surface prélevée se trouvera réellement dans la solution finale pour analyse.

Sa détermination doit être réalisée pour chaque type de prélèvement selon la méthodologie suivante :

- Dépôt d'une quantité connue de traceur sur des coupons de matériaux représentatif de l'équipement
- Prélèvements selon la méthodologie définie
- Analyse des prélèvements

Idéalement, l'étude des taux de recouvrement sera réalisée en triple, à 3 niveaux de concentrations : un compris entre la LOQ et le critère d'acceptation, un au niveau du critère d'acceptation, et un supérieur au critère d'acceptation. Le but étant de couvrir l'ensemble des cas rencontrés lors des prélèvements.

Pour les prélèvements directs, le test doit être réalisé à minima par deux opérateurs différents, afin de tenir compte de la variabilité opérateur. Pour les prélèvements indirects, le facteur opérateur n'intervenant pas, il n'est pas nécessaire d'en faire intervenir plusieurs.

La formule de calcul est la suivante :

$$\text{Taux de recouvrement} = \frac{\text{Quantité de traceur présent en solution finale}}{\text{Quantité de traceur présent initialement sur le matériau}} \times 100$$

Des taux de recouvrement supérieurs à 70%, avec un coefficient de variation sur l'ensemble des valeurs obtenues inférieur ou égal à 10% sont généralement considérés comme acceptables.

L'échelle suivante peut être appliquée :

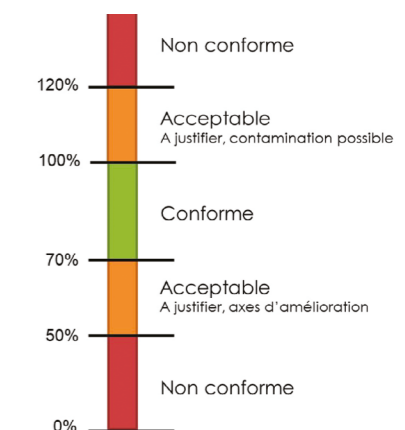


Fig 6 : Echelle de décision en fonction de la valeur du taux de recouvrement obtenu

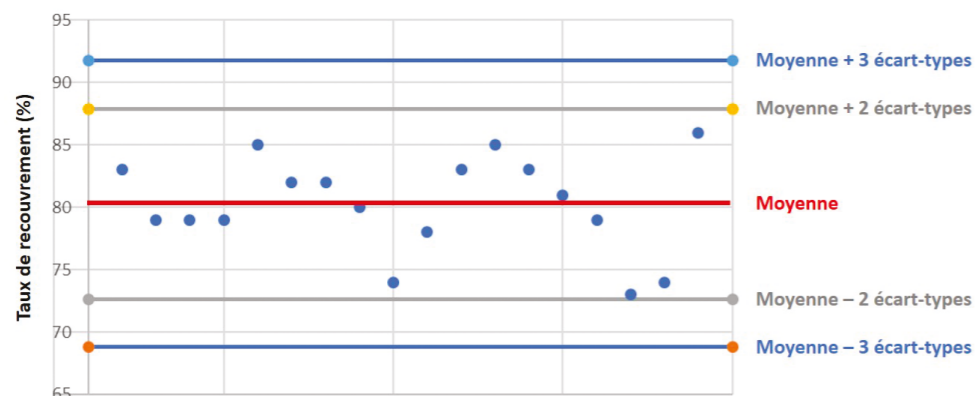


Fig 7 : Exemple de représentation graphique des taux de recouvrement obtenus lors d'une validation de méthode de prélèvements

Une fois les valeurs de taux de recouvrement générées, et conformes aux spécifications fixées, elles servent à :

- Définir la valeur qui sera utilisée comme facteur de correction dans les calculs permettant l'interprétation des analyses de validation du nettoyage
- Définir la valeur qui sera utilisée comme critère à atteindre dans le cadre de l'habilitation des préleveurs

Afin de prendre en compte l'efficacité de la méthode de prélèvement ainsi que la variabilité de celle-ci, il est préférable de réaliser une étude statistique des données obtenues.

Le graphique ci-dessous (voir figure 7) représente des valeurs obtenues lors de la validation d'une méthode de prélèvements directs. Il représente l'ensemble des taux de recouvrement déterminés pour les 18 prélèvements réalisés. La ligne horizontale rouge représente la moyenne des valeurs, les grises représentent l'intervalle "moyenne ± 2 écart-types" et les bleues représentent l'intervalle "moyenne ± 3 écart-types". (voir Figure7)

Statistiquement, il est établi que 95% des valeurs générées selon le modèle se trouvent dans l'intervalle gris, ainsi que 99% des valeurs générées se trouvent dans l'intervalle bleu.

Les intervalles ainsi générés prennent en compte les valeurs obtenus via la moyenne, mais également la disparité des résultats par l'application des écart-types.

C'est pourquoi il est intéressant de sélectionner la borne inférieure pour l'interprétation des résultats de prélèvements de validation du nettoyage (moyenne - 3 écart-types). Ainsi, l'efficacité réelle du prélèvement à 99% de chances d'être couverte par ce taux de recouvrement appliqué. Dans notre exemple, le taux choisi pour correction des résultats serait de 68%.

Pour les habilitations (voir §3.5), la sélection de la borne intermédiaire (moyenne - 2 écart-types) permet d'appliquer un critère un peu plus sévère. En effet, le risque en appliquant le même taux de recouvrement pour les habilitations et les analyses de validation du nettoyage, est de corriger le résultat par un taux non représentatif de l'efficacité réelle du prélèvement réalisé. Si l'opérateur parvient tout juste à atteindre le taux de recouvrement servant de référence lors de l'habilitation, il n'y a aucune garantie qu'il arrive à reproduire cette efficacité lors d'autres prélèvements. La sélection d'un critère différent permet de garder une marge de sécurité.

3.5 La formation et l'habilitation aux prélèvements

Une fois les méthodes de prélèvement validées, il est nécessaire de former et d'habiliter les opérateurs en charge des prélèvements sur les équipements.

L'habilitation se déroule en plusieurs étapes :

- Pris de connaissance des instructions de méthodologies de prélèvements
- Informations sur la criticité des prélèvements (précautions particulières dans le cas d'une analyse au COT-mètre par exemple)
- Réalisation de prélèvements dans le cas de prélèvements directs

Chacune des étapes doit être formalisée et tracée afin de pouvoir justifier de la formation/habilitation des différents opérateurs. Seuls les prélèvements directs nécessitent la réalisation d'essais d'habilitation. En effet, seul ce type de prélèvement nécessite une intervention humaine dont le geste aura un fort impact sur l'efficacité du prélèvement.

Toute personne ayant participé à la validation de la méthode des prélèvements est automatiquement habilitée. Pour les autres, la réalisation de prélèvements au laboratoire, à une concentration équivalente au critère d'acceptation doit être répétée au minimum 3 fois.

Un opérateur est considéré habilité quand chacun de ses prélèvements est supérieur ou égal aux taux de recouvrement visé et si le CV calculé sur ses trois essais est inférieur ou égal à 10%.

Dans le cas où une même technique de prélèvement est utilisée pour différents traceur, il peut être justifié de ne pas former et habilitier les opérateurs pour chacun des traceurs.

Il est également conseillé d'assurer un suivi des habilitations des préleveurs en mettant en place une fréquence de réhabilitation.

3.6 La stabilité des échantillons

Il s'agit de déterminer pendant combien de temps et dans quelles conditions un échantillon peut être conservé entre le prélèvement et l'analyse en laboratoire sans observer de dégradation significative de l'échantillon. (voir Figure8)

La validation de la stabilité permet d'éviter des faux-négatifs en vérifiant que l'absence de traceur lors de l'analyse n'est pas simplement due à une détérioration de ce dernier entre le prélèvement et l'analyse de l'échantillon.

Ce test permet également d'avoir de la flexibilité dans le planning d'analyse. Cela peut permettre d'analyser sur une même séquence des échantillons prélevés à des temps différents, de relancer une séquence d'analyse suite à un problème technique, ou bien d'envoyer des échantillons pour analyse dans un autre laboratoire.

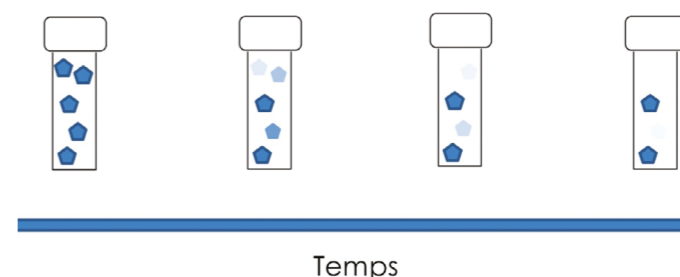


Fig8 : Schématisation d'une dégradation de traceur au fil du temps

La stabilité peut être étudiée sur différents types d'échantillons :

- Traceur en solution (pour mimer un prélèvement indirect)
- Traceur déposé sur un écouvillon et mis en solution
- Traceur déposé sur un écouvillon, stocké sec, et mis en solution juste avant analyse

Les conditions testées doivent être celles auxquelles les échantillons peuvent être confrontés. Il faut donc, par exemple, prendre en compte les conditions de transport des échantillons (durée, température, ...). Pour la température, il peut s'avérer plus simple de valider la stabilité avec un stockage à froid, la température à froid étant plus facile à maîtriser en transport que la température ambiante (variable selon les conditions de transport).

Pour réaliser ce test, des échantillons de traceur sont préparés à une concentration connue (généralement au niveau du critère d'acceptation) et sont stockés dans les conditions définies (correspondant aux conditions de routine).

Une analyse des échantillons ainsi préparés à J0 (jour initial de l'étude) permet d'obtenir des résultats qui seront utilisés comme référence pour l'évaluation de la stabilité. Puis les échantillons, tous préparés à J0, seront injectés à fréquence définie afin d'évaluer la potentielle variation de concentration.

Afin de juger de la stabilité des échantillons, les résultats obtenus à chaque série d'injections seront comparés à ceux obtenus lors du J0 grâce à la formule suivante :

$$\text{Stabilité \%} = \frac{\text{Résultat obtenu à Jx}}{\text{Résultat obtenu à J0}} \times 100$$

Les critères pour juger de la stabilité peuvent être les mêmes que ceux du test d'exactitude par exemple. La détermination de ces derniers dépend de la tolérance que l'on souhaite s'accorder sur les résultats.

Conclusion

La validation de la méthode analytique permet de vérifier qu'elle mesure de manière exacte et répétable,

le traceur recherché, dans la gamme de concentrations d'étude. Sans cette étape, les résultats obtenus peuvent être remis en cause.

La validation des méthodes de prélèvements permet de déterminer quelle proportion de traceur présent sur l'équipement est récupérée lors les prélèvements. Le pourcentage ainsi déterminé permet de calculer la quantité réelle de traceur qui était présente sur la surface prélevée.

Ces validations sont des prérequis à toute analyse réalisée dans le cadre de la validation des procédés de nettoyage pour assurer la fiabilité des résultats obtenus et ainsi maîtriser les risques de contaminations.

Glossaire

- CA : Critère d'Acceptation
- COT : Carbone Organique Total
- CV : Coefficient de Variation
- LOQ / LQ : Limite de quantification / Limit of quantification

Références

1. ICH.Q2(R1) Validation of Analytical Procedures : Text and Methodology
2. BPF Annexe 15 Qualification et Validation
3. PDA Technical Report n°29 et 49

Maintenance des équipements en acier inoxydable dans un environnement de fabrication conforme aux BPF : une approche basée sur les risques.

Par Elizabeth RIVERA, Dijana HADZISELIMOVIC et Paul LOPOLITO - STERIS



L'acier inoxydable est généralement le substrat de choix pour les applications conformes aux bonnes pratiques de fabrication (BPF) et est utilisé pour la majorité des surfaces en contact avec les produits. Les familles d'acier inoxydable austénitique (par exemple 304L et 316L), en particulier, sont prisées pour les applications pharmaceutiques en raison de leur résistance élevée aux taches et à la corrosion et de leur prix abordable. Bien qu'il soit qualifié d'inoxidable, l'acier inoxydable est en fait *résistant aux taches*. Il doit cette propriété à sa capacité à former naturellement un film passif riche en oxydes sur la surface.

La **passivation** est un facteur important dans la résistance à la corrosion des métaux composant l'équipement de fabrication. La passivation est un processus au cours duquel un film passif se forme naturellement à la surface de l'acier inoxydable en présence d'oxygène lorsque la matière exogène a été éliminée de la surface [1-3]. Le film passif qui recouvre la surface de l'acier inoxydable devient la principale protection contre la corrosion. L'acier inoxydable peut se corroder si le rapport chrome/fer a été considérablement réduit, entraînant l'oxydation, puis la libération d'oxydes de fer qui se déposent sur la surface.

"Rouge" est le terme courant désignant le produit de corrosion visible de l'acier inoxydable. Elle se compose de plusieurs formes d'oxydes de fer, l'oxyde ferrique étant la forme prédominante [8-11]. La formation de rouge est généralement observée dans les systèmes de production d'eau, les cuves de traitement et les tuyaux qui sont exposés régulièrement à des solutions corrosives. Le rouge semble être un problème fréquent. Les agences de réglementation comme la Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis ont indiqué dans au moins une lettre d'avertissement que la corrosion était inacceptable dans les conditionnements pharmaceutiques en contact direct avec le produit [4]. Cet avertissement repose sur le raisonnement suivant : le rouge présent sur les surfaces en contact avec le produit peut créer un environnement favorisant l'adhérence tenace des résidus de traitement et des microbes à la zone rouillée. Les surfaces sont alors plus difficiles à nettoyer et à désinfecter [5-7]. Des résidus et des microbes peuvent également résider dans les couches de rouge dans lesquelles le nettoyant et le désinfectant habituels risquent de ne pas pouvoir pénétrer.

Compte tenu du risque associé aux surfaces rouillées, les fabricants auraient intérêt à accorder plus d'attention aux traitements préventifs du rouge. Certaines entreprises adoptent une approche réactive et attendent que le rouge ait été détecté ou ait eu un impact sur la production avant de

Méthode	Avantages	Inconvénients
Mouillage à l'eau et séchage (également appelé "immersion dans l'eau").	Test de laboratoire. L'évaluation visuelle détermine la présence d'une coloration	Méthode non quantitative. Les résultats sont sujets à l'interprétation visuelle.
Humidité élevée	Test de laboratoire. L'évaluation visuelle détermine la présence d'une coloration.	Ce test ne peut être effectué qu'en laboratoire. Méthode non quantitative. Les résultats sont sujets à l'interprétation visuelle.
Caisson à brouillard salin	Test de laboratoire. L'évaluation visuelle détermine la présence d'une coloration. Méthode de test standard pouvant être automatisée.	Méthode non quantitative. Les résultats sont sujets à l'interprétation visuelle.
Sulfate de cuivre	Test de laboratoire. L'évaluation visuelle détermine la présence d'une coloration.	Méthode non quantitative. Non efficace pour détecter de petites particules de fer libre qui se remarquent à peine. Nécessite l'utilisation de réactifs dangereux. Les résultats sont sujets à l'interprétation visuelle.
Cyanure ferrique de potassium - acide nitrique	Test de laboratoire sensible. L'évaluation visuelle détermine la présence d'une coloration.	Méthode non quantitative. Nécessite l'utilisation de réactifs dangereux. Problèmes de sécurité liés à l'exposition au cyanure d'hydrogène qui est hautement toxique. Les résultats sont sujets à l'interprétation visuelle.
Stylo-sonde électrique	Kit de test pour utilisation en laboratoire ou sur le terrain. Dispositif portable étalonné. Le potentiel de corrosion est directement mesuré sur la surface testée. Méthode relativement peu coûteuse.	Technologie exclusive. Ce test est généralement utilisé pour valider le succès/l'échec à l'aide d'un indicateur lumineux (valeurs prédéfinies par le fabricant).
Polarisation cyclique	Mesure la résistance à la corrosion à l'aide du potentiel critique de piqûration ou du potentiel de rupture. Les autres valeurs comprennent le potentiel de corrosion, la taille et la qualité de la région passive et la densité de courant au potentiel de rupture. Méthode relativement peu coûteuse.	Test de laboratoire uniquement. Nécessite un progiciel pour effectuer les mesures. Le personnel doit être formé. Compétences pointues requises.
Spectroscopie électronique Auger (AES)	Permet l'analyse quantitative à l'aide de la technologie AES pour déterminer la composition élémentaire de la surface métallique sur une profondeur de 2 à 20 angströms.	Test de laboratoire uniquement. Méthode relativement coûteuse. L'instrument n'est pas disponible partout. Des compétences pointues sont nécessaires pour utiliser l'instrument et interpréter les données.
Spectroscopie de décharge lumineuse à émission optique (GD-OES)	Permet l'analyse quantitative à l'aide de la technologie GD-OES pour déterminer la composition élémentaire de la surface métallique. Cette méthode est particulièrement utile pour les structures de film épaisses et minces.	Ce test ne peut être effectué qu'en laboratoire. Méthode relativement coûteuse. L'instrument n'est pas disponible partout. Des compétences pointues sont nécessaires pour utiliser l'instrument et interpréter les données.
Spectroscopie photoélectronique à rayons X (XPS) ou spectroscopie électronique pour analyse chimique (ESCA)	Permet l'analyse quantitative à l'aide de la technologie XPS pour déterminer la composition élémentaire de la surface métallique sur une profondeur de 10 à 100 angströms.	Test de laboratoire uniquement. Méthode relativement coûteuse. L'instrument n'est pas disponible partout. Des compétences pointues sont nécessaires pour utiliser l'instrument et interpréter les données.

Tableau 1. Résumé des tests courants d'évaluation de l'efficacité du traitement de passivation

prendre des mesures correctives. Les attributs des procédés tels qu'une température élevée, des solutions à pH extrême ou des dommages en surface (soudure de mauvaise qualité, etc.) peuvent corroder les surfaces en acier inoxydable [8-11]. Si un procédé ou l'état d'une surface est déjà considéré comme facteur de corrosion à un certain stade du cycle de vie de l'équipement, tous les efforts doivent être entrepris pour identifier l'origine du problème et prévenir la corrosion. Contrairement à la maintenance préventive, qui vise à atténuer la cause du problème potentiel ou de la situation indésirable, la maintenance corrective est effectuée pour corriger un problème ou une défaillance

après sa détection. Ainsi, dans le cas d'une procédure de maintenance préventive de l'acier inoxydable, un opérateur sait exactement quelles tâches effectuer selon un calendrier prédéfini. En revanche, dans le cas d'une maintenance corrective, les paramètres critiques et la procédure générale dépendent des anomalies observées. La maintenance corrective nécessite généralement d'évaluer la sévérité du problème avant de recommander un quelconque traitement. Cette démarche est appelée "évaluation du risque" et comprend un examen de l'impact potentiel sur le patient, le produit, le personnel et l'équipement [12]. Des variables inconnues peuvent être associées à la formation de rouge,

et la résolution du problème prend généralement beaucoup plus de temps qu'une tâche préventive. De nombreuses références publiées sur la corrosion de l'acier inoxydable sont axées sur la maintenance corrective [3-15].

Il n'existe aucun test mondialement reconnu qui garantit la passivation adéquate d'une surface en acier inoxydable. En règle générale, lorsqu'un équipement en acier inoxydable a été exposé à un traitement de passivation, la documentation afférente doit décrire la procédure de passivation en insistant sur les paramètres critiques. Une matrice d'essai comportant des critères de validation démontrant l'efficacité de la passivation d'une surface a été suggérée[3]. En règle générale, ces méthodes de test ont pour objectif soit de vérifier que la surface a été passivée par élimination de matière exogène (par exemple, films de fer libre ou hydrophobes) ou par mesure directe de la qualité du film passif.

Le tableau 1 résume les avantages et les inconvénients des méthodes de test de passivation courantes[2-3]. Des échantillons représentatifs d'un matériau et d'une finition similaire à ceux de l'équipement de production peuvent être utilisés pour valider un protocole de passivation.

Les traitements de passivation dépendent considérablement de la teneur en chrome, de la finition des surfaces et des caractéristiques d'usinabilité des classes de qualité de chaque famille d'acier inoxydable. Le traitement chimique doit permettre de restaurer la couche d'oxyde inerte pour obtenir un film passif uniforme qui se forme plus rapidement que le film naturel. Les traitements de passivation utilisant des mélanges d'acide citrique et d'acide phosphorique sont très efficaces pour de nombreuses familles d'acier inoxydable.

Agent de passivation	Performance	Considérations relatives à la santé & à la sécurité
Acide phosphorique et mélanges (5 à 25 % en poids, 1 à 4 h chauffé)	Adapté à une utilisation de routine. Excellent décapant de rouge et détartrant.	Doit être neutralisé avant d'être éliminé. Les phosphates peuvent poser problème.
Acide citrique et mélanges (3 à 10 % en poids, 1 à 4 h chauffé)	Idéal pour une utilisation de routine. Bon agent de passivation. Pas aussi efficace pour éliminer la rouge. Plus long à traiter que les acides minéraux.	Doit être neutralisé avant d'être éliminé.
Acide nitrique (10 à 40 % en poids, 30 à 90 min à température ambiante ou supérieure)	Bon agent passivant et anti-rouge. Peut être efficace à température ambiante.	Doit être neutralisé avant d'être éliminé. Très dangereux pour la santé en milieu professionnel.
Électropolissage (les paramètres varient selon la procédure qualifiée)	Élimine le métal de la surface. Principalement restreint aux composants plutôt qu'aux systèmes installés. L'étape de rinçage doit assurer l'élimination du film résiduel susceptible d'endommager la surface.	Doit être neutralisé avant d'être éliminé.

Tableau 2. Agents acides généralement utilisés dans les traitements de passivation de l'acier inoxydable

Les méthodes classiques de passivation à l'acide nitrique ainsi que d'autres méthodes sont résumées dans le tableau 2.

Le choix optimal de la chimie et de la méthode de passivation dépend des critères de validation imposés par l'utilisateur final, ainsi que des réglementations relatives à la gestion des déchets en vigueur à l'échelle nationale ou locale ou au sein de l'entreprise.

Un processus de passivation peut généralement inclure :

1. Un nettoyage alcalin (passage simple ou recirculation) en vue d'éliminer tous les contaminants, huiles, corps étrangers, etc. ;
2. Un rinçage à l'eau ;
3. Un traitement à l'acide (passage simple, recirculation ou immersion) pour dissoudre le fer libre et les sulfures et accélérer la formation de la couche d'oxyde ;
4. Des rinçages à l'eau ;
5. Un séchage ;
6. Une inspection visuelle et des tests, si nécessaire.

1. Modèle de test de laboratoire et vérification des conditions d'essai

Les tests de laboratoire ont permis de déterminer les paramètres de nettoyage critiques pour la passivation des surfaces en acier inoxydable. Un détergent à base d'acide phosphorique/citrique et un détergent à base d'acide citrique/oxalique ont été utilisés pour traiter des échantillons d'acier inoxydable 316L dans le cadre d'expériences d'évaluation du film passif.

La procédure suivante a été utilisée pour l'expérience :

1. Des échantillons d'acier inoxydable 316L (1 po x 3 po) ont été nettoyés dans un automate de lavage de laboratoire.
2. Les échantillons nettoyés ont été traités avec du HCl concentré pendant 30 secondes pour éliminer le film passif.
3. Tous les échantillons ont été testés avec un stylo-sonde électrique pour s'assurer qu'aucun n'était passif.
4. Les échantillons ont été rincés avec de l'eau pour préparation injectable à température ambiante, puis exposés aux différents agents de nettoyage à la concentration, la durée et la température indiquées.
5. Après l'exposition, les échantillons ont été rincés avec de l'eau déionisée et laissés sécher pendant 60 minutes.
6. Les échantillons ont été testés avec un stylo-sonde électrique pour déterminer si les traitements entraînaient une passivation.
7. Le stylo-sonde électrique mesure une plage passive comprise entre (-200 mv) et (-400 mv). Elle indique également la réussite et l'échec du test par le biais d'un voyant vert ou rouge, respectivement.
8. Des tests de confirmation finaux ont été réalisés à l'aide du caisson à brouillard salin ou du sulfate de cuivre.
9. Reportez-vous à la figure 1 pour l'illustration des tests au brouillard salin, sulfate de cuivre et stylo-sonde électrique.
10. Les paramètres testés étaient les suivants : agent de nettoyage (détergent à base d'acide phosphorique/citrique ou détergent à base d'acide citrique/oxalique), concentration (5, 7, 8, 10 et 15 % en poids), température (45, 60, 70 et 80 °C) et durée (20, 30, 45, 60, 90 et 120 minutes).
11. Les techniques du stylo-sonde électrique, du caisson à brouillard salin et du sulfate de cuivre ont été utilisées pour vérifier le film passif de l'échantillon d'acier inoxydable.



Figure 1 : Images illustrant, de gauche à droite, le kit de test au sulfate de cuivre, le kit du dispositif portable électrique, le stylo-sonde électrique et le caisson à brouillard salin automatisé

Il a été déterminé que les échantillons étaient passivés si les paramètres suivants étaient appliqués :

1. Détergent à base d'acide phosphorique/citrique à 8 % en volume à 80 °C pendant 120 minutes ;
2. Détergent à base d'acide phosphorique/citrique à 10 % en volume à 70 °C pendant 30 minutes ;
3. Détergent à base d'acide phosphorique/citrique à 10 % en volume à 60 °C pendant 60 minutes ;
4. Détergent à base d'acide phosphorique/citrique à 10 % en volume à 80 °C pendant 30 minutes ;
5. Détergent à base d'acide citrique/oxalique à 10 % en volume à 70 °C pendant 30 minutes ;
6. Détergent à base d'acide citrique/oxalique à 10 % en volume à 80 °C pendant 20 minutes ;
7. Détergent à base d'acide citrique/oxalique à 15 % en volume à 60 °C pendant 120 minutes ;

2. Évaluation du risque

Lors de l'évaluation du risque de corrosion ou de rouge affectant la qualité du produit ou du lot suivant, il convient de se poser les questions suivantes, résumées dans le tableau 3.

1. Étude de cas 1

Un grand fabricant biotechnologique a observé régulièrement du rouge dans certaines cuves de préparation et de stockage de solutions tampons en acier inoxydable 316L. Selon les profils de solubilité des composants du tampon, l'eau purifiée devrait permettre d'éliminer efficacement les résidus de tampon. Toutefois, le rouge persistant a eu un impact sur l'utilisation de l'équipement. Lors de l'inspection visuelle des cuves, il s'est avéré nécessaire de faire appel à un prestataire de services tiers spécialisé dans le nettoyage et la maintenance de l'acier inoxydable. Ce processus a entraîné une augmentation des coûts de maintenance et une diminution de la production en raison des temps d'arrêt de l'équipement.

Le fabricant biotechnologique a revu ses procédures de nettoyage et de maintenance afin de développer une approche scientifique basée sur les risques pour la maintenance préventive de ses équipements.

Les objectifs étaient les suivants :

- 1) Vérifier le nettoyage des résidus de tampon ;
- 2) Confirmer l'exposition ayant entraîné la perte du film passif ;
- 3) Vérifier que le traitement de passivation protège la surface contre l'exposition au tampon.

Les tests de la condition 1 ont été réalisés en appliquant 1 ml de tampon sur un échantillon en acier inoxydable 304 prénettoyé avec une finition 2B. L'échantillon traité a été séché à température ambiante pendant

Tableau 3 : Liste de questions permettant d'évaluer le risque

Quel(s) problème(s) pourrai(en)t survenir ?	La solution de traitement mélangée ou stockée dans un récipient ou un équipement en acier inoxydable 304 ou 316 peut en corroder la surface.
Quelle est la probabilité de survenue du/des problème(s) ?	La fréquence de survenue dépend de la concentration, de la température et de la nature de la solution de traitement, ainsi que de la composition, de la rugosité et de l'uniformité de la surface en acier inoxydable.
Quelle est la probabilité que ce(s) problème(s) soi(en)t détecté(s) ?	La fréquence de détection est élevée, à condition que l'inspection visuelle soit effectuée par un personnel formé à l'utilisation du récipient entre les produits et les lots. Une surface visuellement propre est une exigence BPF universelle pour les surfaces en contact avec les produits. La fréquence de détection est faible dans les zones difficiles d'accès telles que les pompes centrifuges et les tuyaux.
Quelles sont les conséquences ?	La corrosion, notamment la micro-piqûration, et le rouge peuvent nuire à l'inspection visuelle, au nettoyage et à la désinfection de la surface et, en l'absence de traitement, à l'intégrité de la surface et du produit fabriqué.
Quelles sont les mesures d'atténuation ?	Informez un tiers ou effectuez en interne un polissage mécanique, un électropolissage ou l'élimination chimique du rouge et procédez à une passivation.
Action corrective	
Quelles sont les mesures d'atténuation ?	Effectuez une évaluation du risque pour identifier la cause fondamentale par l'analyse et l'évaluation des tests de laboratoire.
Maintenance préventive	Soumettez un contrôle des changements pour éliminer la cause fondamentale ou augmentez la fréquence des traitements de passivation chimique.

un temps de maintien sale prédéterminé. L'échantillon a ensuite été nettoyé avec de l'eau déionisée pendant 5 minutes à 65°C ou 80°C. L'échantillon était considéré comme nettoyé s'il était visuellement propre, s'il ne laissait pas l'eau pénétrer et s'il ne présentait aucune variation de poids (test gravimétrique).

Les tests des conditions 2 et 3 ont été effectués comme indiqué ci-dessus.

L'examen a donné les résultats suivants :

L'eau déionisée s'est révélée efficace pour nettoyer les surfaces recouvertes de tampon A séché (phosphate de sodium 60 mM,

chlorure 2 M, pH 5,6) après 5 minutes à 65°C ou 80°C.

Les échantillons enduits de tampon A et séchés pendant toute une nuit ont donné une surface non passive. Des concentrations de détergent à base d'acide citrique/oxalique à 10-15 % en volume pendant 20 à 60 minutes à 80°C ou pendant 40 à 60 minutes à 65°C ont été efficaces pour la passivation des surfaces exposées au tampon et ont maintenu un état passif pendant au moins 3 minutes pour une exposition au tampon pendant 24 heures.

Les surfaces ont conservé leur état passif pendant la durée d'exposition au tampon suivante :

- jusqu'à 48 heures après la passivation avec un détergent à base d'acide citrique/oxalique à 10 % en volume à 65 °C pendant 40 minutes ;
- jusqu'à 72 heures après la passivation avec un détergent à base d'acide citrique/oxalique à 15 % en volume à 65 °C pendant 60 minutes ;
- jusqu'à 24 heures après la passivation avec un détergent à base d'acide citrique/oxalique à 10 % en volume à 80 °C pendant 20 minutes.

D'autres tests ont été réalisés avec 1 M de solution tampon de chlorure et une concentration et une durée accrues du traitement de passivation avec un détergent à base d'acide citrique/oxalique afin de prolonger la durée de stockage du tampon humide.

Les conditions suivantes ont été évaluées :

- Diminution de la concentration de chlorure dans la solution de préparation du tampon A de 2 M à 1 M.
- État de passivation avec un détergent à base d'acide citrique/oxalique à 15 % en volume à 80 °C pendant 60 ou 90 minutes avant l'exposition au tampon.
- Prolongation de la durée de maintien du tampon à plus de 72 heures après l'état de passivation.

La diminution de la concentration de chlorure dans le tampon A de 2 M à 1 M ainsi que l'augmentation de l'exposition au détergent à base d'acide citrique/oxalique à 15 % en volume de 60 à 90 minutes ont prolongé l'exposition au tampon stocké de 96 à 120 heures.

L'eau est efficace pour le nettoyage du tampon A avec 2 M ou 1 M de chlorure. Cependant, le temps de maintien sale et le temps de stockage de la solution peuvent affecter les propriétés passives des surfaces en acier inoxydable lors des tests utilisant le stylo-sonde électrique et la polarisation cyclique (non rapporté). Les conditions de passivation des détergents à base d'acide citrique/oxalique (durée, température et concentration) peuvent affecter le film passif et la durée de l'exposition au tampon stocké. Un traitement de passivation avec un mélange à base d'acide citrique/oxalique à 5 % min. en volume à 80 °C pendant 90 minutes a permis d'obtenir une surface passive lors des tests utilisant le stylo-sonde électrique, la polarisation cyclique et la technologie XPS/ESCA. La passivation de l'échantillon d'acier inoxydable avec un détergent à base d'acide citrique/oxalique à 15 % en volume a maintenu une surface passive au test du stylo-sonde électrique pendant plus de 96 heures après son exposition au tampon de chlorure 1 M.

Ces informations ont permis au fabricant de placer des minuteries sur certaines cuves de stockage du tampon et du produit pour informer les opérateurs lorsque le cycle de passivation est nécessaire.

2. Étude de cas II

La deuxième étude de cas est similaire à la première décrite ci-dessus. Un fabricant multinational de produits de fractionnement du plasma s'est aperçu de la présence d'une micro-piqûration et de rouge dans certaines cuves de préparation de solutions tampons en acier inoxydable 316L. Les tampons comprenaient du chlorure de sodium 0,1 M, du chlorure de sodium 0,15 M, du chlorure de sodium 1 M, du chlorure de sodium 3 M, de l'acétate de sodium 20 mM, du NaCAP 2,1 M, de l'acétate de pH 5, de l'acide acétique 1 M et de l'acide acétique 1

M additionné de chlorure de sodium 1 M.

Les objectifs étaient les suivants :

- 1) Vérifier le nettoyage des résidus de tampon ;
- 2) Confirmer l'exposition ayant entraîné la perte du film passif ;
- 3) Vérifier que le traitement de passivation protège la surface contre l'exposition au tampon.

Les tests des conditions 1 à 3 ont été effectués comme indiqué ci-dessus.

L'examen a donné les résultats suivants :

Toutes les solutions tampons après séchage à l'air sur un échantillon d'acier inoxydable 304 avec une finition 2B ont été efficacement nettoyées avec de l'eau déionisée en 5 minutes, à température ambiante, dans un bain d'immersion à agitation à faible mélange.

Les tampons d'acétate de pH 5 et d'acide acétique 1 M additionné de chlorure de sodium 1 M exposés à des échantillons passifs d'acier inoxydable 316L ont corrodé le film passif dans un délai de 72 à 96 heures, comme déterminé par un test au stylo-sonde électrique et confirmé par des tests au brouillard salin et au sulfate de cuivre.

Des échantillons d'acier inoxydable 316L lavés et rincés, passifs avec un détergent à base d'acide phosphorique/citrique à 10 % en volume à 80 °C pendant 40 minutes ont ensuite été rincés à l'eau et séchés à l'air à température ambiante pendant 1 heure avant le test. Les échantillons ont été exposés à l'acétate de pH 5 ou à l'acide acétique 1 M additionné de chlorure de sodium 1 M, puis ils ont été retirés du tampon tous les 3 à 4 jours, rincés à l'eau et lavés avec un détergent à faible concentration en acide phosphorique/citrique (0,5 % en volume, 80 °C pendant 10 minutes). Les surfaces sont restées passives pendant toute la période de test de 31 jours.

L'eau est efficace pour nettoyer les tampons évalués. Cependant, le temps de maintien sale de l'acide acétique 1 M additionné de chlorure de sodium 1 M et la durée de stockage de la solution peuvent affecter les propriétés passives des surfaces en acier inoxydable lors des tests au stylo-sonde électrique, au sulfate de cuivre et au brouillard salin. Un lavage à l'acide avec un détergent à base d'acide phosphorique/citrique à 0,5 % min. en volume tous les 3 à 4 jours à 80 °C pendant 10 minutes a permis d'obtenir une surface passive pendant 31 jours, tandis que les contrôles non lavés à l'acide ont échoué à 72 heures environ.

Conclusion

Le matériau de prédilection pour la plupart des récipients et équipements réutilisables dans les installations de fabrication conformes aux BPF est l'acier inoxydable 316L. Le matériau de surface doit être sélectionné en fonction de son application et défini dans les spécifications des exigences d'utilisation. Il peut parfois arriver que cet examen technique soit négligé, que les conditions de fabrication changent et que de nouveaux produits soient ajoutés. Les problèmes de compatibilité des substrats, tels que la corrosion et le rouge, peuvent affecter directement l'inspection visuelle, le nettoyage, la désinfection, la génération de particules, l'intégrité des matériaux et, éventuellement, la sécurité du personnel. Lors de l'inspection des récipients et des équipements, si des problèmes récurrents de compatibilité des substrats se posent, une évaluation du risque pour la qualité doit être effectuée, et des données doivent être recueillies à l'aide de modèles expérimentaux tels que ceux présentés dans ce document.

→

Une action corrective peut être mise en œuvre selon une approche scientifique bien étayée et basée sur le risque.

La compréhension de la cause fondamentale du problème de corrosion et sa réduction significative ou son élimination grâce à une maintenance préventive efficace permettra de réduire les actions correctives imprévues, les retards de fabrication et l'impact négatif sur la qualité des produits ou les patients. ■

Références

1. American Standard of Testing Materials (ASTM), A 967 – 99, Standard Specification for Chemical Treatments for Stainless Steel Parts.
2. ASTM, A 380 – 96, Standard Practice for Cleaning, Descaling, and Passivation of Stainless Steel Parts, Equipment, and Systems.
3. American Society of Mechanical Engineers (ASME) Bioprocessing Equipment (BPE). 2014. Non-mandatory Appendix E Passivation Procedure Qualification.
4. FDA website. <http://www.fda.gov/ICECI/EnforcementActions/WarningLetters/2009/ucm148998.htm>. GMP Trends, #886, December 15, 2013.
5. Gietl, M., and Lopolito, P. Rouge & Biofilm: Compounding Cleaning Challenges. PharmTech, White Paper, <http://www.pharmaceuticalonline.com/doc/rouge-biofilm-compounding-cleaning-challenges-0001> September 18, 2014.
6. Deal, A., Klein, D., and Lopolito, P., Cleanroom Technologies, 18 August 2015 pages 18-20 (http://www.cleanroomtechnology.com/technical/article_page/Strategies_for_biofilm_remediation/110760)
7. Deal, A., Klein, D., Lopolito, P., and Schwarz, J., Reinraum, Use of the CDC Biofilm Reactor to Test Cleaning and Disinfection on Roughed Stainless Steel. 20 March 2015. http://www.reinraum.de/news_en.html?id=3179
8. Gonzales, M.M. Stainless Steel Tubing in the Biotechnology Industry. Biotechnology/Pharmaceutical Facilities Design, April 30, 2001.
9. Tverberg, J.C., Ledden, J.A., Rouging in Stainless Steel in WFI and High Purity Water Systems. Proceedings of Tube 2000, Dusseldorf, 2000.
10. Avery, R.E. and Raney, R. K. Rouging in Stainless Steel Equipment for Hygienic Services. European Journal of Parenteral & Pharmaceutical Services, 2008; 13(1): 21-24.
11. Lopolito, P. Addressing Rouge in Biopharmaceutical Manufacturing Equipment. <http://pharmtech.findpharma.com/pharmtech/In+the+Mixer/Addressing-Rouge-in-Biopharmaceutical-Manufacturing/ArticleStandard/Article/detail/686036>, PharmTech, Equipment and Processing Report, September 15th, 2010.
12. International Conference on Harmonization (ICH) Q9- Quality Risk Management. November 2015.
13. Blitz, T., et.al. Test on Rouging and Experiences Dealing with Rouging in Pharmaceutical Production (part 1 of 3). Pharm Eng. March/April 2015. Vol 35. No. 2. pp 60-69.
14. Blitz, T., et.al. Test on Rouging and Experiences Dealing with Rouging in Pharmaceutical Production (part 2 of 3). Pharm Eng. May/June 2015. Vol 35. No. 3. pp 35-44.
15. Blitz, T., et.al. Test on Rouging and Experiences Dealing with Rouging in Pharmaceutical Production (part 3 of 3). Pharm Eng. August 2015. Vol 35. No. 4. pp 81-91.



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.

Science & Solutions for Life

Pour plus d'information, votre contact : Frederic Bar
Frederic_Bar@steris.com

Single Use Systems vs Re-Usable Stainless-Steel Equipment. Compliance & Quality Perspective.

By Thierry Deflandre, Alexandre De Neef & Etienne Michel - GSK
alexandre.de-neef@gsk.com ; thierry.d.deflandre@gsk.com ; etienne.v.michel@gsk.com

One of the current focus of Industry is how to define the "plant of the future".

During some conferences, among the all proposed tracks to improve production processes in term of:

- Flexibility
- Operating time and first to the market

The usage of SUS in aseptic processes, is often seen as the panacea.



This is based on the following assumptions (not an exhaustive list, some suppliers are quite more optimistic):

- No cleaning ;
- No sterilization step during operation ;
- Less maintenance and repair ;
- Absence of cross-contamination risk ;
- Faster to implement in process.

Even if these assumptions are most of the time true, we should not forget some important rules when jumping to an apparent simple solution. When eliminating some risks, some are added.

Is SUS the process equipment panacea for the plant of the future?

1. Authorities' Expectations

Authorities require that equipment, facility and process are designed such that they produce consistently similar, reproducible, desired products which meet the quality standard, and to comply with the regulatory and safety aspects. In few words, the manufacturing process must be under control.

Authorities require also that the equipment, facility and process are designed such that they prevent the product to be adulterated.

What we have seen in the past with the "old fashioned stainless-steel plants", is the increase of authorities' requirements regarding residue management after cleaning. ---->

1.1 Cleaning Requirements for Stainless Steel Equipment

1963 -> 1993	1993 -> 2010	2012 -> ...
Equipment must be clean prior use	Therapeutic dosage (1/1000 - 10 ppm - LD50)	Health-based approach
<ul style="list-style-type: none"> • US GMP Regulation (1963) • US CFR Section 211.67 (1978) 	<ul style="list-style-type: none"> • US FDA Guideline (1993) • PDA TR 29 (1998) • ICH Q7 (2000) • US FDA Guide (2004) • PICs (2007) 	<ul style="list-style-type: none"> • ISPE Risk Mapp (2010) • PDA TR 49 (2010) • PDA TR 29 (2012) • EMA (2014) • APIC (2014) • Eudrallex, PIC/S (2015)
Basic concept	Empiric Safety Factor + Some Toxicological Data	Toxicological Evaluation
Evolution until Health-Based Exposure Limits (HBEL) concept		

What is the situation?

The evolution of the cleaning start with basic consideration to have clean and maintained equipment (generally visual inspection was enough) to high level of requirements taking into consideration:

- Cross-contamination and carryover ;
- Potential Cumulative effect of multiple items of equipment in the process equipment train (MACO calculation) ;
- Toxicological approach (Health-based approach with PDE calculation) ;
- Cleaning limits should be established for the removal of any cleaning agents used (and the removal of maintenance agents should also be evaluated).
- Different sampling techniques (Rinse, swab...);
- Adequate & validated analytical methods ;
- Visual inspection with qualification of operators ;
- Responsibility of contract givers: "Contract givers should either provide a full HBEL assessment to contract manufacturers or provide the data to allow the contract manufacturer to conduct the HBEL assessment"(Q&A EMA: Q5).

As mentioned by Patricia L. Alcock, FDA CDER and confirmed by new Eudrallex: "relying only on visual examination would not be scientifically sound."

1.2 Single Use Systems Requirements

Except general rules to ensure that the material of the SUS to be used in product manufacturing will not adulterate the product. In other words, the manufacture, processing, packing or holding with a SUS, are operated in accordance with Good Manufacturing Practice to assure that product is safe, and has the identity and strength, and meets the quality and purity characteristics which it purports or is represented to possess.

In fact, there is few regulatory requirements that mention directly SUS and current applicable expectations are based on Extractable &

Leachable Primary packaging requirements.

The absence of clear requirements in international reference could lead to a weak validation approach which is not in line with cGMP principle (When implementing a change, the quality of the product should not be downgraded). Then, the change from stainless steel design to SUS approach should ensure the same or higher level of quality (refer to previous chapter regarding cleaning requirements). Consequently, the lack of specific regulatory requirements or expectations should be compensated by a higher level of scrutiny on SUS validation by quality department.

2. Single Use System qualification

As any manufacturing equipment, SUS must be fit for the intended use; to demonstrate it, a qualification exercise must be performed.

But at least, two main risks appear to be considered particularly for SUS:

- By its nature, the SUS qualification exercise is performed on some samples. It is a qualification of a design. Consequently, the SUS manufacturing process must be under a strict control to ensure the SUS in operation is identical to the one qualified.
- The SUS are generally manufactured with plastics and elastomers. These materials potentially leach substances into the product. Consequently, extractable & leachable studies must be performed to assess the potential contamination.

2.1 SUS Manufacturing Process Control

To maintain the right level of control on the SUS manufacturing process, the following should be taken into considerations:

- Assessment of the supplier with quality systems in place to ensure:
 - Rapid investigation and appropriate communication of any deviations during manufacturing steps ;
 - Adequate change management, to inform the customer of any potential impact on the SUS usage ;
 - Strong process validation with a continued process verification in place, giving a monitoring of CQA and CPP that ensure that SUS batches are within the defined criteria and can be deemed identical.
 - Well defined process to manage raw materials suppliers (the entire supply chain should be under control).

As the quality of the process equipment is delegated to a third party (SUS manufacturer), it is crucial to manage the quality through several controls (non-exhaustive):

- Regular destructive or non-destructive tests at manufacturing step (e.g. integrity test, mechanical resistance tests, tests for materials)
- Regular checks on received SUS batches (e.g. dimensional measures, intra-batch parameter)

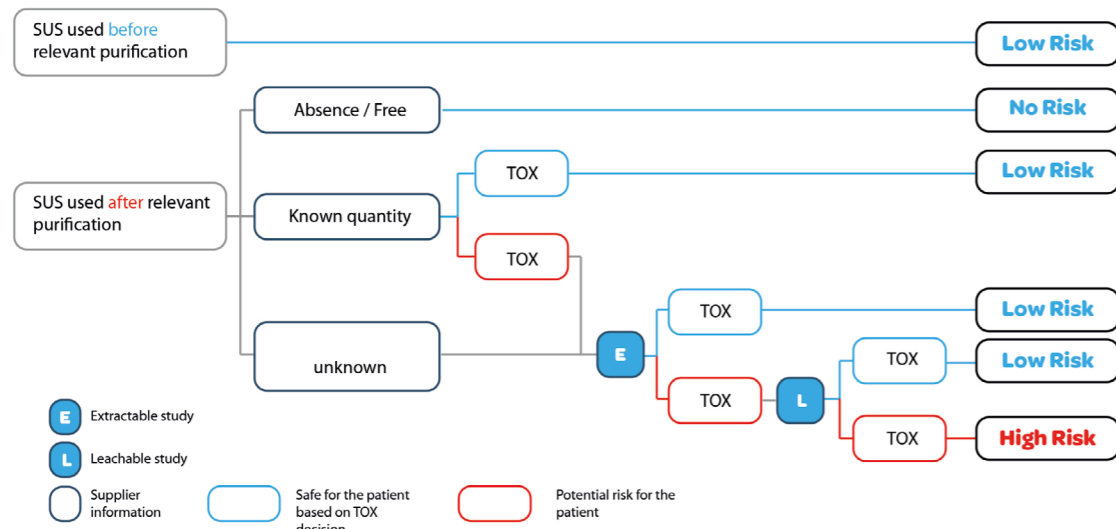


Figure 1: Leachable Assessment

- Periodic assessments (review of several SUS batches data e.g. deviations, changes, inter-batches parameter)
- Audits of the SUS manufacturer.

2.2 Extractable & Leachable Considerations

In comparison with “old fashion stainless steel” approach, the main risk is not cross contamination but contamination from the SUS itself.

To evaluate the risk of contamination of product by the SUS, extractable assessment should consider specific elements like:

- Element that may increase the risk of having leachable substances (in kind and quantity):
- Process step where the SUS is used (filling vs early process steps)
- Cumulative effect of the different SUS in the process
- Contact time duration ;
- Presence of pre-treatment (e.g. sterilization, irradiation).

Other elements may reduce the final risk of having leachable substances (in kind and quantity):

- Potential dilution effect ;
- Presence of purification steps that may potentially eliminate some leached substances (need a demonstration by data generation).

The reference generally used for E&L studies and assessment is the USP 661 currently under revision to integrate and to precise the necessary aspect of SUS (future USP 665). However, as the implementation of this USP is not foreseen before 2025, meantime, companies have to anticipate and to define their own strategy based on current USP and the draft of USP 665/1665. They can also take into consideration documents edited by the BPOG (BioPhorum Operations Group).

If a risk remains after extractable studies, leachable study should be performed to identify and to quantify the level of substance in the product. Toxicologist should determine the acceptable level.

The Figure 1, gives an example on how these elements should be assessed, the first step is to consider the risk to have the presence

of Leachable, for this element the presence of relevant purification steps for the removal of potential Leachable should be used. However other elements should also be considered like contact time duration, type of product in contact with the SUS or the Material Reactivity. The second step is to collect data from supplier (e.g. additives) and assess these data. Based on these information, a toxicological evaluation could be launched on extractable and when needed on leachable to ensure that safety risks are well managed and under control.

3. Discussion

Practically, the increase of cleaning requirements in the past, were important but manageable as it was mainly re-development of cleaning cycles and some collateral impacts on equipment.

For SUS, the clarification or the increase of requirements (e.g. systematic extractable & leachable studies, cumulative effect assessment, toxicological evaluations, SUS manufacture under control - cPK, pPK) could bring a lot of burdens, if these new requirements are not planned in advance.

Building a drug manufacturing plant around SUS could reduce a lot the facility footprint. But as a consequence, in case of increase or clarification of authorities' expectations, the re-design of the facility to come back to stainless steel equipment could hugely impact the drug manufacture in delay and budget (e.g. re-designed studies, building changes, walls re-construction, and requalification activities).

These potential new requirements may also lead to a shortage in supply as the implementation of the corrective actions could take time.

On top of the previous considerations, there is a consensus to start reducing the usage of single-use plastics products for which plastic-free alternatives already exist. Other measures aim to reduce the consumption of the most frequently littered plastic products ; to extend the producers' responsibility; to change the design of some products; and to inform and raise awareness among consumers.

Conclusion

The impact of an increase of authorities' SUS requirements or clarification of them in a near future, could be huge on a plant designed with a large usage of SUS.

As an advice, before jumping into SUS “plant of the future”, consider the constraints related to SUS usage in the similar approach as the cleaning residues management.

References

1963 (US GMP regulation): Some cleaning consideration "Equipment shall be maintained in a clean and orderly manner"
 1978 (US CFR): Section 211.67 added describing equipment cleaning and maintenance
 1993 (US FDA guideline): Guide to inspections for cleaning validation
 2000 (ICH Q7): Guide for active pharmaceutical ingredients
 2004 (US FDA guide): Guide to inspections validation of cleaning processes
 2010 (PDA): TR 49 – Points to consider for Biotechnology Cleaning Validation
 2010 (ISPE): Risk-Based Manufacture of Pharmaceutical Products
 2012 (PDA): TR 29 – Points to consider for Cleaning Validation
 2015 (EMA): Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities
 2015 (Eudralex Vol. 4 – GMP Guidelines Annex 15): Qualification and Validation

Glossary

HBEL: Health-Based Exposure Limits

PDE: Permitted Daily Exposure



Lyon // France
10 Décembre 2020



Conférences, Sessions partenaires, Exposition

Nouvelles technologies
 Implémentation & validation
 Sécurisation de l'approvisionnement
 Intégrité
 Réglementation & Annexe 1

**Programme & inscription
 www.a3p.org**



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.



Associates of Cape Cod Int'l., Inc.

Your Endotoxin & Glucan Experts

www.acciuk.co.uk • (+44) 151.547.7444