

MICHEL HERTSCHUH
Partner, expert technique chez Aktehom



© Aktehom

ROLAND OLLIVIER
Responsable scientifique chez Aktehom



© Aktehom

CONTRÔLE DE LA CONTAMINATION Depuis la sortie de l'annexe 1 en draft en 2017 [1], nous avons tous été amenés à appliquer les préceptes de cette version non officielle en prévision de leur applicabilité. Ce texte est tellement évolutif et dans l'air du temps en termes de pratiques et de mise sous contrôle que se référencer uniquement à la version officielle encore en vigueur de 2008 [2] n'est plus possible. Seulement cette version 2017 avait des lacunes et des futurs requis difficilement applicables en raison de prises de positions trop strictes permettant peu d'alternatives raisonnables.

Dernier round pour l'Annexe 1 en 2020 ?

La version du draft 2020 de l'annexe 1 [3] émise pour une seconde consultation en début de cette année qui se clôture au 20 Juillet est une refonte sérieuse de 70% des articles du premier draft rédigé en 2017. Ces modifications portent notamment sur les lacunes et les imprécisions de la version initiale. Près de 40% du nouveau texte a été remanié en profondeur permettant ainsi de disposer de plus de latitude vis-à-vis des positions initiales restrictives.

Il est demandé d'établir une stratégie de contrôle de la contamination (CCS) pour toute installation afin de définir tous les points de contrôle critiques et d'évaluer l'efficacité de tous les contrôles. En employant la notion de critical control points (CCP) la réglementation suggère que l'analyse de risque de contamination s'appuie sur les concepts de la démarche HACCP qui identifie spécifiquement les différents CCP pour maîtriser les sources de risques. Est-ce que cet emploi de cette notion est délibérée ou fortuite ? A chacun de prendre position sur la mise en application exclusive ou non d'une démarche HACCP comme outil QRM !

La stratégie de contrôle de la contamination n'est pas un concept nouveau dans cette reprise du texte ; elle prend davantage de poids dans son utilité et son obligation d'être

mise en œuvre. Elle est la clef de voûte de toute la maîtrise de l'asepsie dans le cadre de la fabrication des produits stériles et de l'emploi de systèmes à usage unique.

L'intention nouvelle d'élargir le processus d'investigation au-delà de la notion d'impact sur la stérilité s'inscrit dans la volonté d'intégrer tous les risques associés au procédé et à la qualité du produit. En outre, la maîtrise doit être confirmée sur la base d'analyses de tendances sur tous les aspects liés à l'impact produit.

Au-delà des analyses de tendance requises au niveau du monitoring environnemental, intégré au CCS, et quelle que soit maintenant la classe environnementale des salles, elles deviennent aussi systématiques pour la production et la distribution de l'eau pharmaceutique. Le texte précise la nécessité de gérer les dépassements de limites à chaque survenance. La recherche de récurrence de défauts est clairement spécifiée comme indicateur de la maîtrise de la qualité de l'eau. Dans le domaine des utilités, l'annexe 1 Draft 2020 a modifié les requis sur l'EPP1, les gaz et l'emploi du vide dans les procédés de fabrication. Le choix de leur design doit être maintenant légitimé par un exercice de QRM pour justifier la position des différents moyens de contrôle en ligne.

Au niveau des gaz, la stérilité en

aval du filtre terminal au point d'utilisation devra être garantie. Il est recommandé que l'habilitation et la formation du personnel se basent sur le niveau de criticité des opérations et que les compétences requises soient réelles sur différents domaines impactant l'assurance de stérilité (e.g. compétence en microbiologie). Dans l'objectif de respecter la criticité des opérations, les éléments de protection et d'habillage des opérateurs doivent être contrôlés avant utilisation, notamment la date de validité de la stérilisation/décontamination réalisée par le fournisseur. A noter la nécessité de contrôler l'intégrité des éléments de protection avant entrée en zone et de vérifier celle des gants utilisés lors de la sortie.

Les requis relatifs aux différents procédés de stérilisation mis en œuvre pour l'obtention de produits stériles ont été précisés, amendés par rapport à la version de 2017 pour y intégrer des détails plus opérationnels des attentes. Bien que la plupart de ces requis étaient déjà présents dans l'annexe 1 en vigueur [3], ils sont beaucoup plus précis et directs sur la manière d'adresser la conformité réglementaire. L'utilisation d'outils QRM appliqués aux procédés de stérilisation n'est plus la règle ; la démonstration de la fiabilité du procédé doit se baser sur des données scientifiques clairement établies.

Dans le texte, nous pouvons constater un fort remaniement des requis relatifs aux installations et infrastructures, notamment la promotion claire des barrières technologiques pour minimiser l'impact dû à l'intervention humaine. La non mise en place de telles barrières doit être justifiée. Tous les moyens de maintenir la classe A sont précisés avec beaucoup de détails technologiques et de descriptions de méthode relatifs à l'introduction en zone de classe A et aux manipulations aseptiques aux différentes étapes du procédé de Fill & Finish.

Avec les deux versions draft, il y a certes plus de latitude dans la mise en œuvre. Le détail plus important sur la nature et la portée des requis donne une visibilité plus grande sur la déclinaison opérationnelle mais aussi clarifie des attendus qui sont maintenant opposables avec moins d'erreur d'interprétation. ■

Références :

- 1] PIC/S Pharmaceutical Inspection Convention, First Consultation Document on Revision of Annex 1 "Manufacture of Sterile Medicinal Products". DRAFT, 2017
- 2] Annex 1, Nov. 2008. "Manufacture of Sterile Medicinal Products" EudraLex, The Rules Governing, Medicinal Products in the European Union. Volume 4
- 3] PIC/S Pharmaceutical Inspection Convention, 2nd Targeted Consultation Document on Revision of Annex 1 "Manufacture of Sterile Products". DRAFT, 2020