



HAL
open science

L'annexe 1 des bonnes pratiques de fabrication grands principes de la nouvelle révision

Xavier Dejacques

► **To cite this version:**

Xavier Dejacques. L'annexe 1 des bonnes pratiques de fabrication grands principes de la nouvelle révision. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. <dumas-02419492>

HAL Id: dumas-02419492

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02419492v1>

Submitted on 19 Dec 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire HAL, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



HAL Authorization

Année 2019

THESE D'EXERCICE
pour le
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Le 6 Septembre 2019

par Xavier DEJACQUES

**L'ANNEXE 1 DES BONNES PRATIQUES DE FABRICATION
GRANDS PRINCIPES DE LA NOUVELLE REVISION**

Jury

Président : **M. Jean Michel CARDOT** Professeur des Universités,
Biopharmacie et Technologie pharmaceutique

Membres **M. Eric BEYSSAC** Professeur des Universités,
Biopharmacie et Technologie pharmaceutique

M. Guillaume BONNAS Docteur en Pharmacie
Responsable Production, Unither

M. Sacha GALLET Docteur en Pharmacie
Responsable Qualité, Cenexi

Mme Lucie LEHMANN Docteur en Pharmacie
Responsable Qualité, Cheplapharm

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

Remerciements

Je remercie M. Jean-Michel CARDOT, de me faire l'honneur de présider le jury de ma thèse, après avoir été mon professeur quelques années auparavant. Je le remercie d'avoir été patient suite à quelques tentatives infructueuses, et d'être compréhensif vis-à-vis de ma situation.

Je remercie M. Eric BEYSSAC, d'avoir accepté de faire partie de mon jury en tant que professeur de l'Université d'Auvergne. Je remercie également Lucie LEHMANN, Guillaume BONNAS et Sacha GALLET qui complètent mon jury.

Je remercie les professeurs des facultés de Pharmacie de Lyon et de Clermont-Ferrand qui m'ont permis d'être ce que je suis, qui m'ont soutenu durant mon parcours universitaire et ont bâti les fondements de ma carrière grâce à leur partage de connaissances.

Je tiens à remercier spécialement M. Alain CUINE, responsable de l'équipe BD Simplist, qui nous a quitté récemment. Il a été un exemple pendant mes 5 années passées chez Becton Dickinson, de par sa sympathie, sa culture, sa rigueur. Merci également à Mme Barbara ALVES, ma responsable réglementaire chez BD, pour m'avoir appris mon métier durant tant d'années.

Je remercie M. Sacha GALLET avec qui je passe des journées toujours plus enrichissantes et jamais monotones chez Cenexi. Merci de m'avoir convaincu de rejoindre ton équipe, de me donner cette opportunité de donner un nouvel élan à ma carrière, et en espérant que cette collaboration dure encore des années.

Je tiens à remercier particulièrement toute ma famille, mes parents qui je l'espère sont fiers de leur fils de là où ils sont. Je remercie mes frères pour leur amour, leur soutien, leurs constants encouragements, leur foi en moi.

Je remercie Abenan, pour sa patience et son soutien dans les moments difficiles, pour nos projets communs, nos rêves qui m'ont donné tant de courage. Merci enfin, à mes amis pour leur soutien et leur compréhension durant toutes ces années.

Enfin, plus qu'un remerciement, un espoir que ma fille Soa soit fière de son papa.

Table des illustrations

Les figures

<i>Figure 1 : Date de création des principales GMP dans le monde entre 1963 et 1978</i>	17
<i>Figure 2 : Limites de contaminations environnementale et biologique par classe de salle propre</i>	28
<i>Figure 3 : Aperçu d'un procédé typique de Quality Risk Management</i>	37
<i>Figure 4 : Schéma d'une zone conventionnelle Classe A</i>	50
<i>Figure 5 : Schéma d'un isolateur</i>	51
<i>Figure 6 : Schéma d'un RABS actif</i>	52
<i>Figure 7 : Schéma d'un RABS passif</i>	53
<i>Figure 8 : Schéma d'un RABS clos</i>	53
<i>Figure 9 : Schéma de principe de la technologie BFS</i>	54
<i>Figure 10 : Exemples d'étapes de fabrication et Classes des salles dans lesquelles elles peuvent avoir lieu, pour les produits à stérilisation terminale</i>	58
<i>Figure 11 : Exemples d'étapes de fabrication et Classes des salles dans lesquelles elles peuvent avoir lieu, pour les produits à fabrication aseptique :</i>	58
<i>Figure 12 : Schéma de principe du PUPSIT</i>	62
<i>Figure 13 : Limites de contamination particulaire au repos et en production dans les salles propres</i>	65
<i>Figure 14 : Limites de contamination microbiologique au repos et en production dans les salles propres</i>	66

Les tableaux

<i>Tableau I : Les chapitres traitant des produits finis des principales GMP dans le monde</i>	21
<i>Tableau II : Les annexes des principales GMP dans le monde</i>	22
<i>Tableau III : Equivalence entre norme ISO et classification GMP pour les salles propres</i>	27
<i>Tableau IV: Structure de la nouvelle révision de l'Annexe 1</i>	46

TABLE DES MATIERES

PARTIE I : LE CONTEXTE	12
1 Les « Good Manufacturing Practices »	13
1.1 L'arrivée de la qualité dans l'industrie pharmaceutique	13
1.1.1 La qualité dans l'industrie agro-alimentaire	13
1.1.2 Le Sulfanilamide (années 30)	14
1.1.3 Le Thalidomide (Années 60)	15
1.1.4 Le Talc Morhange (années 70)	15
1.1.5 Le Dextrose (1972)	16
1.2 L'arrivée des GMP dans le monde	17
1.2.1 US-GMP	17
1.2.2 OMS-GMP	18
1.2.3 PIC/S GMP	19
1.2.4 Les GMP européennes	19
1.3 Etat des lieux des différentes GMP	20
1.3.1 Structure des guides GMP	20
1.3.2 Structure des annexes des principales GMP dans le monde	22
1.4 Contenu des GMP	23
1.4.1 Les grands principes des GMP	23
1.4.2 Les 5M	24
1.4.3 Contenu des GMP Européennes	25

2	<i>La fabrication des produits stériles</i>	26
2.1	Le médicament stérile	26
2.1.1	Contamination microbienne	26
2.1.2	Contamination particulaire.....	26
2.1.3	Contamination pyrogène	26
2.2	Spécificités du médicament stérile	26
2.2.1	Les salles propres	27
2.2.2	Stérilisation	29
2.2.3	La qualité de l'eau.....	31
	PARTIE II UNE REVISION ATTENDUE	32
1	<i>La révision de 2008</i>	33
1.1.1	Contexte.....	33
1.1.2	Les changements principaux.....	33
2	<i>Les guidelines ICH Q8, Q9 et Q10</i>	34
2.1.1	Présentation de l'ICH (International Conference on Harmonisation).....	34
2.1.2	ICH Q8 (Pharmaceutical Development)	35
2.1.3	ICH Q9 « Quality Risk Management »	36
2.1.4	ICH Q10 « Pharmaceutical Quality System »	39
2.2	Contexte	39
2.3	Structure du document	39
2.3.1	Chapitre 1: le Système Qualité Pharmaceutique	39

2.3.2	Chapitre 2 « Responsabilités de la direction » :.....	41
2.3.3	Chapitre 3 "Amélioration continue de la performance des processus et de la qualité des produits" : ...	41
2.3.4	Chapitre 4 "amélioration continue du système qualité pharmaceutique" :.....	42
2.3.5	Conclusion.....	43
3	<i>Les nouvelles technologies</i>	43
	PARTIE III LE DRAFT DE L'ANNEXE 1	44
1	<i>Présentation du document</i>	45
1.1	Quelques dates	45
1.2	Structure du document	46
2	<i>Les nouveautés de cette révision</i>	47
2.1	Les grands concepts	47
2.1.1	Quality Risk Management	47
2.1.2	Contamination Control Strategy	48
2.1.3	Pharmaceutical Quality System	49
2.2	Les « nouvelles » technologies	49
2.2.1	L'isolateur	50
2.2.2	Le RABS (Restricted Access Barrier System)	52
2.2.3	Form-Fill-Seal	54
2.2.4	Technologie Blow-Fill-Seal	55
2.2.5	Single Use System	56
3	<i>Les autres changements</i>	57

3.1	Personnel	57
3.2	Locaux	57
3.3	Equipement	60
3.4	Utilités.....	60
3.4.1	Les utilités à risque supérieur	60
3.4.2	Les systèmes d'eau	60
3.5	Production.....	61
3.5.1	Les procédés de stérilisation.....	61
3.5.2	Les techniques de fabrication des médicaments stériles	63
3.6	Monitoring	64
CONCLUSION.....		67

Abréviations

AMM	<i>Autorisation de Mise sur le Marché</i>
BFS	<i>Blow-Fill-Seal</i>
BPF	<i>Bonnes Pratiques de Fabrication</i>
CCS	<i>Contamination Control Strategy</i>
CFR	<i>Code of Federal Regulation</i>
CNOP	<i>Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens</i>
CSP	<i>Code de la Santé Publique</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FFS	<i>Form-Fill-Seal</i>
GMP	<i>Good Manufacturing Practices</i>
HACCP	<i>Hazard Analysis Critical Control Point</i>
HVAC	<i>Heating, Ventilation and Air-Conditioning</i>
ICH	<i>International Conference on Harmonization</i>
IMP	<i>Investigational Medicinal Product</i>
IPC	<i>In Process Control</i>
ISO	<i>International Standard Organisation</i>
L.D.	<i>Ligne Directrice</i>
NA	<i>Non Applicable</i>
NF	<i>National Formulary</i>
OMS	<i>Organisation Mondiale de la Santé</i>
ONU	<i>Organisation des Nations Unies</i>
PE	<i>Pharmacopée Européenne</i>
PIC	<i>Pharmaceutical Inspection Convention</i>
PIC/S	<i>Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme</i>
PQS	<i>Pharmaceutical Quality System</i>
PR	<i>Pharmacien Responsable</i>
QP	<i>Qualified Person</i>
QRM	<i>Quality Risk Management</i>
SUS	<i>Single Use Systems</i>
US	<i>United States</i>
USP	<i>United States Pharmacopeia</i>
WFI	<i>Water For Injection</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>

INTRODUCTION

L'OMS définit les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) comme « un des éléments de l'assurance de la qualité, garantissant que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon uniforme et selon des normes de qualité adaptées à leur utilisation et spécifiées dans l'autorisation de mise sur le marché ».

Les BPF (Bonnes Pratiques de Fabrication) sont l'appellation française des GMP (Good Manufacturing Practices). Ainsi, afin de faciliter la compréhension, il sera question dans cette thèse des GMP. Elles sont une partie importante de l'Assurance Qualité dans l'industrie pharmaceutique. Elles ont pour but de maîtriser la qualité des produits fabriqués par le détenteur d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).

Depuis leurs premières parutions dans les années 1960, les GMP ont régulièrement évolué pour prendre en compte les avancées technologiques, mais aussi pour garantir une meilleure qualité des médicaments, ce produit de consommation si particulier.

Le médicament stérile, en plus des normes de qualité inhérentes au médicament, doit répondre à des critères spécifiques garantissant sa stérilité, afin de ne pas compromettre la santé du patient. C'est pour cela qu'une Annexe entière lui est consacrée dans les GMP.

Cette thèse a pour vocation de mieux expliquer la dernière version de l'Annexe 1 des GMP traitant de la fabrication des médicaments stériles, dont le brouillon (« draft ») est paru le 20 Décembre 2017, et dont la version finale est attendue dans les prochains mois. Bien qu'elle puisse être sujet à des modifications suite à une période de consultation, la version finale ne se différenciera pas, dans les grands principes, de la version de Décembre 2017. Le texte paru en Décembre 2017 ayant été publié en anglais, le terme « draft » sera ici utilisé.

Dans un premier temps, un état des lieux de la Qualité dans l'industrie pharmaceutique sera établi. Puis il sera question de comprendre pourquoi il était nécessaire de réviser profondément l'Annexe 1 des GMP. Enfin, les grands principes ainsi que les changements à prévoir, qu'ils soient majeurs ou mineurs dans l'approche globale ou sur le terrain, seront étudiés.

PARTIE I : LE CONTEXTE

1 Les « Good Manufacturing Practices »

1.1 L'arrivée de la qualité dans l'industrie pharmaceutique

Les Bonnes Pratiques de Fabrication sont le résultat d'une longue histoire et de la volonté de mieux maîtriser la qualité des produits pharmaceutiques.

Aux Etats-Unis, des lois fédérales ont été signées au XXème siècle, servant de base à la mise en place des GMP. En effet, au début du XXème siècle, aucune réglementation fédérale n'existe aux Etats-Unis pour contrôler la fabrication des médicaments. Les industries pharmaceutiques, mais aussi alimentaires, en plein essor suite à la révolution industrielle du siècle précédent, n'avaient aucune règle qualité, ni d'autorité de régulation pour contrôler la bonne qualité des produits. La technologie et les connaissances n'étant elles non plus pas encore très évoluées, les conditions dans l'industrie pharmaceutiques étaient très loin des standards qualité, que ce soit en terme de fabrication, de contrôle des produits (matières premières et produits finis), ou d'étiquetage.

Il aura fallu plusieurs scandales sanitaires à travers le monde, y compris en industrie agro-alimentaire avant que les gouvernements ne mettent en place des règles à suivre par les industriels, afin de garantir des produits de qualité, efficaces et fabriqués en toute sécurité

Certains exemples historiques ayant participé à l'évolution de la réglementation sont repris dans les paragraphes qui suivent.

1.1.1 La qualité dans l'industrie agro-alimentaire

Aux Etats-Unis, en 1903, un chimiste du ministère de l'Agriculture, tente de démontrer la nocivité des additifs introduits dans les aliments. Pour cela, il crée une salle de restauration au rez de chaussée du ministère, dans laquelle sont conviés des volontaires sains. Le but est de leur servir des plats dans lesquels des additifs de l'époque (borax, formaldéhyde, acide sulfurique, etc) ont été ajoutés. Les participants sont rapidement atteints de maux de tête, de maux d'estomac ou de douleurs digestives, prouvant l'hypothèse de ce chimiste.

Quelque temps après, en 1906, Upton Sinclair publie un roman intitulé "The Jungle". Le récit se déroule dans le quartier des abattoirs à Chicago, et dépeint les excès du capitalisme, les collusions entre industriels et politiciens et la corruption qui en découle, sur fond de misère sociale des travailleurs et d'exploitation des immigrés. Mais ce qui choque surtout l'opinion

publique, c'est la description qui est faite par l'auteur des conditions d'hygiène déplorables qui sont en place dans ces usines. Suite à la parution du roman, une enquête est diligentée par le président Roosevelt, enquête qui confirme les descriptions du roman.

C'est à la suite de ces événements, en 1906, que le « Pure Food and Drug Act » est adopté par le Congrès. C'est la première loi de protection du consommateur adoptée aux Etats-Unis, qui mènera à la création de la FDA (Food and Drug administration) en 1930, autorité de santé encore en place aujourd'hui. L'objectif principal de cette loi est d'interdire la production, la vente et le transport de nourriture, de marchandises ou d'alcool dénaturés ou portant un étiquetage mensonger. Elle interdit le transport entre états d'aliments et de médicaments illicites, sous peine de saisie des produits et de poursuite des responsables.

Si cette loi de 1906 a permis d'avancer en termes de protection du consommateur, elle comporte encore de nombreux manquements. Elle permet maintenant aux autorités de poursuivre les industriels ne respectant pas les nouvelles règles, mais elle n'oblige en rien une mise en conformité proactive et n'est pas assortie d'une autorisation préalable basée sur l'inspection du fabricant.

Il va falloir attendre un nouveau scandale avant que le Congrès américain décide d'agir en promulguant une nouvelle loi de protection des citoyens.

1.1.2 Le Sulfanilamide (années 30)

Le sulfanilamide était dans les années 1930 un médicament fabriqué sous forme de comprimé et de poudre pour traiter les infections à streptocoques. Afin de faciliter son administration chez l'enfant, la société Massengill Company développe puis commercialise en 1937 une forme liquide de ce médicament, en utilisant le diéthylène glycol comme solvant. Très vite, des cas d'insuffisance rénale, de fortes douleurs abdominales, de nausées, de vomissements et de convulsions, mais surtout de nombreux cas de décès sont rapportés chez des enfants traités par le sulfanilamide sous forme liquide. Le lien avec la toxicité du diéthylène glycol est rapidement établi. Mais la loi n'oblige pas à ce moment-là le fabricant à soumettre ses produits à des tests d'innocuité, et Massengill ne sera finalement inculpé que d'une infraction mineure d'étiquetage.

En réaction à cette tragédie faisant ressortir les limites de la loi de 1906, le Federal Food Drug and Cosmetic Act est adopté en 1938. Il oblige les fabricants de médicaments à démontrer qu'un médicament est sans danger avant de le commercialiser. Cette loi prévoit également pour la

première fois une réglementation pour les cosmétiques et les dispositifs médicaux. Afin de pouvoir faire respecter cette loi, la FDA est pour la première fois autorisée à inspecter les industriels afin de s'assurer de leur respect des règles de qualité et de sécurité.

1.1.3 Le Thalidomide (Années 60)

Le thalidomide est un médicament prescrit dans le traitement des nausées matinales chez la femme enceinte. Lorsque le thalidomide est présenté à la FDA pour obtenir une AMM aux Etats-Unis, l'examinatrice chargée d'étudier le dossier d'enregistrement refuse d'approuver le produit, bien qu'il ait reçu une AMM dans de nombreux pays dont le Canada. Elle s'étonne de l'absence totale d'effets secondaires notoires et demande des études complémentaires à l'industriel.

En parallèle, le produit étant commercialisé dans de nombreux pays, de nombreux cas de malformations de nouveaux-nés sont rapportés, et comme dans les scandales précédents, le lien est rapidement fait entre l'ingestion de thalidomide par la femme enceinte et la survenue de malformation chez son enfant.

En raison de la nature très médiatisée de l'incident de thalidomide, l'opinion publique a poussé le Congrès à adopter à l'unanimité le Drug Efficacy Amendment de 1962. Cet amendement a renforcé le contrôle des médicaments sur ordonnance, des nouveaux médicaments et des médicaments expérimentaux. Avant d'approuver un médicament, il faut désormais démontrer son efficacité, les industries pharmaceutiques doivent envoyer des rapports sur les effets indésirables à la FDA et la publicité des médicaments dans les journaux médicaux est nécessaire pour fournir des informations complètes aux médecins (balance bénéfique/risque), Le Drug Efficacy Amendment de 1962 a formalisé les bonnes pratiques de fabrication.

Cette tragédie est également à l'origine de la création du centre mondial de pharmacovigilance, qui se trouve aujourd'hui à Uppsala en Suède.

1.1.4 Le Talc Morhange (années 70)

Dans les années 1970 ; en France, 36 enfants décèdent et plus de 200 autres sont intoxiqués par du talc dans la région de Charleville Mézières. Devant la multiplication de ces cas suspects, une investigation est demandée à l'INSERM. Très vite, il apparaît que le point commun entre tous les enfants touchés est l'utilisation du talc provenant de la société Morhange. Un échantillon est donc analysé et il s'avère que le talc en question contient 6.4% d'hexachlorophène, un

bactéricide puissant utilisé dans des produits cosmétiques et d'hygiène. L'enquête montre que ce bactéricide puissant a été mélangé par erreur à du talc, chez un sous-traitant fabricant du talc pour la société Morhange. Les fûts d'hexachlorophène étaient stockés sans précaution et une erreur de manipulation a provoqué le mélange d'une partie d'un fût avec du talc.

1.1.5 Le Dextrose (1972)

La scandale se déroule à l'hôpital de Plymouth dans lequel 5 patients meurent en 1972 après avoir subi une injection de dextrose.

Le lot de bouteilles de dextrose a été libéré une année auparavant, sur la base de contrôles de stérilité négatifs. Néanmoins, l'enquête montre que la stérilisation finale par autoclave de ce lot n'a pas fonctionné correctement, et que seules les bouteilles placées dans le haut de l'autoclave ont subi une stérilisation adéquate, alors que les bouteilles situées en bas de l'autoclave ont subi une stérilisation insuffisante. De plus, les bouteilles analysées pour la libération du lot ont été échantillonnées seulement dans le haut de l'autoclave, laissant à penser que le lot entier était bien stérile.

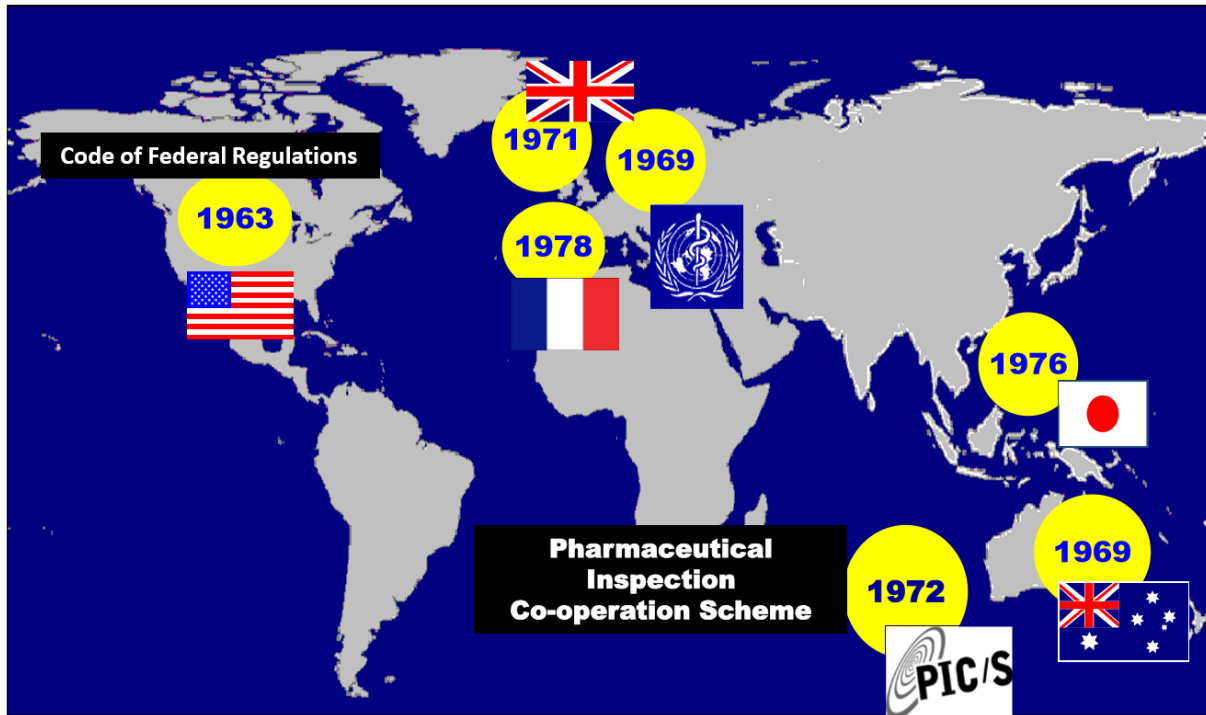
A la suite de ces affaires, les différentes autorités de santé mondiales prennent conscience de l'importance de mettre en place un cadre strict entourant la fabrication, le contrôle et la distribution des médicaments et des produits de santé.

La deuxième partie du 20ème siècle voit donc l'émergence de lois aux niveaux nationaux, régionaux et internationaux.

1.2 L'arrivée des GMP dans le monde

La carte ci-dessous décrit les différentes GMP dans le monde, avec leur date de première parution.

Figure 1 : Date de création des principales GMP dans le monde entre 1963 et 1978



Ci-dessous seront présentées les GMP

1.2.1 US-GMP

Les premières « Good Manufacturing Practices » apparaissent aux Etats-Unis, à la suite des scandales sanitaires décrits plus haut. Elles concernent les produits finis pharmaceutiques

Elles seront suivies en 1978 des Good Manufacturing Practices pour les substances actives (21 CFR Parts 210 et 211) et pour les dispositifs médicaux (21 CFR 820). Les GMP pour les substances actives ont également des équivalents en Europe. Un guideline ICH Q11 « on development and manufacture of drug substances » est même paru en Mai 2011.

La particularité des GMP aux Etats-Unis est qu'elles n'ont jamais été révisées depuis 1978, contrairement aux autres pays ou régions du monde. Cela provient du fait que le premier paragraphe des GMP de 1978 (section 21 CFR 210.1 (a)) éditée la règle suivante: "The regulations set forth in this part and in parts 211 through 226 of this chapter contain the

minimum current good manufacturing practices for methods to be used inthe manufacture, processing, packing, or holding of a drug”

Les mots importants de ce paragraphe sont « current » et « minimum ». En effet, les requis énoncés dans ces GMP sont un minimum à respecter par les fabricants, ce qui ne les empêche pas de devoir respecter les « current » pratiques. C’est pour cette raison qu’aux Etats-Unis, les bonnes pratiques sont nommées cGMP pour Current Good Manufacturing Practices, ceci afin de faire valoir leur côté évolutif. En outre, de nombreux guides (guidances) ont depuis été publiés par la FDA afin d’aider les fabricants et les inspecteurs à interpréter au mieux les GMP sur de nombreux sujets plus précis, comme par exemple le guidance de 2003 traitant des « Aseptic Processing Electronic Record », ou le guidance « Container and Closure System Integrity Testing in Lieu of Sterility Testing as a Component of the Stability Protocol for Sterile Products » de Janvier 2008.

1.2.2 OMS-GMP

L’OMS (Organisation Mondiale de la Santé) ou WHO (World Health Organization) a été créée en 1948. C’est une organisation qui fait partie de l’ONU (Organisation des Nations Unies) et dont la vocation est d’« amener tous les peuples du monde au niveau de santé le plus élevé possible », selon sa Constitution, qui définit la santé comme « un état de complet bien-être physique, mental et social et ne consistant pas seulement en une absence de maladie ou d’infirmité »

L’OMS compte aujourd’hui 7000 collaborateurs travaillant dans 150 pays, 6 bureaux régionaux et au siège situé à Genève.

Afin de poser un cadre réglementaire dans le domaine de la santé, dans des pays ne disposant pas des moyens nécessaires à cet exercice, l’OMS publie des directives ayant valeur de réglementation.

Au sein de l’organisation, le comité d’évaluation des directives travaille à la conception, le suivi de ces directives. Il a également un rôle de lien entre les différents acteurs de santé par la collaboration. C’est ce comité qui a participé à l’élaboration du draft de l’Annexe 1.

1.2.3 PIC/S GMP

Le PIC/S (Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme) a été organisé en 1995, à partir du PIC (Pharmaceutical Inspection Convention) de 1970. Il s'agit d'une organisation informelle ayant comme membres nombre d'autorités de santé (52 à travers le monde) et travaillant à l'harmonisation des procédures d'inspection à travers le monde. Pour y parvenir, le PIC/S souhaite établir des normes communes dans le domaine des BPF, et propose des formations pour les inspecteurs. Il a pour mission également de mettre en contact les différentes autorités de santé, les organisations régionales et internationales, afin de promouvoir la coopération et la confiance mutuelle entre toutes ces organisations.

En tant qu'acteur de la coopération entre les autorités, le PIC/S élabore également des GMP. A leur création en 1972, ces GMP étaient similaires aux OMS-GMP, puis ont évolué pour prendre en compte les évolutions dans le domaine de la santé. Le PIC/S est un acteur majeur de l'évolution des réglementations, et à ce titre, il a été partie prenante de la publication du draft de l'Annexe 1 en Décembre 2017.

1.2.4 Les GMP européennes

1.2.4.1 L'Orange Book de 1971

Ce guide a été publié pour la première fois au Royaume Uni en 1971, sous le nom de « Guide to Good Pharmaceutical Manufacturing Practice ». Relativement court (une trentaine de pages), il est conçu comme un outil d'aide aux industriels dans la compréhension des attentes des autorités de santé concernant la fabrication des médicaments. C'est ainsi le première guide européen traitant des bonnes pratiques à utiliser dans l'industrie pharmaceutique.

Des révisions de l'Orange Book ont eu lieu en 1977 et en 1983 afin de clarifier et détailler certains points.

Puis, au début des années 90, avec l'importance grandissante des lois européennes, l'idée d'un guide commun à tous les pays européens prend forme, et en 1991, la Directive européenne 91/356/EEC est signée, donnant naissance aux EU GMP. Ces GMP européennes ont remplacé les anciennes GMP nationales

1.2.4.2 EU-GMP

Jusqu'au début des années 1990, chaque pays européen possédait ses propres GMP. Les industriels du médicament étaient donc inspectés par leurs autorités nationales, mais également par les inspecteurs des pays voisins dans le cas où ils souhaitaient commercialiser leurs produits dans le pays en question. L'adoption des EU GMP en 1991 a permis de simplifier cela, par l'harmonisation des pratiques de bonne fabrication. En conséquence, les GMP nationales ont disparu pour être remplacées par un seul texte commun, et les inspections se font depuis cette date par les autorités de santé du pays dans lequel est implanté le fabricant, et une reconnaissance mutuelle permet d'exporter les médicaments à travers toute l'Europe. Ce système de reconnaissance mutuelle est toujours en vigueur aujourd'hui, et il s'agit du plus important agrément dans le monde.

Une base de données a également été créée (EudraGMP) afin de rassembler tous les certificats GMP de tous les fabricants à travers l'Europe.

Les GMP européennes sont scindées en 2 textes : l'un concerne les médicaments à usage humain (Directive 91/356/EEC) et l'autre les médicaments à usage vétérinaire (Directive 91/412/EEC). Ces textes ont la même structure et sont très similaires dans leurs requis. Ils ont valeur de loi et doivent être transposés en loi nationale par les différents gouvernements européens.

Alors que la Directive de 1991 concernant les médicaments à usage vétérinaire est toujours d'actualité aujourd'hui, la Directive sur les médicaments à usage humain a été révisée en 2003 (Directive 2003/94/EC), essentiellement dans le but d'introduire la notion d'IMP (Investigational Medicinal Product)

1.3 Etat des lieux des différentes GMP

1.3.1 Structure des guides GMP

Comme nous venons de le voir, les dernières années ont vu évoluer de manière significative les GMP, et l'on peut s'apercevoir de la volonté d'harmonisation des pratiques entre les différentes autorités mondiales, sous l'impulsion de structures comme le PIC/S.

Le tableau ci-dessous présente les différents chapitres des GMP traitant des produits finis issues des quatre organisations traitées jusqu'ici :

Tableau I : Les chapitres traitant des produits finis des principales GMP dans le monde

Chapitre	FDA	OMS	PIC/S	EU
1	Généralités	AQ	AQ	AQ
2	Organisation	Grands principes des GMP	Personnel	Personnel
3	Locaux	Sanitisation	Locaux & Matériel	Locaux & Matériel
4	Matériel	Validation	Documentation	Documentation
5	Matières	Réclamations	Production	Production
6	Fabrication	Rappels	Contrôle	Contrôle
7	Conditionnement	Sous-traitants	Sous-traitants	Sous-traitants
8	Distribution	Audits	Réclamations/Rappels	Réclamations/Rappels
9	Contrôle	Personnel	Auto-inspections	Auto-inspections
10	Documentation	Formation	NA	NA
11	Produits retournés	Hygiène	NA	NA
12	NA	Locaux	NA	NA
13	NA	Matériel	NA	NA
14	NA	Matières	NA	NA
15	NA	Documentation	NA	NA
16	NA	Production	NA	NA
17	NA	Contrôle	NA	NA

Bien qu'en apparence des disparités peuvent apparaître, il est à noter que c'est en grande partie des différences de forme qui existent entre ces différents guides. La concordance des couleurs ci-dessus entre certains des principaux chapitres traitant des mêmes sujets dans les différentes GMP, démontre cette homogénéité.

Ce tableau ne traite pas des principes actifs, qui ont leur propre guideline. Un guideline ICH Q11 « on development and manufacture of drug substances » est paru en Mai 2011.

1.3.2 Structure des annexes des principales GMP dans le monde

Tableau II : Les annexes des principales GMP dans le monde

Chapitre	OMS	PIC/S	EU
1	Produits stériles	Produits stériles	Produits stériles
2	Biologiques	Biologiques	Biologiques
3	Radiopharmaceutiques	Radiopharmaceutiques	Radiopharmaceutiques
4	A base de plantes	Vétérinaire	Vétérinaire
5	Médicaments expérimentaux	Vétérinaire bio	Vétérinaire bio
6	Echantillonnage	Gaz médicinaux	Gaz médicinaux
7	Susstances dangereuses	A base de plantes	A base de plantes
8	Principes actifs	Echantillonnage	Echantillonnage
9	Laboratoires Contrôle Qualité	Liquides / Pateux	Liquides / Pateux
10	Validation	Aérosols doseurs	Aérosols doseurs
11	HVAC	Informatisation	Informatisation
12	Eau purifiée	Ionisation	Ionisation
13	HACCP	Médicaments expérimentaux	Médicaments expérimentaux
14	NA	Dérivés du sang	Dérivés du sang
15	NA	Qualification / Validation	Qualification / Validation
16	NA	Certification par la Personne Qualifiée	Certification par la Personne Qualifiée
17	NA	Libération paramétrique	Libération paramétrique
18	NA	Principes actifs	Principes actifs
19	NA	Echantillothèque	Echantillothèque

Comme il a été noté plus haut, la FDA ne publie pas d'annexes aux cGMP, mais des guides (guidances) qui reprennent les principes dans le contenu aux annexes publiées par les organisations ou autorités internationales.

Les guidances sont consultables sur le site de la FDA sur des sujets communs à ceux du tableau ci-dessus, comme les guidances « Sterile drug products produced by aseptic processing », « Container and Closure System Integrity Testing in Lieu of Sterility Testing as a Component

of the Stability Protocol for Sterile Products » ou « Process validation : General principles and practices ».

1.4 Contenu des GMP

1.4.1 Les grands principes des GMP

Si l'on devait résumer les GMP en 10 grands principes à appliquer dans l'industrie, ils se définiraient ainsi :

1/ Écrire les modes opératoires et les instructions afin de fournir une "feuille de route" nécessaire à la conformité aux GMP et à une production de qualité régulière.

2/ Suivre scrupuleusement procédures et instructions pour prévenir toute contamination, inversion ou erreur.

3/ Renseigner rapidement et précisément le travail en cours dans un but de conformité aux procédures et de traçabilité.

4/ Prouver que les systèmes font ce pour quoi ils sont conçus en effectuant des démarches formelles de validation.

5/ Intégrer les procédés, la qualité du produit et la sécurité du personnel dans la conception des bâtiments et des équipements.

6/ Effectuer la maintenance des bâtiments et équipements de manière régulière et efficace.

7/ Développer et démontrer clairement les compétences au poste de travail.

8/ Protéger les produits contre toute contamination en adoptant des habitudes régulières et systématiques de propreté et d'hygiène.

9/ Construire la qualité dans les produits par un contrôle des matières premières et des processus tels que la fabrication, l'emballage, l'étiquetage, etc.

10/ Planifier et effectuer régulièrement des audits afin d'assurer conformité aux BPF et efficacité au système qualité.

1.4.2 Les 5M

Ces principes sont souvent résumés autour des "5M". Ce sont les 5 référentiels qui doivent être respectés pour être dans les normes GMP :

- Matériel: identifié, entretenu, nettoyé, qualifié
- Méthodes: disponibles, détaillées, précises, vérifiées, validées, auditées
- Main-d'œuvre: formée et habilitée au poste de travail
- Matières: identifiées, contrôlées
- Milieu: infrastructures de production qualifiées

Si l'on prend le cas d'une déviation constatée aux GMP, le fabricant de médicament doit investiguer afin de connaître la cause de cette déviation. Ainsi, il devra se poser les questions suivantes en rapport avec les 5M :

- Matériel :
 - Si panne machine, vétusté des pièces concernées ?
 - Dernier changement des pièces ?
 - Mauvais usage ?
 - Mauvais montage ?
 - Réglage mal réalisé ?
 - Réglage difficile ?
 - Date de la dernière qualification ?
 - Date de la dernière maintenance préventive ?
- Méthodes:
 - Existe-t-il une procédure, un mode opératoire ou un master décrivant l'activité ?
 - Cette procédure/mode opératoire/ master est-il clair et compréhensible ?
 - Cette procédure/mode opératoire/ master est-il connu et utilisé sur le terrain ?
 - La méthode est-elle facile à appliquer ?
 - Faut-il des outils ?
- Main-d'œuvre:
 - Le personnel concerné est-il formé ?
 - Cette activité nécessite-t-elle une habilitation ?
 - si oui le personnel est-il habilité ?
 - son habilitation est-elle toujours valide ?
 - Quel est l'historique de l'opérateur ? (contamination microbiologique, récurrence d'erreur...)

- **Matières:**
 - Les matières (ou ADC) sont analysées et libérées ?
 - Y a-t-il des OOS ou OOT ?
 - Y a-t-il des réclamations sur ces matières (ou ADC) ?
 - Si la quantité était insuffisante s'agit-il d'une erreur de stock ?

- **Milieu:**
 - Comment la déviation a-t-elle été détectée ?
 - A-t-on un moyen de détecter systématiquement cette déviation sur tous les lot/produit/ordre ? Par exemple IPC revue dossier analyses.
 - Si non faut il prévoir de mettre en place un contrôle supplémentaire ? Par exemple NQA

1.4.3 Contenu des GMP Européennes

Les GMP contiennent 3 grandes parties et 19 annexes (lignes directrices particulières):

- Les Bonnes Pratiques de Fabrication des médicaments à usage humain
- Les Bonnes Pratiques de Fabrication pour les substances actives utilisées comme matières premières dans les médicaments
- Les documents relatifs aux Bonnes Pratiques de Fabrication

Les annexes (ou lignes directrices) sont au nombre de 20 et traitent de la fabrication des différentes formes pharmaceutiques

Régulièrement, certaines annexes ou lignes directrices des GMP sont mises à jour, pour répondre aux exigences de santé publique, en accord avec les dernières technologies en vigueur.

Nous traiterons ici la nouvelle Annexe 1 des GMP, dont le draft a été envoyé en Décembre 2017 pour revue.

Cette nouvelle révision a été préparée en collaboration par l'EMA (European Medicines Agency, les autorités réglementaires européennes), le PIC/S et l'OMS.

2 La fabrication des produits stériles

2.1 Le médicament stérile

Un médicament doit en premier lieu répondre aux critères de qualité, de sécurité et d'efficacité pour le patient.

Bien que le médicament stérile est assimilé à un produit injectable, il peut être administré par d'autres voies : nasale, ophtalmique, auriculaire, topique, etc. Quelle que soit sa voie d'administration, un médicament stérile doit être fabriqué dans des conditions qui minimisent le risque de contamination, qui peut être de 3 types :

2.1.1 Contamination microbienne

C'est la contamination du médicament par un micro-organisme tel qu'un virus, un parasite ou une bactérie, c'est-à-dire une particule vivante/viable. Cette contamination peut provenir de l'environnement ou de l'humain.

2.1.2 Contamination particulaire

C'est la contamination par une particule non vivante, qui peut provenir de l'environnement, du procédé de fabrication, des composants du médicament (en particulier les articles de conditionnement).

2.1.3 Contamination pyrogène

Un pyrogène est une molécule qui provoque de la fièvre. Ces substances peuvent être des toxines, présentes dans certaines bactéries et libérées lors de la destruction de ces bactéries. En particulier, les endotoxines sont recherchées dans le médicament stérile.

2.2 Spécificités du médicament stérile

La réglementation régissant la fabrication de produits stériles comporte donc des spécificités inhérentes à la recherche de non contamination.

La cause de contamination étant principalement l'environnement, il convient de maîtriser au mieux cet environnement, afin de minimiser le risque d'introduction de particule, vivante ou non, dans le médicament stérile. Ces pièces dans lesquelles l'environnement est contrôlé sont appelées des salles propres.

2.2.1 Les salles propres

Les salles propres, qu'on appelle également zones classées, ou zones blanches, sont des pièces où la contamination particulaire est maîtrisée, par le réglage et la surveillance de plusieurs paramètres :

- La température
- Le taux d'humidité
- La pression
- Le flux d'air

Les salles propres sont classées en fonction de leur « propreté » particulaire. Cette classification des salles est régie par la norme ISO 14644-1 dont l'Annexe 1 des GMP s'inspire depuis la révision de 2007. La norme définit des seuils de tolérance du nombre de particules, vivantes ou non, pouvant être acceptées dans les différentes pièces servant à la fabrication du médicament stérile. Des systèmes de surveillance du comptage particulaire doivent être en place, avec des alarmes asservies aux lignes de production, afin de stopper toute production lorsque le seuil de tolérance est atteint.

Les GMP définissent quatre classes, de A à D, dans l'ordre décroissant de « propreté ». De son côté, l'ISO définit 9 classes, de 1 à 9, dans le même ordre décroissant.

Le tableau ci-dessous montre l'équivalence entre ISO et GMP, en terme de classification des salles propres.

Tableau III : Equivalence entre norme ISO et classification GMP pour les salles propres

NORMES ISO	CLASSIFICATION GMP
ISO 1	NA
ISO 2	NA
ISO 3	NA
ISO 4	NA
ISO 5	Classe A/B
ISO 6	NA
ISO 7	Classe C
ISO 8	Classe D

Les tableaux ci-dessous montrent les seuils de tolérance en termes de particule non vivantes, et de contamination environnementale, dans la classification des salles propres selon les GMP :

Figure 2 : Limites de contaminations environnementale et biologique par classe de salle propre

CLASSE	AU REPOS		EN ACTIVITE	
	Nombre maximal autorisé de particules par m ³ de taille ≥ à			
	0,5 µm	5 µm	0,5 µm	5 µm
A POSTE DE TRAVAIL SOUS FLUX LAMINAIRE	3.500	1	3.500	1
B	3 500	1	350 000	2 000
C	350 000	2 000	3 500 000	20 000
D	3 500 000	20 000	NON DEFINI	NON DEFINI

LIMITES RECOMMANDÉES DE CONTAMINATION BIOLOGIQUE				
CLASSE	Échantillon d'air ufc/m ³	Boîte de Pétri (Ø 90 mm) ufc/4 heures	Géloses de contact (Ø 55 mm) ufc/plaque	Empreintes de gants (5 doigts) ufc/gant
A	< 1	< 1	< 1	< 1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	/
D	200	100	50	/

Les étapes de fabrication du médicament stérile les plus critiques sont réalisées en Classe A. Ce sont les étapes de remplissage, de montage et de connection des équipements aseptiques comme les aiguilles de remplissage, le scellage des flacons, ou encore le chargement et le déchargement des produits d'un lyophilisateur.

Le Chapitre VIII.2 explicite les recommandations de la nouvelle Annexe des GMP, en termes de classification des salles et étapes de fabrication correspondantes.

2.2.2 Stérilisation

La fabrication des médicaments stériles suit des procédés classiques, auxquels s'ajoutent des étapes de maîtrise de la contamination et de la stérilisation.

En théorie, il est impossible d'obtenir une stérilité absolue. C'est pour cette raison que l'on utilise le terme de probabilité et non de certitude quand on parle de stérilité. Il est donc important que la contamination avant stérilisation soit la plus faible possible.

Dans les faits, un produit est considéré comme stérile lorsque la probabilité de rencontrer un élément (médicament, matériel) est inférieure à une sur un million. On parle d'un NAS (Niveau d'Assurance de Stérilité) inférieur à 10^{-6} .

La stérilisation peut s'obtenir par différentes méthodes :

2.2.2.1 Stérilisation par la chaleur

La stérilisation peut se faire par de la chaleur sèche, ou humide (par la vapeur) :

2.2.2.1.1 Stérilisation par la chaleur humide

Cette technique consiste en un passage en autoclave, dans lequel de la vapeur est introduite. L'association d'une température et d'une durée est définie de façon à obtenir un niveau d'assurance de la stérilité satisfaisant. C'est la méthode de référence pour les médicaments (à condition qu'ils soient thermorésistants) et le matériel médical grâce à une meilleure diffusion de la chaleur à l'intérieur de l'autoclave.

En effet, les germes sont plus faciles à tuer dans une atmosphère humide, ce qui permet de réduire le temps de stérilisation, et ainsi mieux protéger les qualités physico-chimiques du produit.

2.2.2.1.2 Stérilisation par la chaleur sèche

Historiquement, c'est la première méthode à avoir été utilisée pour la stérilisation de matériel médical (Etuve sèche de Poupinel). Comme pour la stérilisation par autoclave, des conditions de température et de durée sont définies. Cette stérilisation se fait dans un four muni d'une ventilation renforcée, car le problème de cette méthode est la mauvaise conductibilité de l'air à l'intérieur du four, en comparaison de la stérilisation par autoclave.

2.2.2.2 Autres méthodes de stérilisation

2.2.2.2.1 Stérilisation par irradiation ionisante

Cette technique consiste à exposer un produit à un rayonnement ionisant, comme un rayonnement gamma. Cette méthode est surtout utilisée pour la stérilisation de matériel et de produits sensibles à la chaleur.

Néanmoins, étant donné que de nombreux produits ou articles de conditionnement peuvent être dégradés par les radiations, il convient d'avoir démontré préalablement à son utilisation l'innocuité de cette technique sur les médicaments ou matériels.

2.2.2.2.2 Stérilisation par les gaz

Cette méthode est très peu utilisée, et ne doit l'être que si aucune autre méthode n'est utilisable. Elle consiste en la pénétration d'un gaz (péroxyde d'hydrogène H_2O_2 , oxyde d'éthylène $(CH_2)_2O$) dans le produit à stériliser. La difficulté de cette méthode réside dans le fait que l'élimination du gaz à la suite de la stérilisation doit être assurée, car le gaz peut avoir des effets toxiques sur l'organisme.

2.2.2.2.3 Filtration stérilisante

C'est la méthode appliquée aux médicaments ne pouvant être stérilisés dans leur récipient final, que ce soit par la chaleur, les radiations ou les gaz. La solution à répartir est filtrée sur une membrane antibactérienne de porosité nominale inférieure ou égale à $0.22 \mu m$, ou sur un filtre présentant des propriétés de rétention bactérienne équivalentes. La filtration stérilisante est généralement réalisée sous pression.

Ces médicaments produits par filtration stérilisante nécessitent des précautions particulières, comme on a pu le voir au chapitre précédent, comme par exemple une maîtrise de l'environnement de production ou des équipements adaptés. Cette méthode est plus délicate à utiliser en routine, notamment en termes de robustesse et de manipulation des montages, aussi il est recommandé de réaliser une pré-filtration sur un filtre antibactérien.

Des contrôles sont associés à cette méthode, afin de s'assurer de son efficacité :

- Vérification de l'intégrité du filtre, avant et après utilisation
- Vérification de l'efficacité du filtre, en filtrant une suspension composée de micro-organismes. Pour cette étude, le germe de référence utilisé est *Pseudomonas aeruginosa*, car il a une taille de 0.3 microns.

La filtration stérilisante doit être accompagnée de conditions aseptiques au moment des étapes les plus critiques du procédé de fabrication, comme la répartition. Dans ce cas, la validation des conditions aseptiques est actée par la réussite des MFT (Media Fill Test) dont il sera question au début de la deuxième partie, et dans le chapitre 3.5.1 de la troisième partie.

2.2.3 La qualité de l'eau

Le médicament stérile nécessite une certaine qualité d'eau, obtenue à partir de l'eau potable.

Les différentes qualités d'eau sont décrites dans les pharmacopées et doivent répondre à des critères de pureté chimique et microbiologique.

- Eau potable
- Eau purifiée
- Eau hautement purifiée
- Eau pour préparation injectable

Les médicaments stériles nécessitent l'utilisation d'eau ppi, l'eau ayant la plus haute qualité en termes de pureté chimique et microbiologique.

Les méthodes d'obtention de l'eau pour préparation injectable seront abordées dans le chapitre 3.4.2 de la troisième partie.

PARTIE II UNE REVISION ATTENDUE

Il aura fallu attendre quasiment 10 années avant que le draft de l'Annexe 1 ne soit publié en Décembre 2017. En effet, la dernière révision en date datait de 2008, ce qui constitue une période très longue eu égard aux avancées technologiques et réglementaires du monde pharmaceutique durant ce laps de temps.

Il sera donc question dans cette partie de présenter la révision de 2008, ainsi que les avancées réglementaires (ICH Q9 et Q10 en particulier) publiées après 2008 et ayant un impact considérable sur ce nouveau draft.

1 La révision de 2008

1.1.1 Contexte

Elle est publiée en 2008, et c'est la troisième révision de l'Annexe 1 depuis sa première publication, après celles de 1996 et 2003. Elle est publiée après quatre années de discussion, en particulier sur le sujet du sertissage des flacons. Son but est de clarifier certains points posant problème aux industriels, et de prendre en compte les avancées techniques concernant les produits stériles.

C'est un document de 16 pages, qui va traiter de quatre points particulièrement importants, dont il est question dans le chapitre suivant.

1.1.2 Les changements principaux

Les quatre changements principaux introduits dans la révision de 2008 sont les suivants :

- Distinction entre classification et monitoring de la contamination particulière : lors de la classification (au repos), le contrôle particulière se fait au mètre cube, alors que durant la production (en activité), le contrôle (monitoring) des zones A et B est effectué au pied cube, permettant des résultats plus rapides et donc une meilleure réactivité grâce à un volume d'air plus faible à prendre en compte.
- Biocharge : elle était autrefois préconisée, elle devient avec ce texte obligatoire. Le fabricant se doit de contrôler la biocharge immédiatement avant la stérilisation, qu'elle soit par filtration, par vapeur, chaleur sèche ou gazeuse. En effet, comme on l'a vu plus haut, la stérilisation n'est pas absolue mais probable et permet une baisse de 10^{-6} de la

quantité de germes. Il faut donc s'assurer que la biocharge avant stérilisation est suffisamment faible pour atteindre une stérilisation la plus complète possible.

- Simulation des procédés en remplissage aseptique ou MFT (Media Fill Test) ou TRA (Test de Remplissage Aseptique) : c'est une simulation du procédé de répartition aseptique réalisée sur la ligne de production, avec les mêmes opérateurs simulant les mêmes interventions qu'en routine, mais en utilisant un milieu nutritif en lieu et place du produit à fabriquer. A la fin de la simulation, la non croissance de contaminants sur le milieu nutritif montre la maîtrise du procédé de fabrication.

Le texte de la révision de 2008 est harmonisé avec la guidance de la FDA « Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing ». Entre autres, le principe de la simulation du procédé aseptique n'est pas modifié, mais l'interprétation des résultats est plus clairement définie. On passe d'une approche basée sur une analyse statistique du taux de contamination, à une approche binaire : conformité ou non-conformité, avec obligation pour le fabricant de réaliser trois MFT consécutifs conformes.

- Le sertissage des flacons : alors que ce n'était pas le cas jusqu'alors, les flacons bouchés mais non capsulés doivent être convoyés de la zone de remplissage/bouchage jusqu'à la zone de sertissage sous un flux de Classe A. En effet, un bouchon mal positionné pouvait provoquer une contamination particulière avant le sertissage, ce que le texte tente de prévenir. C'est le changement qui a entraîné le plus de modifications techniques chez les fabricants de produits stériles.

2 Les guidelines ICH Q8, Q9 et Q10

2.1.1 Présentation de l'ICH (International Conference on Harmonisation)

L'International Conference on Harmonisation est un processus d'harmonisation des normes réglementaires concernant les médicaments à usage humain. Elle a été mise en place en 1990 lors d'une réunion organisée par l'EFPIA (Fédération Européenne des Industries et Associations Pharmaceutiques) et regroupant les autorités de santé et les associations d'industriels d'Europe, des Etats-Unis et du Japon. Elle a pour but de faciliter les échanges commerciaux et techniques entre ces régions par une harmonisation des requis réglementaires. Elle publie des directives traitant de la Qualité, l'Efficacité et la Sécurité des médicaments, et qui s'appliquent dans ces trois régions, mais également aux régions ou organisations ayant un

rôle d'observateurs dans cette structure : le Canada, l'Association Européenne de Libre Echange (Europe + Islande, Liechtenstein, Norvège et Suisse) et l'Organisation Mondiale de la Santé.

Au début des années 2000, l'ICH réfléchit à une nouvelle approche de la Qualité dans l'industrie pharmaceutique, basée sur la connaissance des produits et des procédés, et sur la Gestion des Risques Qualité. De cette réflexion naîtront les ICH Q8 (Pharmaceutical Development), Q9 (Quality Risk Management) et Q10 (Pharmaceutical Quality System), dont il est question dans les paragraphes suivants, et qui auront un impact direct sur le besoin de révision de l'Annexe 1 des GMP.

2.1.2 ICH Q8 (Pharmaceutical Development)

Bien qu'il ne soit pas à l'origine directe de la mise à jour de l'Annexe 1, du fait qu'il traite du développement des médicaments et non pas de leur production en routine, il est intéressant de saisir l'esprit du document, qui ressort également dans les guidelines Qualité ICH suivants, à savoir ICH Q9 et ICH Q10.

Publié en 2009, en parallèle de la Directive ICH Q9, ce texte présente une nouvelle approche du développement des produits pharmaceutiques, et une nouvelle façon de la présenter dans les dossiers de demande d'AMM. Le développement des médicaments doit se faire sur la base de la connaissance du produit et du procédé de fabrication, plus que sur la seule conformité à des spécifications. Cela nécessite une meilleure maîtrise du process de fabrication, afin d'en déterminer les CQA (Critical Quality Attributes) du produit et les CPP (Critical Process Parameters). Une fois définis, le fabricant, sur la base de ses connaissances et d'une analyse des risques Qualité, peut définir un « Design Space » dans lequel toute variation est sous contrôle et n'a aucune conséquence sur la qualité du produit fabriqué.

Les ICH Q9 et Q10 seront développés plus profondément, du fait qu'ils ont été introduits dans les GMP Européennes dans une Partie 3 dédiée à ces directives.

2.1.3 ICH Q9 « Quality Risk Management »

Publié en même temps que ICH Q8, ce guideline décrit le management du risque et propose des outils à mettre en place pour l'évaluation du risque Qualité. Cette évaluation peut être prospective ou réactive.

Les principes du « Risk management » sont utilisés dans de nombreux domaines autres que l'industrie pharmaceutiques, comme la finance, les assurances, la santé publique, et par les autorités de tutelle qui régulent ces activités.

Le « risque » est communément considéré comme la combinaison de deux notions :

- La probabilité d'occurrence d'un évènement
- La sévérité de cet évènement

2.1.3.1 Principes du « Quality Risk Management »

Les 2 principes fondamentaux du « Quality Risk Management » sont les suivants :

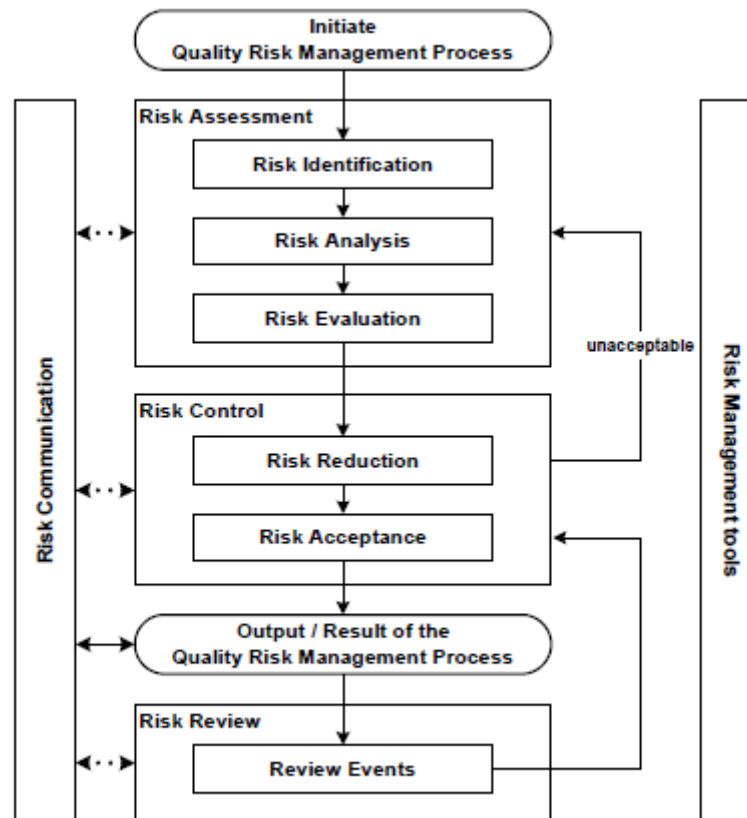
- L'évaluation du risque Qualité, basée sur les connaissances scientifiques du médicament et du procédé de fabrication, tout en conservant la notion fondamentale de protection du patient
- Le niveau d'effort, à savoir les actions à mettre en place en termes de formalité et de documentation. Ce niveau doit être proportionné au niveau de risque.

2.1.3.2 Procédé général du « Quality Risk Management »

Un diagramme, tiré de l'ICH Q9, décrivant le procédé de gestion du risque Qualité est proposé ci-dessous.

D'autres modèles de gestion du risque peuvent être utilisés, étant donné que l'importance de chaque composant peut différer au cas par cas.

Figure 3 : Aperçu d'un procédé typique de Quality Risk Management



Le procédé de gestion du Risque Qualité peut être décomposé en 3 étapes principales : l'évaluation du risque, le contrôle du risque et enfin la revue du risque.

Évaluation du risque

L'évaluation du risque consiste en l'identification des dangers potentiels, l'analyse de ces dangers puis l'évaluation des risques associés à l'exposition à ces dangers.

Pour cela, il faut tout d'abord bien définir et borner le problème. Une définition claire du problème va permettre de mettre en place plus tard tous les outils nécessaires pour gérer et contrer ce risque.

Il convient dans l'évaluation du risque Qualité de connaître son produit et son procédé de fabrication, et ainsi être en capacité d'identifier les 3 point suivants :

- Les potentiels points critiques liés à la fabrication du médicament
- La probabilité que des problèmes surviennent au niveau de ces points critiques
- La sévérité du problème si celui-ci devait survenir

Contrôle du risque

L'objectif du contrôle du risque est de réduire le risque à un niveau acceptable. On en revient à l'une des deux notions vues plus haut, à savoir que la somme des efforts mis en place pour contrôler le risque doit être proportionnelle à l'importance du risque.

La décision concernant les efforts à mettre en place, ou non, doit être prise en tenant compte de plusieurs concepts comme le bénéfice/risque, pour bien maîtriser le niveau optimal du contrôle du risque.

Le contrôle du risque doit prendre en compte les quatre éléments suivants :

- Niveau du risque : est-ce qu'il paraît acceptable ou non, en gardant en tête la qualité du produit et donc la protection du patient
- Possibilités et niveau d'effort pour réduire le risque, voire l'éliminer
- Balance entre les bénéfices, les risques et les ressources ?
- Possibilité d'introduire de nouveaux risques Qualité en contrôlant le risque original

Après avoir pris en compte ces quatre éléments, deux choix s'offrent au décisionnaire : la réduction du risque ou l'acceptation du risque.

Revue du risque

Après avoir pris la décision quant au contrôle du risque Qualité, il convient au fabricant de médicament de revoir et surveiller l'implémentation des actions mises en place pour le contrôle du risque Qualité.

Cette revue est importante et doit être évaluée régulièrement, suivie grâce à des analyses de tendance afin de suivre la qualité des produits tout au long de leur vie et de pouvoir s'apercevoir de dérives. La fréquence de revue est basée sur le niveau de risque, à savoir que plus le risque élevé, plus il devra être suivi régulièrement.

Conclusion

Cette description du mode opératoire décrit dans l'ICH Q9 montre la nouvelle conception qui se met en place au niveau des autorités, et donc des inspecteurs, qui veut que le fabricant de médicaments soit en mesure de connaître son produit et son environnement de telle sorte qu'il soit capable d'évaluer les risques qu'encourt son produit durant toute sa durée de vie.

Ce concept d'analyse et d'évaluation du risque est également prégnant dans le guideline ICH Q10.

2.1.4 ICH Q10 « Pharmaceutical Quality System »

2.2 Contexte

En parallèle des guidelines ICH Q8 et Q9, a émergé le besoin d'un guideline décrivant un Système Qualité global, robuste, fiable et performant, et surtout harmonisé entre les différentes régions du monde. De ce besoin, le guideline ICH Q10 a été publié en 2008

2.3 Structure du document

ICH Q10 est composé de quatre chapitres et deux annexes

2.3.1 Chapitre 1: le Système Qualité Pharmaceutique

La directive ICH Q10 sur le système qualité pharmaceutique s'applique à toutes les étapes de la vie du médicament, du développement à la fabrication des substances actives et des produits finis, et jusqu'à l'arrêt de commercialisation du produit.

La directive doit être utilisée en lien avec les GMP, et doit être vue comme un renfort par rapport aux GMP en vigueur, car elle couvre certains points dont les GMP ne parlent pas.

Les objectifs de l'ICH Q10 sont triples :

- Assurer la fabrication d'un médicament de qualité, dans un environnement maîtrisé et grâce à un procédé de fabrication robuste.
- Etablir et maintenir la maîtrise de la qualité, grâce à des outils de surveillance et de contrôle de la qualité du produit

- Faciliter l'amélioration continue

Ces trois objectifs doivent être soutenus grâce à la gestion des connaissances et la gestion des risques qualité.

2.3.1.1 Gestion de la connaissance

Les connaissances des produits, des procédés de fabrication doivent être analysées, stockées et diffusées largement. Ces connaissances peuvent provenir de la formation du personnel, des études de développement pharmaceutique, des activités de transfert de technologie, des études de validation des processus au cours du cycle de vie du produit, de l'expérience de fabrication, de l'innovation, de l'amélioration continue et des activités de gestion des changements.

2.3.1.2 Gestion des risques qualité :

Comme on l'a vu plus haut dans le chapitre consacré à l'ICH Q9, la gestion des risques qualité est une des composantes d'un système qualité pharmaceutique efficace. Elle permet une approche proactive pour identifier, évaluer et contrôler des risques qualité tout au long de la vie du produit.

L'ICH Q10 décrit également la rédaction du Manuel Qualité, dont le contenu devra faire apparaître les éléments suivants :

- La politique Qualité de l'entreprise
- La description du Système Qualité en place dans l'entreprise
- L'identification des procédures en place au niveau du système qualité, ainsi que leur lien et interdépendance.
- Les responsabilités au niveau du management de l'entreprise

2.3.2 Chapitre 2 « Responsabilités de la direction » :

Ce chapitre est formé de sept sous-chapitres qui sont pour la plupart déjà mis en place au niveau de normes ISO:

- Engagement de la direction , qui doit être impliquée dans le développement du système qualité, son amélioration et mettre en place les ressources nécessaires à la bonne tenue du système qualité.
- Politique qualité
- Planification de la qualité : Les objectifs en termes de qualité doivent être définis et diffusés. Des indicateurs de performance sont conseillés également, pour le suivi de ces objectifs qualité
- Gestion des ressources : la direction doit mettre en place les des ressources nécessaires à la bonne tenue du système qualité (en termes de personnel, matériel, locaux et équipements)
- Communication interne : Un processus de communication interne doit être en place, permettant à tous les collaborateurs d'être informés du système qualité en place.
- La revue de direction doit permettre d'évaluer l'efficacité du système qualité.
- Surveillance des activités externalisées : Un système de gestion de la sous-traitance doit être mis en place, permettant l'évaluation et la sélection des fournisseurs et sous-traitants.

2.3.3 Chapitre 3 "Amélioration continue de la performance des processus et de la qualité des produits" :

L'ICH Q10 décrit les quatre éléments suivants qui sont la base d'un système qualité robuste :

- Performance des processus et système de suivi de la qualité du produit.
- Actions correctives et actions préventives (CAPA).
- Système de gestion des changements.
- Revue de direction de la performance des processus et de la qualité des produits.

2.3.4 Chapitre 4 "amélioration continue du système qualité pharmaceutique" :

Cette section décrit les activités à mettre en place afin de suivre et d'améliorer le système qualité pharmaceutique.

2.3.4.1 Revue de direction du système qualité pharmaceutique :

Une revue périodique du système qualité pharmaceutique doit être formalisée par la direction de l'établissement pharmaceutique.

La revue de direction doit comporter les éléments suivants :

- Suivi et évaluation des objectifs fixés par le système qualité pharmaceutique
- Suivi et évaluation des indicateurs de performance de l'efficacité du système qualité pharmaceutique, tels :
 - Déviations, CAPA, processus de gestion des changements, réclamations
 - Inspections et audits des clients.

2.3.4.2 Surveillance des facteurs internes et externes impactant le système de qualité pharmaceutique :

La Direction se doit de surveiller les éléments pouvant avoir un impact sur le système qualité pharmaceutique :

- L'évolution de la réglementation pouvant impacter le système qualité pharmaceutique
- Les évolutions technologiques qui peuvent améliorer le système de qualité pharmaceutique
- Les changements de stratégie commerciale
- Les changements de titulaires de l'AMM des produits

2.3.4.3 Résultats de la revue de direction et surveillance :

Un rapport incluant les résultats de la revue de Direction doit être édité, et il doit comporter les éléments suivants:

- Amélioration du système qualité pharmaceutique.
- Mise à disposition des ressources en personnel / formation de personnel
- Révision de la Politique Qualité, si nécessaire

- Communication des résultats de la revue de Direction, en particulier des problèmes liés à la Direction.

2.3.5 Conclusion

On note deux notions récurrentes dans ce texte :

- L'amélioration continue, que ce soit au niveau de la maîtrise de la fabrication du produit, comme du système qualité dans sa globalité. Ceci dans le but de toujours assurer une qualité optimale des produits libérés sur le marché.

- L'implication de la Direction dans la politique Qualité, à travers la communication mais aussi la revue de Direction, organisée périodiquement

Ces notions que l'on retrouve dans les ICH Q8, Q9 et Q10 sont à la base d'un autre draft, paru fin 2017 également : ICH Q12 « Technical and Regulatory Considerations for Pharmaceutical Product Lifecycle Management », et dont l'esprit est le même.

3 Les nouvelles technologies

Comme nous le verrons dans la troisième partie, les technologies ont considérablement évolué ces dernières années du fait de l'avancée des connaissances scientifiques et d'une meilleure maîtrise des risques de contamination, principal cheval de bataille des industriels du médicament impliqués dans la fabrication de produits stériles. Jusqu'ici, l'Annexe 1 ne mentionnait pas explicitement les systèmes à mettre en place chez les fabricants, et notamment en ce qui concerne la répartition aseptique des produits ne pouvant être stérilisés dans leur conditionnement final. Ces nouvelles technologies sont décrites dans la troisième partie.

PARTIE III LE DRAFT DE L'ANNEXE 1

1 Présentation du document

1.1 Quelques dates

Le draft présenté en Décembre 2017 est la première révision complète de l'annexe 1. En premier lieu, elle a été révisée dans le but de mettre en avant certaines notions, dont le QRM (Quality Risk Management), le CCS (Control Contamination Strategy), le PQS (Pharmaceutical Quality System), mais aussi les nouvelles technologies et procédures.

Une nouvelle structure a été développée entre l'EMA, l'OMS et le PIC/S dans le but de répondre aux standards et recommandations en place.

Au niveau de la forme, le document s'est étoffé de manière significative, passant de 16 (révision de 2008) à 50 pages. Le but étant de donner une structure claire avec des sections bien définies.

Le nouveau draft comporte 100 nouveaux paragraphes, couvrant de nouveaux concepts

Soixante-dix paragraphes mis à jour vont avoir un impact significatif pour les industriels fabricant de produits stériles. Les autres chapitres ont subi quelques modifications mineures.

Seulement 40 des 127 paragraphes de la version actuelle restent inchangés.

1.1.1. Les acteurs de la révision

En 2012, les autorités de santé Allemandes ont demandé une refonte totale du document à l'EMA, et plus spécifiquement au groupe de travail Inspections (IWG : Inspection Working Group). C'est ainsi que le concept paper de 2014 a été publié par l'EMA.

Suite à cette publication, un groupe de travail réunissant 16 experts provenant des 3 institutions EMA, PIC/S et OMS fut mis en place pour travailler à la publication d'un nouveau projet d'Annexe 1. Le leader de ce groupe d'experts est Andrew Hopkins, inspecteur au MHRA (Medicines and Healthcare Products Regulatory Authorities), autorités de santé britanniques.

1.2 Structure du document

Le tableau ci-dessous décrit la structure de la nouvelle révision de l'Annexe 1 :

Tableau IV: Structure de la nouvelle révision de l'Annexe 1

Chapitre	Vue générale
1. But	But additionnel (autre que les produits médicaux stériles) pour lesquels les principes généraux de l'annexe peuvent s'appliquer
2. Principe	Principes généraux appliqués à la fabrication de produits pharmaceutiques
3. Système Qualité Pharmaceutique	Requis spécifiques du système qualité pharmaceutique appliqués aux produits médicaux stériles
4. Personnel	Requis en termes de formation, connaissances, aptitudes et qualification du personnel.
5. Locaux	Besoins spécifiques pour le design et la qualification des locaux, incluant l'utilisation de la technologie RABS
6. Equipements	Design des équipements
7. Utilités	Requis spécifiques concernant les utilités comme l'eau, l'air et le vide
8. Production et Technologies spécifiques	Conduite à tenir lors des procédés de remplissage aseptique et de stérilisation terminale. Technologies spécifiques comme la lyophilisation et le Blow Fill Seal (BFS). Approches à avoir concernant la stérilisation des produits, des équipements et des éléments du packaging.
9. Surveillance environnementale	Surveillance environnementale de routine Requis des MFT
10. Contrôle Qualité	Requis spécifiques concernant le contrôle Qualité des produits stériles
11. Glossaire	Explication des terminologies spécifiques

2 Les nouveautés de cette révision

2.1 Les grands concepts

2.1.1 Quality Risk Management

C'est sans aucun doute la grande nouveauté de l'Annexe 1. La gestion du risque prend toute son importance dans ce texte et devient le nouveau référentiel en vigueur pour la production du médicament stérile. Alors que jusqu'à aujourd'hui, l'importance était donnée à la conformité aux exigences réglementaires et aux spécifications, les autorités de santé souhaitent maintenant mettre en avant la connaissance du produit et de son procédé de fabrication, de son développement jusqu'à son retrait du marché. En cela, ICH Q12 complètera les guidelines ICH précédant en traitant de la gestion du produit durant tout son cycle de vie.

Cela permet au fabricant de mieux maîtriser la qualité du médicament, en analysant les paramètres critiques de fabrication, en les analysant et ainsi en pouvant s'adapter à toute variation de tendance.

Le QRM n'est pas en soi un nouveau concept, car il est déjà connu des industriels. Cependant, contrairement à la révision précédente de l'Annexe 1 qui a été publiée avant l'ICH Q9, le draft de Décembre 2017 (à noter que le draft de l'ICH Q12 est paru fin 2017 également) fait référence à de nombreuses reprises au concept de Quality Risk Management, signe que le fabricant de produits stériles doit maintenant intégrer réglementairement cette notion de management du risque.

2.1.2 Contamination Control Strategy

Introduit dès le début du draft de l'annexe 1, ce n'est pas seulement un document, mais plus généralement une analyse de risque globale de tout risque de contamination, qu'elle soit particulière, microbienne, croisée.

La « Contamination Control Strategy » doit prendre en compte tous les paramètres du process afin d'avoir une maîtrise de la contamination du produit stérile. Cela implique donc une bonne connaissance du produit et de son environnement, non plus de manière individuelle ou indépendante, mais de manière hollistique.

Un tel document doit donc considérer au minimum tous les éléments suivants :

- Le design de l'usine et du process
- Les équipements et les bâtiments
- Le personnel
- Les utilités
- Le contrôle des matières premières, en particulier les IPC
- Les articles de conditionnement
- La qualification des fournisseurs, en particulier pour la stérilisation des composants
- Le contrôle des étapes sous traitées, telles que le stérilisation
- L'évaluation du risque du procédé de fabrication
- La validation du procédé de fabrication
- La maintenance préventive
- Le nettoyage et la désinfection
- Les systèmes de surveillance, en particulier la surveillance de la contamination environnementale
- La prévention, par la mise en place de tendances, d'investigations, de CAPA à la suite de la détermination des causes racines
- L'amélioration continue basée sur les informations remontées des systèmes mentionnés dans la liste ci-dessus

L'industriel, même s'il possède aujourd'hui la plupart de - voire tous - ces éléments dans des documents individuels, va devoir mettre en place un document unique qui devra évaluer l'impact de chaque élément sur les autres, et dans un ensemble.

On retrouve dans ce requis de la nouvelle Annexe l'approche QRM, à savoir la connaissance du produit au-delà de sa seule conformité à des spécifications. L'industriel doit maintenant évaluer globalement les risques de contamination pouvant avoir un impact sur la qualité du produit stérile.

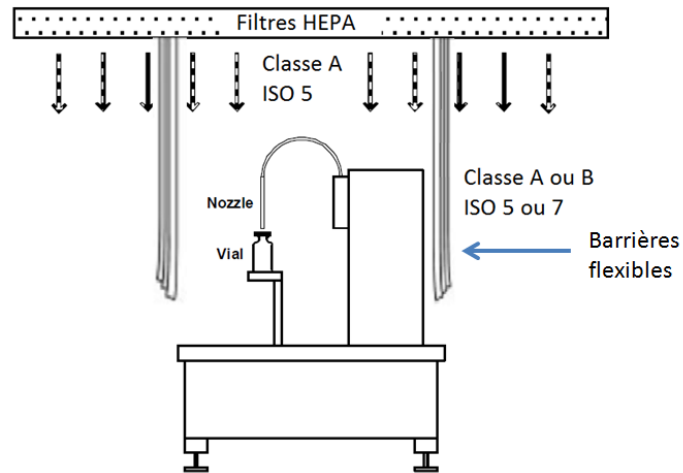
2.1.3 Pharmaceutical Quality System

Comme vu plus haut dans le chapitre 2.1.4, le Pharmaceutical Quality System décrit dans l'ICH Q10 doit être en place au niveau de chaque fabricant de médicament stérile. Le PQS est basé sur les notions d'amélioration continue, avec les outils de surveillance qui en découlent, mais aussi l'implication de la Direction de l'établissement pharmaceutique à travers une communication claire des objectifs Qualité, de la Politique Qualité, de la revue de Direction, et la surveillance des indicateurs de performance que sont les déviations, les CAPA, les réclamations et les systèmes de management des changements.

2.2 Les « nouvelles » technologies

L'Annexe 1 a été mise à jour en partie à cause – ou grâce – aux avancées technologiques de ces dernières années. En particulier, les techniques de répartition aseptique ont évolué pour tendre vers une séparation physique entre l'opérateur et le produit, afin de diminuer au maximum le risque de contamination. Jusqu'ici, les zones conventionnelles étaient historiquement en place dans l'industrie pharmaceutique. Il s'agissait d'une zone en Classe A dans laquelle il était possible d'intervenir sans barrière. Seul un flux laminaire rejetait l'air de la Classe A vers la Classe B environnante, obligatoire dans ce système ouvert, comme le montre le schéma ci-dessous :

Figure 4 : Schéma d'une zone conventionnelle Classe A



Une barrière physique existe entre la zone interne et la zone externe, mais cette barrière est facilement ouvrable.

Deux systèmes de répartition aseptiques sont explicitement décrits, l'isolateur ou le RABS.

2.2.1 L'isolateur

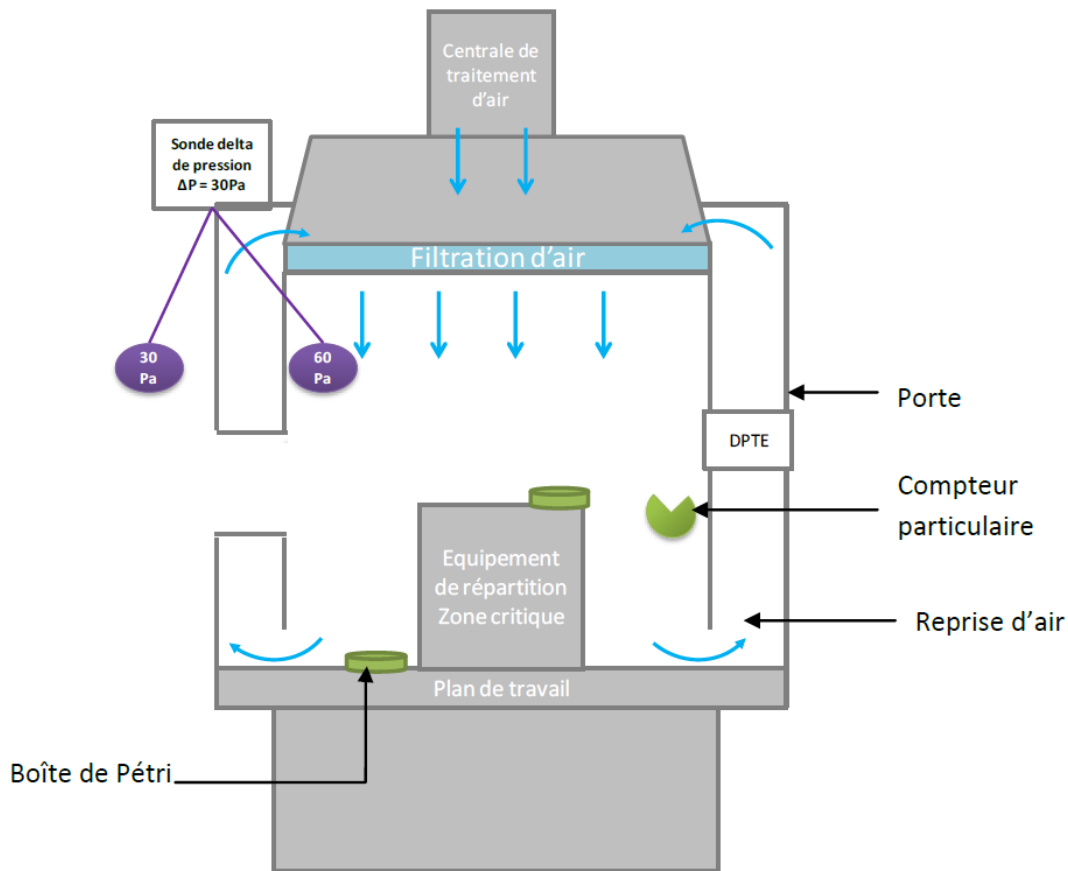
Un isolateur est défini par deux critères principaux :

- Il possède une barrière physique étanche avec la zone environnante
- Il possède un système de traitement d'air interne, c'est à dire indépendant de celui de la zone environnante

C'est l'appareil fortement et forcément recommandé par les autorités de santé. En effet, s'il est conçu, utilisé et surveillé de manière adéquate, c'est le système qui présente le moins de risque de contamination.

Le schéma ci-dessous montre un schéma en coupe d'un isolateur.

Figure 5 : Schéma d'un isolateur



En plus des deux caractéristiques de l'appareil que sont la séparation physique et le traitement d'air interne, trois systèmes sont importants dans cette configuration :

- Un système d'intervention : ce sont généralement des gants qui permettent aux opérateurs formés d'intervenir au plus près des opérations aseptiques à l'intérieur de l'isolateur.
- Un système de décontamination : l'isolateur étant un espace clos, il est assez simple de le décontaminer à l'aide d'un agent sporicide gazeux, la plupart du temps le peroxyde d'hydrogène H_2O_2 . C'est ce qu'on appelle le VHP (Vaporized Hydrogen Peroxyd)
- Un système de transfert : à partir du moment où l'isolateur est décontaminé, il faut s'assurer que chaque élément entrant dans celui-ci est stérile et ne rompt pas son

intégrité. Des systèmes de transfert tels le DPTE (Double Porte pour Transfert Etanche) sont utilisés grâce à leur parfaite étanchéité.

2.2.2 Le RABS (Restricted Access Barrier System)

Le RABS est un système qui présente les caractéristiques suivantes :

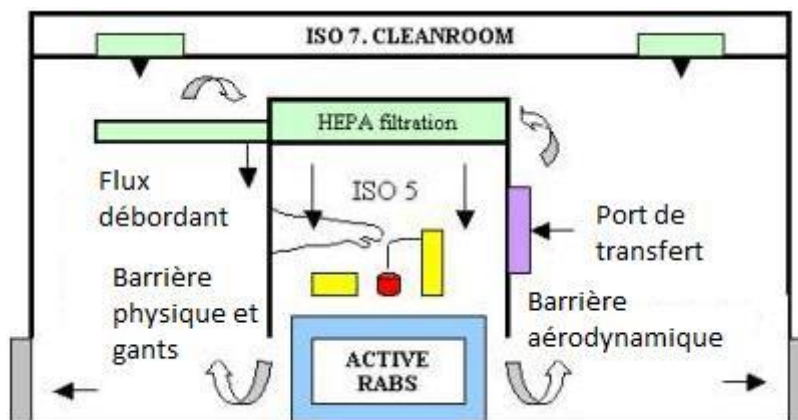
- Il possède une barrière physique, non étanche, entre zones interne et externe qui ne s'ouvre pas et qui est accessible seulement par des gants.
- Il possède un système de protection dynamique par un flux d'air et un différentiel de pression.

Le RABS diffère de l'isolateur par le fait qu'il ne possède pas de barrière étanche entre intérieur et extérieur du système. Pour cette raison, la zone environnante doit être en Classe B, et il n'est pas possible de réaliser une décontamination du RABS par un gaz comme le peroxyde d'hydrogène.

On distingue deux types de RABS :

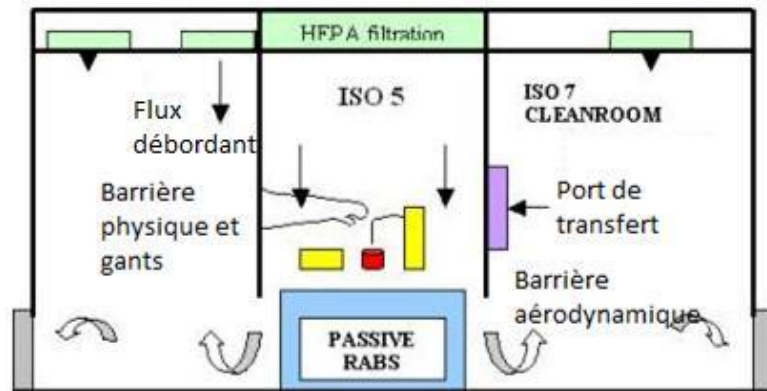
Les RABS actifs qui possèdent leur propre station de traitement d'air, indépendante de celle de la zone environnante :

Figure 6 : Schéma d'un RABS actif



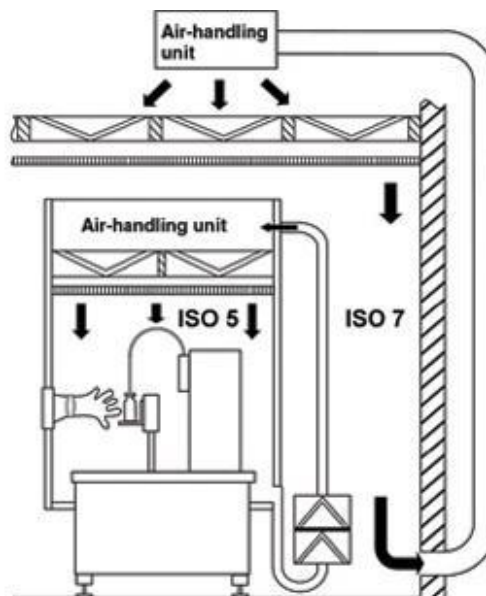
- Les RABS passifs qui n'ont pas de système de traitement d'air interne, et dépendent donc de celui de la zone environnante :

Figure 7 : Schéma d'un RABS passif



Parmi ces deux systèmes, certains sont nommés RABS clos, car le flux d'air laminaire ne sort pas du système mais il est récupéré et traité comme le schéma ci-dessous le montre :

Figure 8 : Schéma d'un RABS clos



2.2.3 Form-Fill-Seal

La technique « Form-Fill-Seal », que l'on pourrait traduire par « Formage-Remplissage-Scellage » est une technique qui permet de former la contenant, le remplir et le sceller au sein d'une seule machine sous un environnement contrôlé.

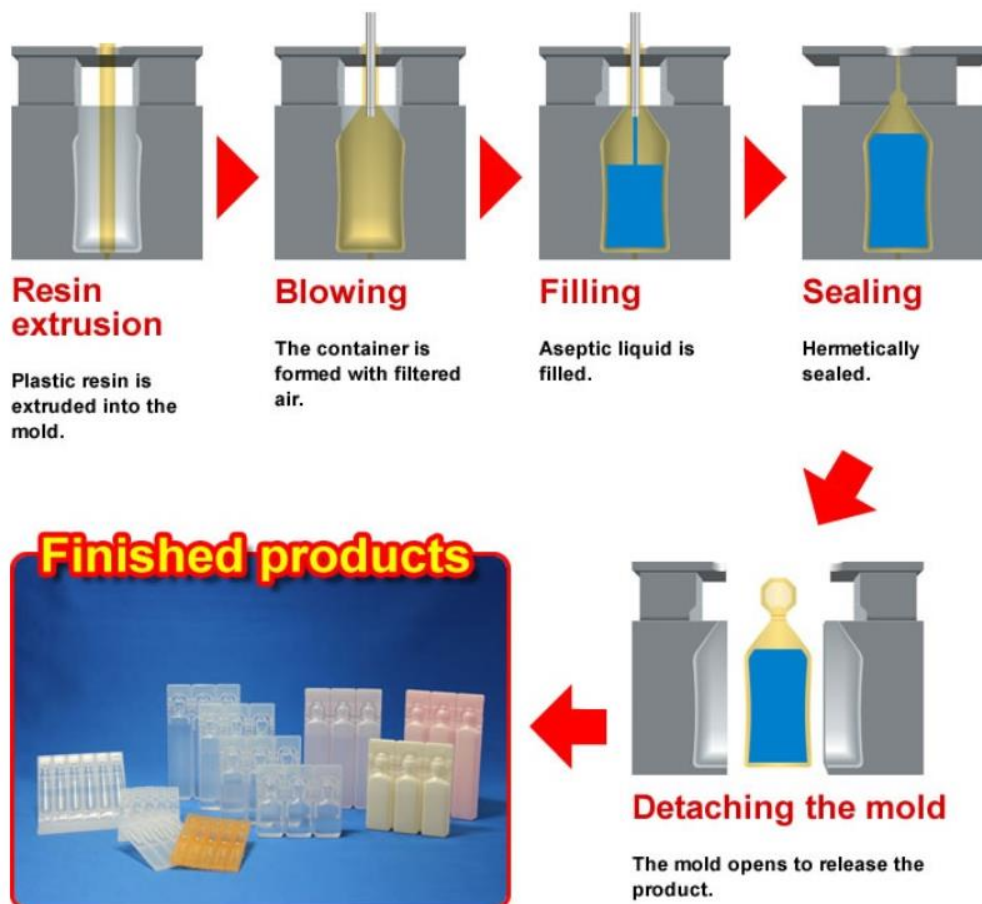
Le draft évoque deux technologies :

- BFS : Blow Fill Seal
- VFFS : Vertical Form Fill Seal

Sera évoquée ici la technologie la plus courante et celle qui est détaillée dans le draft, à savoir la technologie BFS.

Ci-dessous un schéma de principe de la technologie BFS

Figure 9 : Schéma de principe de la technologie BFS



2.2.4 Technologie Blow-Fill-Seal

Alors que la version de 2008 de l'annexe 1 comportait seulement 2 paragraphes succincts sur la technologie de « Formage-Remplissage-Scellage », la nouvelle révision décrit plus précisément les requis qualité de cette technologie.

En premier lieu, 2 types de machines « Blow-Fill-Seal » sont décrites, avec des conceptions, des opérations et des contrôles différents:

- Shuttle-Type machine : Pour ce type de machine, les processus d'extrusion et de remplissage des contenants se produisent à deux endroits distincts au sein de la machine. L'extrusion de la paraison du récipient se trouve adjacente à la zone de remplissage, le plastique extrudé est recueilli sous la tête de l'extrudeuse, est coupé et formé et automatiquement transféré (généralement par la navette horizontale) à la zone de remplissage et de scellement.
- Rotary-Type machine : Pour ce type de machine, les aiguilles de remplissage sont placées dans la paraison extrudée et, par conséquent, l'exposition des surfaces intérieures du récipient à l'environnement extérieur est limitée.

L'annexe 1 préconise une approche suivant les principes du « Risk Management » afin de concevoir la machine et de mettre en place des contrôles opérationnels, en ligne avec la CCS du site.

2.2.5 Single Use System

Un chapitre de l'annexe 1 est consacré aux systèmes à usage unique.

Ceux-ci sont définis de la manière suivante: Les systèmes à usage unique (SUS) sont les technologies utilisées dans la fabrication de médicaments destinés à remplacer les équipements réutilisables. Les SUS sont généralement des systèmes tels que sacs, filtres, tubulures, connecteurs, bouteilles de stockage et capteurs.

Leur avantage principal est d'être utilisable tel que, sans nettoyage préalable (et donc sans validation de ce nettoyage). Ils sont stérilisés par le fournisseur et prêts à l'emploi lors de leur réception sur le site de production.

De par leur nature, ils sont susceptibles de générer des risques supérieurs comparés aux systèmes fixes réutilisables (interaction contenu/contenant, fragilité, intégrité)

Ainsi, ce chapitre préconise une vérification des paramètres suivants concernant les SUS:

- La compatibilité des matériaux du SUS avec les produits entrant en contact avec la surface du SUS
- Les extractables / leachables du SUS ne doivent pas altérer la qualité du produit en contact avec le SUS
- La conception du SUS doit maintenir son intégrité pour l'utilisation qui en est fait, et pour la période prévue de son utilisation
- Des procédures d'acceptation des SUS doivent être en place afin de s'assurer de l'intégrité du SUS à réception
- Des contrôles doivent être en place pour vérifier le bon déroulement des opérations manuelles critiques, telles que l'assemblage ou la connection.

3 Les autres changements

Afin de faciliter la compréhension des nouveautés introduites dans la nouvelle Annexe, elles seront étudiées par chapitre, dans l'ordre d'apparition dans le document.

3.1 Personnel

Deux ajouts sont à noter concernant l'habillement du personnel en salle propre :

- Une obligation de vérifier par une inspection visuelle l'intégrité et la propreté de ses vêtements avant d'entrer en salle propre
- Concernant l'habillement du personnel entrant en salles classées A/B, les lunettes stériles et le port d'un masque couvrant toutes les parties de la peau du visage deviennent obligatoire, tout comme le port de bottes stérilisées, alors qu'une désinfection était suffisante auparavant.

Les autres modifications du texte apparaissent mineures, et même si elles n'étaient pas clairement écrites dans la révision précédente, elles étaient déjà en place chez les fabricants, comme l'obligation par le producteur d'avoir du personnel compétent et formé, ou le nombre de personnes autorisées en salle propre qui doit maintenant être basé sur le QRM et inscrit dans le CCS.

3.2 Locaux

Comme on l'a vu dans le Chapitre 2.2.1, les Classes des salles propres sont définies par leur seuil de particules vivantes et non-vivantes pouvant être présentes dans les pièces servant à la fabrication des médicaments stériles.

La nouvelle Annexe explicite plus précisément les différentes étapes de fabrication pouvant avoir lieu dans les salles. Le tableau ci-dessous définit ces étapes, pour les produits à stérilisation terminale, comme pour les produits à fabrication aseptique :

Figure 10 : Exemples d'étapes de fabrication et Classes des salles dans lesquelles elles peuvent avoir lieu, pour les produits à stérilisation terminale

A	Filling of products, when unusually at risk.
C	Preparation of solutions, when unusually at risk. Filling of products.
D	Preparation of solutions and components for subsequent filling.

Figure 11 : Exemples d'étapes de fabrication et Classes des salles dans lesquelles elles peuvent avoir lieu, pour les produits à fabrication aseptique :

A	Critical processing zone. Aseptic assembly of filling equipment. Aseptic connections (should be sterilized by steam-in-place whenever feasible). Aseptic compounding and mixing. Replenishment of sterile product, containers and closures. Removal and cooling of items from heat sterilizers. Staging and conveying of sterile primary packaging components. Aseptic filling, sealing, transfer of open or partially stoppered vials, including interventions. Loading and unloading of a lyophilizer
B	Direct support zone for the critical processing (grade A) zone. Transport and preparation of packaged equipment, components and ancillary items for introduction into the grade A zone. Removal of sealed product from the grade A zone.
C	Preparation of solutions to be filtered.
D	Cleaning of equipment. Handling of components, equipment and accessories after washing. Assembly of cleaned equipment to be sterilized.

Le principal changement est lié à l'installation d'un isolateur comme système de répartition aseptique. Comme on l'a vu plus haut, la zone entourant la Classe A de l'isolateur peut être une zone classée de D à B. Pour autant, la Classe D n'est pas la norme attendue, et la révision précise qu'une évaluation de risque doit être faite afin de déterminer la Classe à mettre en œuvre dans la zone environnante. De plus, si du matériel est introduit de la zone extérieure jusqu'à l'intérieur de l'isolateur, alors la classification de cette zone extérieure doit être considérée comme encore supérieure en propreté à la classe D.

Sont listées ci-dessous les principales modifications ayant un impact significatif qui sont introduites dans ce chapitre :

- La définition des classes des salles propres est précisée pour les Classes A et B. Dans la Classe A, le mesure du flux d'air doit se faire selon une analyse de risque afin de montrer qu'elle est la plus adéquate à contrôler la bonne vitesse de l'air, comprise entre 0.36 et 0.54 m/s). La Classe B est maintenant défini comme la zone environnante de la Classe A.
- Les SAS personnel et matériel : le paragraphe est plus détaillé, en particulier concernant les mouvements de matériel et il comporte de nouveaux requis :
 - Les mouvements de personnel et de matériels doivent être « habituellement » séparés
 - Les vestiaires d'entrée et de sortie du personnel doivent être séparés
 - L'entrée du personnel ne peut se faire que d'une Classe à une autre supérieure et voisine. Comme par exemple de Classe D à C, de C à B et de B à A.
 - Les matériels entrant en Classe A/B doivent avoir été qualifiés et listés. Si ce n'est pas le cas, une procédure doit être en place pour autoriser l'entrée du matériel.
 - L'entrée du matériel d'une zone non classée directement en Classe C doit être évité ou subir une évaluation du risque.
- Les HEPA (High Efficiency Particulate Air) ou ULPA (Ultra Low Penetration Air) sont décrits, et leur installation est recommandée dans toutes les salles propres.
- Le contrôle de l'intégrité des gants de l'isolateur doit être fait au début et à la fin de chaque lot, et après chaque intervention pouvant avoir une incidence sur l'intégrité du gant.
- Pour la classification des salles propres, la limite pour les particules de 5 microns dans les zones de Classe D en qualification est la même que celle en production.

3.3 Equipement

Peu de modifications dans cette partie. Si l'on devait ne retenir qu'un point concernant les équipements, ce serait le paragraphe 6.3 qui précise qu'en cas de maintenance, une désinfection et une surveillance environnementale supplémentaire doivent être mises en place. Et si une désinfection d'un équipement doit avoir lieu, il faut le faire après le rassemblement complet de l'appareil.

3.4 Utilités

Ce chapitre est nouveau par rapport à la révision de 2008.

Il traite des différentes utilités pouvant avoir un impact sur le produit, comme le système d'eau, la vapeur utilisée pour la stérilisation, l'air comprimé et les systèmes de vide et de refroidissement, ainsi que des équipements requis pour la production de ces utilités.

3.4.1 Les utilités à risque supérieur

En premier lieu, une définition d'utilité à risque supérieur est donnée. Elle correspond aux utilités :

- En contact direct avec le produit comme les gaz comprimés
- En contact avec des matériels qui vont faire partie du produit fini
- Qui contrôlent la contamination des surfaces en contact avec le produit
- Qui peuvent avoir un impact quel qu'il soit sur le produit

Ces utilités à risque supérieur ont été évalués et les paramètres critiques mis en place pour les contrôler doivent être analysés afin d'obtenir une tendance des résultats et ainsi pouvoir agir afin de garantir leur qualité.

3.4.2 Les systèmes d'eau

Le principal changement concerne la production d'eau pour préparation injectable, à partir d'eau purifiée. Alors que jusqu'ici, seule la distillation était autorisée pour obtenir de l'eau ppi, il est désormais possible d'utiliser la technique d'osmose inverse.

Il est à noter que l'Annexe 1 n'invente rien en permettant aux industriels d'utiliser cette technique, car elle est déjà permise dans la Pharmacopée Européenne depuis plusieurs années. Ce n'est donc qu'une mise à jour.

Concernant les cuves de stockage d'eau ppi, il est maintenant spécifié que si elles sont munies d'un filtre évent, celui-ci doit être stérilisé et son intégrité doit être contrôlée avant et après filtration.

Un paragraphe de ce chapitre sur l'eau risque d'avoir des conséquences importantes sur les industriels, même s'il semble que le rédacteur ait seulement utilisé un terme pouvant porter à confusion. Il est dit dans le paragraphe 7.15 : « *A sample from the worst case sample point, e.g. the end of the distribution loop return, should be included each **time** the water is used for manufacturing and manufacturing processes.* ». Cela pourrait signifier plusieurs dizaines voire centaines d'échantillons à analyser chaque jour pour certains industriels. Aujourd'hui, l'eau ppi est contrôlée chaque jour, et il est à penser que la version finale aura clarifié le terme.

3.5 Production

Ce chapitre est volumineux et peut être divisé en 2 grandes sections :

- Les différentes techniques de stérilisation
- Les technologies de fabrication de médicaments stériles, en particulier les BFS, SUS, la lyophilisation

3.5.1 Les procédés de stérilisation

Il a été vu dans le chapitre 2.2.2 les différentes techniques de stérilisation d'un médicament.

Dans les faits, deux sont prédominantes : la stérilisation par autoclave et la filtration stérilisante.

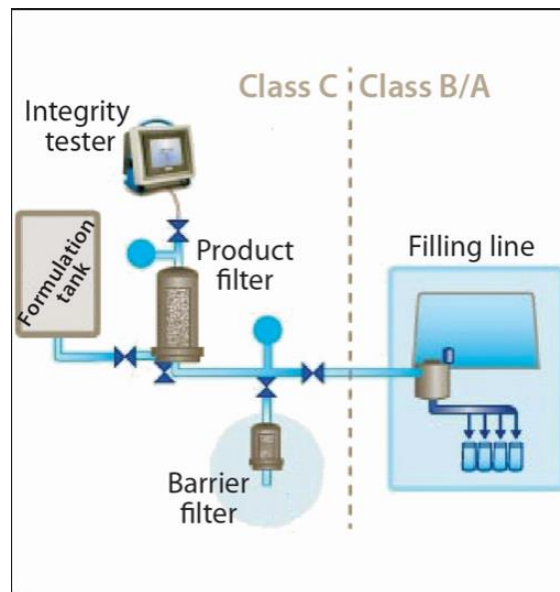
Peu de changements majeurs sont introduits dans les différents chapitres traitant de la stérilisation des produits pharmaceutiques. On peut tout de même en citer quelques-uns intéressants ou pouvant avoir un impact sur les industriels :

- PUPSIT : Pre-Use Post Sterility Integrity Test

Le PUPSIT est rendu obligatoire, pour les produits à répartition aseptique. En effet, le constat est parti du fait que les fabricants de filtres ne possèdent pas de validation du transport de leur filtre, et ils ne contrôlent pas la stérilisation de leur filtre – traditionnellement par gamma irradiation - qui est la plupart du temps sous-traitée. Ainsi il y a un risque que le filtre stérilisant arrive chez le fabricant de produits stériles en étant abîmé.

Le PUPSIT est le contrôle de l'intégrité du filtre stérilisant après sa stérilisation, mais avant son utilisation par le producteur de médicament stérile. Le schéma ci-dessous représente un PUPSIT réalisé en ligne, afin de ne pas « casser » la stérilité du filtre. C'est en effet le risque majeur de ce procédé de contrôle.

Figure 12 : Schéma de principe du PUPSIT



- *Le Media Fill Test*

Le Media Fill Test, ou Test de Répartition Aseptique (TRA), est un requis réglementaire pour les produits étant fabriqués de manière aseptique. Il permet de qualifier le procédé de remplissage aseptique en montrant la maîtrise de la contamination par le producteur. Ils font partie de la validation du procédé de fabrication du médicament.

Il s'agit de simuler le remplissage du produit dans son conditionnement primaire, dans les conditions normales de production (personnel, équipement, environnement, etc), en remplaçant le produit à simuler par un milieu nutritif, souvent du TSA (Trypticase Soy Agar). Ainsi, la contamination serait détectée rapidement et montrerait un non maîtrise du procédé.

Durant ces MFT, les interventions les plus critiques sont simulées, afin de coller au mieux à la réalité, et de montrer que le procédé est sous contrôle.

L'industriel est tenu de réaliser trois MFT consécutifs pour chaque produit fabriqué de manière aseptique, et de revalider régulièrement, en l'occurrence deux fois par an, ce process.

Des évaluations de risque sont en place chez les industriels afin de définir sur chaque ligne de production le « worst case », à savoir le produit le plus à risque au niveau de la répartition aseptique. Cela permet de mutualiser les MFT et de valider plusieurs procédés à l'aide d'une seule série de trois Media Fill Tests consécutifs.

- Contrôle optique

Un point intéressant est mentionné dans le paragraphe 8.26 du draft. Les défauts critiques apparaissant après une première inspection visuelle ne peuvent pas être sujet à un deuxième passage au mirage. En effet, cela signifierait un défaut de l'inspection originale.

Concernant le contrôle optique, il est aussi précisé que les lots présentant un taux de rejets anormalement important par rapport aux taux de rejets habituels, devront faire l'objet d'une investigation et devront poser la question du rejet d'une partie du lot, voire du lot tout entier.

3.5.2 Les techniques de fabrication des médicaments stériles

Nous avons vu dans les chapitres 2.2 les nouvelles technologies de fabrication de produits stériles, tels que les Blow Fill Seal, Les Single Use Systems, ainsi que les technologies recommandées en matière de répartition aseptique, comme les RABS ou les isolateurs.

Dans le draft de l'Annexe 1, un chapitre est également consacré à la lyophilisation, afin de mieux définir les contours de ce procédé de fabrication.

La lyophilisation consiste en une congélation rapide et une déshydratation presque totale du produit concerné, qui est ensuite conservé sous vide à la température ambiante et retrouve ses qualités et propriétés premières par simple addition d'eau.

Le draft précise les éléments suivants concernant la lyophilisation :

- Le lyophilisateur doit être stérilisé avant chaque utilisation, et protégé de la contamination après stérilisation
- Tous les équipements entrant dans la chambre du lyophilisateur doivent également être stérilisés, et cette stérilisation validée (tels que les chariots par exemple)

- L'intégrité de la chambre de lyophilisation doit être surveillée de manière périodique
- Le transport et le chargement des produits à l'intérieur du lyophilisateur doit se faire en Classe A.
- La sortie des flacons du lyophilisateur doit également se faire en Classe A, car les flacons sortant de la chambre de lyophilisation ne sont pas scellés hermétiquement.

Le chapitre 2.2.5 donnant des indications sur les Single Use Systems, quelques notions sont ajoutées concernant les systèmes fermés en général :

- Ils doivent entretenir une stérilité à l'intérieur du système. Ainsi, dans le cas d'une cuve fermée, l'assemblage de tout élément après stérilisation doit se faire dans des conditions aseptiques
- L'intégrité du système doit être garantie tout au long du procédé de fabrication, et pour tous les éléments liés au système fermé. La façon dont l'intégrité est assurée doit se faire sur la base du Quality Risk Management
- L'environnement dans lequel le système fermé est installé peut varier de la Classe A à la Classe D, suivant le risque de contamination évalué par le fabricant, sur la base du QRM. Plus le risque de contamination est élevé, plus la Classe environnante sera propre.

3.6 Monitoring

Le monitoring du procédé et environnemental est un point essentiel dans la fabrication de produits stériles, à répartition aseptique. Une bonne surveillance de ces aspects, basée sur la connaissance du produit et de son environnement, permet au fabricant de maîtriser son process et d'être informé de toute dérive, et ainsi de pouvoir intervenir rapidement.

L'Annexe 1 décrit en particulier toute la surveillance environnementale, que l'on peut scinder en deux :

- Le monitoring des particules non vivantes
- Le monitoring des particules vivantes ou viables

3.6.1.1 *Monitoring des particules non vivantes*

Le monitoring des particules non vivantes doit se faire en permanence en Classes A et B.

Pour les Classes C et D, la fréquence de contrôle doit se faire suivant les bases du Quality Risk Management, afin de pouvoir obtenir des données permettant de suivre les tendances de la contamination particulaire de l'air environnemental.

Le monitoring des particules de taille supérieure à 5 microns n'est pas nécessaire pour la classification et la qualification des salles propres. Cependant, il est obligatoire pour la production de routine.

Le tableau ci-dessous donne les limites en particules de tailles supérieures à 0.5 et 5 microns, par m³, dans les conditions de production ou d'arrêt.

Il est à noter que pour la Classe D, la limite est déterminée sur la base du Quality Risk Management.

Figure 13 : Limites de contamination particulaire au repos et en production dans les salles propres

Grade	Recommended maximum limits for particles $\geq 0.5 \mu\text{m}/\text{m}^3$		Recommended maximum limits for particles $\geq 5 \mu\text{m}/\text{m}^3$	
	in operation	at rest	in operation	at rest
A	3 520	3 520	20	20
B	352 000	3 520	2 900	29
C	3 520 000	352 000	29 000	2 900
D	Set a limit based on the risk assessment	3 520 000	Set a limit based on the risk assessment	29 000

3.6.1.2 *Monitoring des particules vivantes ou viables*

Lorsque des opérations aseptiques ont lieu, un monitoring microbiologique doit être en place.

Il comprend des monitoring de contact (gants, écouvillons), des monitoring de l'air, ou de surface.

Ce monitoring doit être continu en Classes A et B lors des opérations critiques, en partant de l'assemblage des équipements. Chaque intervention en Classe A doit être suivie d'un contrôle du personnel ayant participé à l'intervention.

Le tableau ci-dessous donne les limites de la contamination microbiologique, en CFU (Colony Forming Unit) par plaque.

Figure 14 : Limites de contamination microbiologique au repos et en production dans les salles propres

Grade	Air sample cfu/m³	Settle plates (diam. 90 mm) cfu/4 hours^(a)	Contact plates (diam. 55mm), cfu/ plate	Glove print 5 fingers on both hands cfu/ glove
A ^(b)	1	1	1	1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

(b) Il est à noter que pour la Classe A le résultat attendu est 0 CFU. Si une seule CFU est retrouvée, une investigation doit être ouverte.

Le fabricant doit suivre les tendances grâce à la récolte de données représentatives lors des opérations aseptiques.

Si une contamination est détectée, le fabricant doit identifier l'espèce du micro-organisme, étudier son impact sur la qualité du produit, et essayer d'en trouver la cause pour pouvoir mettre en place des actions correctives.

CONCLUSION

L'Analyse du draft de l'Annexe 1 sur la fabrication des médicaments stériles donne une idée assez précise de ce que sera le document final. Les autorités de santé, et donc les inspecteurs, souhaitent désormais que les fabricants de produits stériles, grâce à leur maîtrise des produits et de leurs environnements, recherchent les risques potentiels associés aux procédés de fabrication de ces produits par des méthodes d'analyse de risque.

Alors que la simple conformité du produit final aux spécifications enregistrées dans le dossier d'AMM permettait de justifier de la qualité d'un produit, il sera maintenant nécessaire de prouver que le procédé de fabrication est sous contrôle, que l'environnement est sous contrôle, et que les données récoltées permettent de suivre les tendances et si besoin de mettre en place des actions correctives pour corriger les défauts qui pourraient apparaître. Cette

On ne peut que se féliciter de cette évolution des réglementations, allant vers l'amélioration continue, le contrôle et la revue du risque, car il va vers une meilleure efficacité dans la fabrication du médicament stérile et donc ne sera que bénéfique pour le patient et sa sécurité.

Il pourrait être intéressant d'imaginer une évolution réglementaire vers une libération basée sur la conformité aux IPC (In Process Controls), à l'intérieur d'un Design Space bien défini et maîtrisé. Cela permettrait de diminuer les délais d'approvisionnement des médicaments aux patients, mais surtout d'assurer la qualité de ces médicaments sur la base des connaissances scientifiques et d'une maîtrise des risques.

Bibliographie

- (1) Draft de l'Annexe 1 des GMP, Consultation document on Annex 1 (Manufacture of Sterile Medicinal Products). Disponible sur la page web des publications du PIC/S : <https://www.picscheme.org/en/publications?tri=draft>
- (2) Eudralex – Volume 4 – Good Manufacturing Practices (GMP) Guidelines. Disponible sur le site de la Commission Européenne : https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4_en
- (3) ICH Quality Guideline Q8 « Pharmaceutical Development ». Disponible sur la page web des publications Qualité de l'International Conference on Harmonization : <https://www.ich.org/products/guidelines/quality/article/quality-guidelines.html>
- (4) ICH Quality Guideline Q9 « Quality Risk Management ». Disponible sur la page web des publications Qualité de l'International Conference on Harmonization : <https://www.ich.org/products/guidelines/quality/article/quality-guidelines.html>
- (5) ICH Quality Guideline Q10 « Pharmaceutical Quality System ». Disponible sur la page web des publications Qualité de l'International Conference on Harmonization : <https://www.ich.org/products/guidelines/quality/article/quality-guidelines.html>
- (6) Thèse pour le diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie, soutenue le 17 Décembre 2012 par Razika Sennoun. Relations de l'ICH Q10 "Système qualité pharmaceutique" avec les standards ISO, les GMP et son application chez SGS Life Science Services. Sciences pharmaceutiques. 2012. Hal-01734446
- (7) Annex 1 : Changes and Interpretations. Présentation faite par Declan Kelly, Head of Quality, Sanofi Ireland, le 12 Avril 2018 au QP Forum de Dublin.
- (8) Industrie Pharmaceutique locale et Bonnes Pratiques de Fabrication de produits pharmaceutiques. Présentation faite par le professeur agrégé Mahama OUATTARA lors des Journées Bilan de l'Activité Pharmaceutique Ivoirienne 2ème Edition, Abidjan 12 et 13 mars 2015.

(9) Thèse pour le diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie, soutenue le 15 Décembre 2014 par Antoine Peccave. Analyse comparative des technologies "isolateur" et "RABS" (Restricted Access Barrier System) dans le cadre de la répartition aseptique. Sciences pharmaceutiques. 2014. Dumas-01108988

(10) About BFS (Blow-Fill-Seal) Systems. Disponible sur la page web de Pharmapack : <http://www.pharmapack.co.jp/en/manufacture/bfs.html>

(11) Blog de Pharmout - New Draft Annex 1 – PIC/S and EU finally arrives. Disponible sur la page web de Pharmout : <https://www.pharmout.net/new-annex-1-eu-pic-s/>

(12) EU GMP Annex 1 (draft) – Revision process and key changes. Présentation faite par le Docteur Tim Sandle. Disponible sur le site web de Pharmig : <https://www.pharmig.org.uk/en/wp-content/uploads/2019/03/09.30-10.10-Tim-Sandle-EU-GMP-Annex-1-Pharmig-2019-f3C7xJFMpXUZH7.pdf>

(13) Summary changes to Annex 1 EU GMP vol IV – NSF International. Disponible sur la page web de NSF International : https://www.nsf.org/newsroom_pdf/pb_annex_1_eu_gmp_vol_iv.pdf

Résumé :

La réglementation concernant la fabrication des médicaments stériles est en train d'évoluer suite à la publication du draft de l'Annexe 1 des GMP sur la fabrication des médicaments stériles. Dans la continuité des publications ICH Q9 « Quality Risk Management » et Q10 « Pharmaceutical System », le fabricant de produits stériles doit prendre en compte l'ensemble des éléments entrant dans le process et les connaître afin d'analyser la potentialité de risques pouvant influencer sur la qualité du médicament. De même, les nouvelles technologies (RABS, Isolateurs, SUS, BFS) sont de mieux en mieux maîtrisées par le fabricant et nécessitaient un cadre réglementaire plus clair. Cette thèse traite de l'évolution des GMP depuis leur création et de ces concepts à prendre en compte aujourd'hui chez les fabricants de médicaments stériles.

Mots Clés :

GMP – Annexe 1 – ICH Q9 – ICH Q10 – Quality Risk Management – Pharmaceutical Quality System