

NOTE D'INFORMATION

Août 2022 : Publication de la nouvelle annexe 1

La nouvelle annexe 1 des BPF de l'UE sur la fabrication de médicaments stériles est enfin disponible, elle fixe un nouveau cadre à la fabrication des médicaments stériles mais pas que

De nombreux principes organisationnels et techniques sont clairement indiqués comme transposables aux autres productions.

Vous trouverez ci-dessous les différentes actions que ACM Pharma et UPS Consultants peuvent mettre en œuvre à vos côtés pour vous accompagner dans l'implantation de ces nouvelles exigences :

A bellegarde, le 06/01/2023

La Direction de la santé et de la sécurité alimentaire de la Commission européenne a publié la version finale de l'annexe 1 Fabrication de médicaments stériles des lignes directrices de l'UE sur les Bonnes Pratiques de Fabrication des médicaments à usage humain et vétérinaire (applicable au 25/08/2023).

L'annexe 1 des BPF de l'UE est l'un des principaux documents régissant la fabrication, le contrôle et la libération des produits pharmaceutiques stériles, qu'il s'agisse de produits pharmaceutiques stérilisés en phase terminale ou remplis de manière aseptique. L'annexe 1 fournit des orientations générales qui doivent être utilisées dans la conception et le contrôle des installations, des équipements, des systèmes et des procédures utilisés pour la fabrication de tous les produits stériles en appliquant les principes de la gestion des risques liés à la qualité (QRM), afin de garantir et de minimiser les risques microbiens, particuliers et la contamination par les endotoxines/pyrogènes est évitée dans le produit final.

Toutefois, certains principes et conseils, tels que la stratégie de contrôle de la contamination, la conception, la qualification, la validation, la surveillance des locaux, peuvent être utilisés pour soutenir la fabrication d'autres produits non-stériles (liquides, crèmes, intermédiaires biologiques à faible biocharge) pour lesquels le contrôle et la réduction de la contamination microbienne, particulière, endotoxinique/pyrogénique sont considérés comme importants.

ACM PHARMA décrypte pour vous les principaux points clés de l'annexe 1 en lien avec la maîtrise de la contamination des médicaments stériles et vous apporte ses solutions pour chacune de ces exigences

Le rôle du système qualité pharmaceutique et de la gestion des risques qualité.

Les processus, équipements, installations et activités de fabrication doivent être gérés conformément aux principes QRM.

La stratégie de contrôle de la contamination (CCS) doit être mise en œuvre dans l'ensemble de l'établissement afin de définir tous les CCP et d'évaluer l'efficacité de tous les contrôles (conception, procédures, techniques et organisationnels) et des mesures de surveillance employées, gérer les risques pour la qualité et la sécurité des médicaments.

La formation du personnel qui doit avoir les qualifications, l'expérience et le comportement adéquat durant toutes les étapes de fabrication des produits stériles.

Le système Qualité ACM PHARMA est construit sur la base d'une évaluation, d'une gestion et d'une revue régulière des risques propres à chaque activité dans un but d'amélioration continue de la qualité en conformité avec les exigences de l'Annexe 1.

Fort de notre expérience et de celle nos experts en maîtrise de la contamination, ACM PHARMA et UPS Consultants ont développé une offre de formation et de conseil pour vous accompagner dans la mise en place du QRM au sein de votre entreprise.

Exemple de mission de conseil :

- ✓ **Création d'analyses de risques** selon les outils décrits dans l'ICHQ9 pour justifier la maîtrise de la contamination croisée
- ✓ Optimisation d'un procédé de fabrication en vue de maîtriser les sources de contamination chimique et microbiologique
- ✓ Mise en place d'une stratégie de monitoring environnemental, prélèvements et mise en œuvre des explorations microbiologiques associées selon NF EN 17141
- ✓ Fiabilisation des procédés de fabrication et optimisation des stratégies de bionettoyage des environnements de production

Exemple de formation :

- ✓ Formation des opérateurs aux Bonnes pratiques Propres et aseptiques (programme sur-mesure sur site)
- ✓ Mise en place d'une stratégie de contrôle de la contamination (CCS)
(<https://www.ups-consultants.com/formation/upr23-mise-en-place-strategie-contrôle-contamination-ccs/>)
- ✓ Optimiser la stratégie du contrôle microbiologique de vos environnements, évolution vers la norme NF EN 17141
(<https://www.ups-consultants.com/formation/upr20-optimiser-strategie-contrôle-microbiologique-environnements-evolution-vers-norme-nf-en-17141/>)
- ✓ Maîtrise de la contamination des procédés en zone de répartition aseptique
(<https://www.ups-consultants.com/formation/maitrise-de-la-contamination-des-procedes-de-repartition-aseptique-methode-conventionnelle-rabs-et-isolateurs-upr01/>)

L'utilisation de méthodes microbiologiques rapides, alternatives et automatisées est encouragée, ces méthodes de surveillance microbienne rapides et automatisées peuvent être adoptées après validation tant qu'il est démontré qu'elles sont au moins équivalentes à la méthodologie établie.

La stratégie d'identification des contaminants microbiens dans l'environnement de fabrication. Par conséquent, les micro-organismes détectés dans les zones de grade A et B doivent être identifiés au niveau de l'espèce et l'impact potentiel de ces micro-organismes sur la qualité du produit (pour chaque lot impliqué) et l'état général du contrôle doit être évalué. De plus, il faut également tenir compte de l'identification des micro-organismes détectés dans les zones de grade C et D pour éviter tout micro-organisme potentiellement indésirable.

ACM PHARMA dispose d'une expertise de plus de 20 ans dans l'implémentation des méthodes au laboratoire de microbiologie.

Exemple d'application :

Le système Bact/ALERT 3D®, opérationnel en routine sur plusieurs applications (essai de stérilité, mesure de contamination microbienne des milieux de culture cellulaire) répond à vos attentes dans des cadres méthodologiques précis de la Ph Eur Chapitre 2.6.27 : Contrôle microbiologique des produits cellulaires avec des avantages et des limites. La validation de cette méthode alternative selon les recommandations des Pharmacopées est nécessaire pour démontrer au minimum l'équivalence et optimiser sa performance. Le laboratoire apporte son support et son expertise pour le contrôle, le développement, la validation, l'applicabilité et le transfert de cette méthode pour le contrôle de vos productions cellulaires.

Plus d'information :

<https://www.acmpharma.com/service/methodes-rapides-alternatives/>

ACM PHARMA met à votre disposition :

- ✓ Un partenaire compétent et spécialisé en microbiologie
- ✓ Un programme d'identification performant (matière première, produit, environnement, utilités)
- ✓ Des méthodes d'identification adaptées à chaque problématique (MS MALDI TOF, Séquençage moléculaire MicroSeq et Typage moléculaire)
- ✓ Conservation et mise au souchier des souches d'intérêt pour d'éventuelles investigations, contrôle de fertilité de milieu, activité des désinfectants ou applicabilité de méthode
- ✓ Des analyses de tendances pertinentes via notre portail WebLims
<https://webclient.acmpharma.com/login>

Plus d'information :

<https://www.acmpharma.com/service/identification-microbienne/>

Les procédés (par exemple peroxyde d'hydrogène vaporisé) utilisés pour décontaminer les surfaces externes des échantillons de stérilité avant le test de stérilité ne doit pas avoir d'impact négatif sur la sensibilité de la méthode ou le test de fiabilité de l'échantillon.

Les milieux utilisés pour les tests de produits doivent être soumis à un contrôle de qualité selon la Pharmacopée correspondante avant utilisation. Les milieux utilisés pour la surveillance de l'environnement et les MFT doivent être testés pour la promotion de la croissance avant utilisation, en utilisant un groupe scientifiquement justifié et désigné de micro-organismes de référence et incluant des isolats locaux convenablement représentatifs. Les tests de contrôle de la qualité des milieux doivent normalement être effectués par l'utilisateur final. Toute dépendance à l'égard de tests externalisés ou de tests de milieux effectués par des fournisseurs doit être justifiée et les conditions de transport et d'expédition doivent être soigneusement étudiées dans ce cas.

ACM PHARMA réalise les contrôles de stérilité des produits pharmaceutique stérile sous isolateurs Skan (H202 ou Getinge (Acide peracétique).

Préalablement aux essais d'applicabilité de méthode de contrôle de stérilité selon Ph Eur, chap 2.6.1 et USP 71, dans le cadre d'un produit analysé en routine par ACM PHARMA sous isolateur SKAN ou Getinge, ACM PHARMA évalue avec le client (selon son historique, ses données d'étanchéité et de résistance à la décontamination des AC...) la nécessité ou non de réaliser un test d'étanchéité et de résistance à la décontamination des échantillons avant l'essai d'applicabilité de méthode de contrôle de stérilité

Exemple de solution : les échantillons sont exposés à un cycle de stérilisation de notre isolateur SKAN H202 et/ou Getinge avant la conduite du test d'applicabilité de méthode.

ACM PHARMA réalise les contrôles de fertilité des milieux de culture et bouillon MFT après incubation 14j selon Ph Eur et USP.

Le contrôle de fertilité des milieux de culture est effectué sous les souches de références mais le client peut également demander à ajouter des souches usines et/ou indésirables afin d'évaluer la fertilité de chacun de ses lots de milieu et avant son utilisation.

Dans tous les cas, l'acheminement des milieux de culture au laboratoire doit respecter les conditions de stockage des milieux avant d'être testé.

✉ N'hésitez pas à nous contacter pour tous renseignements : Par téléphone au +33 (0)2 38 90 41 01 ou par mail à info@acmpharma.com.