

Université de POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

ANNEE 2014/2015

Thèse n°

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
(arrêté du 17 juillet 1987)

présentée et soutenue publiquement
le 11 décembre 2015 à POITIERS
par Mademoiselle MOURÉ Mathilde
Née le 16 avril 1991

Qualification du procédé aseptique par simulation par Media Fill Test et
Gestion qualité d'une intervention au sein d'un isolateur de répartition aseptique

Composition du jury :

Président : Monsieur le Professeur FAUCONNEAU Bernard, Toxicologie

Membres :

Directeur de thèse : Monsieur ESCARRA Stéphane, Pharmacien Assurance de
Stérilité, ASPEN NDB

Co-directeur de thèse : Monsieur le Professeur OLIVIER Jean-Christophe,
Galénique

LISTE DES ENSEIGNANTS



UNIVERSITE DE POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie



Année universitaire 2015-2016

PHARMACIE

Professeurs

- COUET William, pharmacie clinique PU-PH
- MARCHAND Sandrine, pharmacocinétique PU-PH

- CARATO Pascal, chimie thérapeutique PR
- FAUCONNEAU Bernard, toxicologie PR
- GUILLARD Jérôme, pharmacochimie PR
- IMBERT Christine, parasitologie PR
- OLIVIER Jean Christophe, galénique PR
- PAGE Guylène, biologie cellulaire PR
- RABOUAN Sylvie, chimie physique, chimie analytique PR
- SARROUILHE Denis, physiologie PR
- SEGUIN François, biophysique, biomathématiques PR

Maîtres de Conférences

- BARRA Anne, immunologie-hématologie MCU-PH
- DUPUIS Antoine, pharmacie clinique MCU-PH
- RAGOT Stéphanie, santé publique MCU-PH
- THEVENOT Sarah, hygiène et santé publique MCU-PH

- BARRIER Laurence, biochimie MCF
- BODET Charles, bactériologie MCF
- BON Delphine, biophysique MCF
- BRILLAULT Julien, pharmacocinétique, biopharmacie MCF
- CHARVET Caroline, physiologie MCF
- DEBORDE-DELAGE Marie, sciences physico-chimiques MCF
- DEJEAN Catherine, pharmacologie MCF
- DELAGE Jacques, biomathématiques, biophysique MCF
- FAVOT-LAFORGE Laure, biologie cellulaire et moléculaire MCF
- GIRARDOT Marion, biologie végétale et pharmacognosie, MCF

- GREGOIRE Nicolas, pharmacologie MCF
- HUSSAIN Didja, pharmacie galénique MCF
- INGRAND Sabrina, toxicologie MCF
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile pharmacochimie MCF
- PAIN Stéphanie, toxicologie MCF
- RIOUX BILAN Agnès, biochimie MCF
- TEWES Frédéric, chimie et pharmacochimie MCF
- THOREAU Vincent, biologie cellulaire MCF
- WAHL Anne, chimie analytique MCF

Maîtres de Conférences Associés - officine

- DELOFFRE Clément, pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwin, pharmacien

Attaché Temporaire d'Enseignement et de recherche (ATER)

COSTA Damien, microbiologie

Professeur 2nd degré - anglais

- DEBAIL Didier

Maître de Langue - anglais

- JORDAN Stephen

Contractuel enseignant - anglais

- SASU Elena

REMERCIEMENTS

A Monsieur Bernard FAUCONNEAU,

Président de jury de thèse, pour me faire l'honneur de présider cette thèse. Je tiens à vous exprimer ma reconnaissance la plus sincère.

A Monsieur Stéphane ESCARRA,

Directeur de thèse, pour avoir accepté de diriger ce travail, pour ta disponibilité, tes conseils avisés, ton esprit critique, ta syntaxe parfaite, ton soutien et ta confiance au cours de l'année d'apprentissage et de ce travail. Je voudrais te remercier chaleureusement.

A Monsieur Jean-Christophe OLIVIER,

Directeur de thèse, pour avoir accepté de codiriger ce travail et pour le partage de vos connaissances au cours de ces études. Je vous adresse mes remerciements les plus sincères.

A mes camarades de promo de Poitiers et Paris,

Merci de m'avoir fait passer de magnifiques années, entre les soirées de révision et les soirées tout court !

A mes amis de St Jean d'Y,

Du fond du cœur, Merci : Sarah, Laitue, Léa, Guillaume, Madeux, Marine, Pti'Lu, Prescilia : Merci pour la totalité des moments passés ensemble, pour ces rires devenus fous rires, pour ces moments de réconfort, pour se serrer les coudes et pour être toujours là.

A ma famille,

Merci pour vos nombreux encouragements, pour tous ces moments de bonheur partagés et ces beaux souvenirs qui font ce que nous devenons.

A mes parents et mon frère,

Pour votre soutien, vos valeurs, vos conseils et vos encouragements au cours de ces années ; et surtout à ma mère et mon père, pour le modèle de parents que vous êtes, Merci.

A Edouard,

Pour ton Amour, pour ton soutien sans faille, pour m'avoir suivi dans le « Nord », pour tes encouragements à me dépasser sans cesse et à donner le meilleur, pour ces regards compris sans besoin de parler, pour tes paroles et tes bras si réconfortants, pour toutes tes magnifiques attentions, et pour nos projets et découvertes à venir...

SOMMAIRE

Liste des enseignants	2
Remerciements	3
Sommaire	5
Liste des tableaux	7
Liste des figures	7
Liste des annexes.....	8
Glossaire.....	9
Introduction	11
Partie I Simulation du procédé aseptique par MFT	12
1. Généralités sur la fabrication de médicaments stériles	13
Répartition aseptique.....	15
2. Présentation de la ligne de répartition aseptique.....	17
3. Description d'un MFT.....	22
3.1 Pré-requis à la réalisation d'un exercice de MFT.....	23
3.2 Validation initiale.....	24
3.3 Simulation périodique dans le cadre de la requalification du procédé aseptique.....	24
3.4 Caractéristiques du MFT	25
3.4.1 Gaz utilisé lors du remplissage.....	25
3.4.2 Milieu de culture	25
3.4.1 Choix du volume de remplissage et de la vitesse de remplissage	26
3.4.2 Durée de l'exercice.....	27
3.4.3 Taille de l'exercice	28
3.5 Documentation et traçabilité	28
3.6 Personnel	30
3.7 Traitement des déchets	31
3.8 Incubation des unités	32
3.9 Lecture des unités.....	34
3.10 Réconciliation des unités.....	35
3.11 Critère d'acceptabilité de l'exercice MFT	36
Partie II Mise en application : gestion des interventions au sein d'un isolateur de répartition aseptique	38
4. Présentation du projet.....	39
4.1 Les attentes liées à la simulation du procédé aseptique – Lien avec la gestion des risques et des interventions	39

4.2	Définition du projet	41
5.	Définir	41
6.	Mesurer.....	42
7.	Analyser	45
7.1	Cotation	46
7.1.1	Prérequis.....	46
7.1.2	Critères de cotation.....	48
7.1.2.1	Sévérité	49
7.1.2.2	Occurrence	50
7.1.2.3	Probabilité de détection.....	51
7.2	RPN (Risk Priority Number).....	51
7.3	Analyse et résultats.....	52
8.	Innové (Améliorer)	64
8.1	Traçabilité et suivi des interventions.....	64
8.1.1	1 ^{ère} version.....	64
8.1.2	2 ^{ème} version.....	66
9.	Contrôler (Maîtriser)	68
	Conclusion.....	70
	Références bibliographiques	71
	Annexes.....	72
	Serment de GALIEN.....	79
	Résumé.....	80

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Présentation des critères de risque, en situation favorable et en situation la plus défavorable	47
Tableau 2 : Cotation de la sévérité	49
Tableau 3 : Cotation de l'occurrence	50
Tableau 4 : Cotation de la probabilité de détection.....	51
Tableau 5 : AMDEC	53
Tableau 6 : Criticité.....	63

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Cycle de vie de la validation.....	16
Figure 2 : Répartition des classes pour un isolateur et sa zone environnante	17
Figure 3 : Différentiel de pression au sein d'un isolateur.....	18
Figure 4 : Schéma d'un isolateur classe A de répartition aseptique	19
Figure 5 : Schéma d'un tub RTU (Ready-to-use).....	19
Figure 6 : Étapes de répartition au sein de l'isolateur classe A	20
Figure 7 : Principe du système de transfert DPTE®	21
Figure 8 : Unités de BTS – à gauche unité conforme ; à droite unité trouble (reconstitution) 34	
Figure 9 : Schéma de l'isolateur présentant les zones en amont ou en aval du flux critique ...	50
Figure 10 : Schéma de l'isolateur de répartition aseptique	65
Figure 11 : Logigramme pour la détermination de la sévérité S	66
Figure 12 : Logigramme pour la détermination de l'occurrence O.....	67
Figure 13 : Logigramme pour la détermination de la probabilité de détection D	67

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : 1 ^{ère} version document traçabilité intervention exceptionnelle	72
Annexe 2 : 2 ^{ème} version document traçabilité intervention exceptionnelle (avec arbres décisionnels).....	74
Annexe 3 : Document traçabilité d'un dépassement de fréquence et/ou de durée.....	78

GLOSSAIRE

AMDEC : Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leur Criticité

BAG : Boîte à gant

BPF: Bonnes Pratiques de Fabrication

BTS : Bouillon Trypticase Soja

CSP : Code de la Santé Publique

DPTE : Double porte de transfert étanche

DMAIC: Définir, Mesurer, Analyser, Améliorer (Improve), Maîtriser (Control)

EHS : Environment, Health & Safety

EM : Monitoring environnemental

FMEA : Failure Mode and Effects Analysis (voir AMDEC)

IPA 70/30 : Alcool isopropylique stérile couplé à de l'eau déionisée 70/30 v/v

IPC : In process control: Contrôle en cours de production

ISO : International Organization for Standardization

JdP : Joint de piston

LAF : Lit d'air fluidisé

LD : Ligne Directrice

MFT : Media Fill Test

NEP : Nettoyage en place

QC : Qualification de conception : vérification documentée que la conception proposée des installations, systèmes et équipements convient aux usages auxquels ils sont destinés.¹

QI : Qualification d'installation : vérification documentée que les installations, systèmes et équipements, tels qu'ils ont été installés ou modifiés, sont conformes à la conception approuvée et aux recommandations du fabricant.¹

QO : Qualification opérationnelle : vérification documentée que les installations, systèmes et équipements, tels qu'ils ont été installés ou modifiés, fonctionnent comme prévu sur toute la gamme d'exploitation.¹

¹ https://fr.wikipedia.org/wiki/Production_pharmaceutique_industrielle

QP : Qualification de performance : vérification documentée que les installations, systèmes et équipements, tels qu'ils ont été agencés, sont en mesure de fonctionner de manière efficace et reproductible, sur la base de la méthode opérationnelle approuvée et de la spécification du produit.¹

RPN : Risk Priority Number

RTU : Ready to use : prêt à l'emploi

SEP : Stérilisation en place

SPA : Simulation du procédé aseptique

TME : Technicien de maintenance

VHP : Vaporized hydrogen peroxide (vapeur de peroxyde d'hydrogène)

VMP : Validation master plan

ZAC : Zone à atmosphère contrôlée

INTRODUCTION

La qualité, l'efficacité et la sécurité sont les points essentiels dans la fabrication de médicaments. A chaque étape du cycle de vie du produit, la production doit impérativement s'assurer de la maîtrise de ces points. Pour cela, la validation et la qualification sont des exigences réglementaires qui permettent de garantir la conformité des installations, des équipements, des procédés et des systèmes. Cette conformité constitue la base pour une réalisation efficace des opérations de fabrication.

La maîtrise de l'environnement de répartition aseptique, passant par la maîtrise du risque microbiologique et particulaire, est fondamentale sur un site de production de médicaments stériles injectables. Elle est directement en lien avec la sécurité du patient. Aucun doute ne doit exister sur cette sécurité et donc la stérilité du produit. Pour des enjeux aussi bien réglementaires qu'industriels et financiers, il s'agit d'un paramètre critique, qui présente un système de contrôle durant toute la vie du produit.

Les industries pharmaceutiques produisant des médicaments injectables stériles en procédé de répartition aseptique intègrent obligatoirement dans la qualification de ce procédé la simulation par Media Fill Test (MFT) qui permet de démontrer la maîtrise du procédé aseptique de fabrication et de son environnement.

L'isolateur de répartition aseptique de classe A doit garantir un niveau d'assurance de la stérilité satisfaisant. Les interventions sous isolateurs doivent être effectuées sous des conditions particulières afin de minimiser les risques de contamination (microbiologique, particulaire et croisée) et doivent être autorisées suite à leurs évaluations et à leurs simulations en MFT. Le personnel doit être en routine formé et habilité à la réalisation de ces interventions.

Nous prendrons au cours de cette thèse, le cas d'une ligne de répartition aseptique, avec un isolateur de remplissage de classe A, destinée à la fabrication de médicaments stériles sous forme de solution injectable en seringue pré-remplie, pour l'Homme.

Au travers de cette étude, après quelques généralités sur la fabrication de médicaments stériles, une synthèse sur la simulation du procédé aseptique par MFT, dans le cadre de la qualification initiale et de la qualification périodique d'une ligne de répartition aseptique, sera exposée dans une étude bibliographique.

La gestion qualité des interventions au sein d'un isolateur de répartition aseptique fera l'objet d'une analyse et d'évaluation d'impact spécifiques dans le cadre de ce sujet. Cette analyse consiste à déterminer les paramètres influant sur la criticité d'une intervention et à évaluer son impact sur l'environnement de l'isolateur et sur le produit. La définition et la mise en application d'un processus qualité dédiée à l'évaluation des interventions exceptionnelles seront expliqués au sein de ce travail.

PARTIE I

SIMULATION DU PROCEDE ASEPTIQUE PAR MFT

Au cours de cette première partie, nous définirons ce qu'est un médicament stérile au travers de l'exemple de la répartition aseptique d'une solution vrac en seringues injectables pré-remplies et quelles sont les différentes méthodes pour obtenir ce produit stérile. Cela nous amènera à la description d'un procédé de répartition aseptique et à un exercice réglementairement obligatoire pour ce mode de fabrication de médicaments stériles : la simulation du procédé de répartition aseptique, couramment appelée Media Fill Test (MFT), au sein d'un isolateur classe A de répartition aseptique.

1. GENERALITES SUR LA FABRICATION DE MEDICAMENTS STERILES

La stérilité est définie comme « *l'absence de micro-organismes viables* »². De ce fait, la fabrication de médicaments stériles « *impose des exigences particulières en vue de réduire au minimum les risques de contamination microbienne, particulière et pyrogène.* »³ et est réalisée « *à partir de produits et par des méthodes propres à assurer leur stérilité et à empêcher l'introduction de contaminants et la croissance de microorganismes* »⁴.

Un médicament stérile doit donc être exempt de micro-organismes et de particules, ainsi qu'apyrogène pour les produits injectables. De plus, « *les solutions injectables, examinées dans des conditions appropriées de visibilité, sont limpides et pratiquement exemptes de particules.* »⁵.

Un médicament stérile est d'abord un médicament qui doit répondre aux critères de qualité, de sécurité et d'efficacité pour le patient. Les produits stériles présentent une notion de risque supplémentaire s'ils ne sont pas préparés sous des conditions parfaitement maîtrisées.

Un risque exprime la possibilité d'apparition d'un événement non souhaité, une « défaillance », pouvant porter atteinte à :

- La qualité des produits et la sécurité des patients,
- La conformité réglementaire (par exemples : BPF, Code de la Santé Publique, Code du travail),
- L'environnement, la sécurité ou la santé des employés,
- L'approvisionnement des marchés (risque de rupture de stock).

Nous nous intéresserons ici au risque pour le patient : produit contaminé par des particules, présentant une rupture d'intégrité pouvant amener à une perte de stérilité du contenant et donc à une potentielle contamination microbiologique et/ou particulière du produit.

² Ph. Eur. 8.0, Avril 2014, §5.1.1

³ BPF, LD1, 2014/1 bis, Principe

⁴ Ph. Eur. 8.4, Avril 2015, § « Préparations parentérales »

⁵ Ph. Eur. 8.4, Avril 2015, § « Préparations parentérales »

La fabrication de médicaments stériles suit des procédés classiques auxquels s'ajoutent des étapes de maîtrise de la contamination et de stérilisation. La stérilisation peut s'obtenir par différentes méthodes :

- **Stérilisation par la chaleur :**
 - **Stérilisation par la chaleur humide (vapeur) :** consiste en un passage en autoclave. C'est la méthode de référence, en particulier pour les solutions aqueuses. Une combinaison de température et de durée est définie de façon à obtenir un niveau d'assurance de stérilité (NAS) satisfaisant (taux de létalité adéquat),
 - **Stérilisation par la chaleur sèche :** comme pour la stérilisation par autoclave, des conditions de température et de durée sont définis. Cette stérilisation se fait dans « *un four muni d'une ventilation renforcée* »⁶,
- **Stérilisation par irradiation ionisante :** consiste en l'exposition du produit à un rayonnement ionisant (par exemple : rayonnement gamma). Cette méthode est principalement utilisée pour la stérilisation d'accessoires et de produits sensibles à la chaleur. « *Compte tenu que de nombreux médicaments et certains articles de conditionnement sont sensibles aux radiations, cette méthode n'est acceptable que si l'absence de détérioration a été démontrée expérimentalement.* »⁷,
- **Stérilisation par les gaz** (par exemple : à l'oxyde d'éthylène) : « *Cette méthode ne doit être employée que lorsqu'aucune autre méthode n'est utilisable.* »⁸. Le gaz pénètre le produit à stériliser. Par la suite, il est indispensable de s'assurer de l'élimination de ce gaz à « *une concentration inférieure à celle qui peut provoquer des effets toxiques* »⁹,
- **Filtration :** méthode appliquée aux médicaments ne pouvant pas être stérilisés dans leur récipient final. La solution à répartir est filtrée « *sur une membrane antibactérienne de porosité nominale inférieure ou égale à 0,22µm, ou sur un filtre présentant des propriétés de rétention bactérienne équivalentes* »¹⁰. Ces médicaments produits par filtration stérilisante nécessitent des précautions particulières (par exemple : maîtrise de l'environnement de production, équipements adaptés). La filtration doit se faire aussi près que possible du point de remplissage. 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.

⁶ Ph. Eur. 8.0, Avril 2014, §5.1.1

⁷ BPF, LD1, 2014/1 bis, §98

⁸ BPF, LD1, 2014/1 bis, §104

⁹ Ph. Eur. 8.0, Avril 2014, §5.1.1

¹⁰ Ph. Eur. 8.0, Avril 2014, §5.1.1

Une préparation aseptique consiste à maintenir la stérilité d'un produit, dans un environnement contrôlé, à partir de composants stérilisés préalablement à l'aide d'une méthode décrite ci-après.

Il sera privilégié la fabrication de médicaments pouvant subir une stérilisation dans son récipient final, aussi appelée stérilisation terminale : stérilisation par vapeur, par chaleur sèche, par irradiation ionisante ou par un gaz. La méthode par chaleur humide (autoclave) étant celle de choix si applicable¹¹.

Si le produit, de par ses caractéristiques physico-chimiques, ne peut pas subir de stérilisation terminale, la filtration stérilisante associée à la répartition aseptique est envisagée. La répartition d'un médicament consiste en la distribution d'un produit vrac (poudre, solution par exemples) dans des contenants unitaires tels que des flacons, des ampoules ou des seringues par exemple.

Répartition aseptique

« La préparation aseptique peut comprendre le remplissage et la fermeture aseptique des récipients, le mélange aseptique des composants de la formulation suivi du remplissage et du conditionnement aseptiques. »¹².

Pour maintenir des conditions de répartition aseptique, une vigilance particulière sera portée sur :

- Le nettoyage en place et la stérilisation en place (NEP/SEP) des installations, la stérilisation des surfaces dans l'isolateur,
- La maîtrise de la biocharge via la durée maximale d'utilisation et de stockage du produit avant répartition,
- La filtration stérilisante (cas d'une solution) au plus près du point de remplissage,
- L'environnement de la zone de répartition (isolateur classe A) en incluant les surfaces critiques ainsi que sur les zones environnantes (par exemples : zone de classe C dans laquelle se situe l'isolateur classe A, zone de classe C pour le stockage du matériel stérilisé),
- La stérilisation des composants et leur introduction aseptique au sein de la zone aseptique de l'isolateur,
- Les ressources humaines : principes d'hygiène, formation et habilitation du personnel réalisant les opérations de fabrication aseptique.

¹¹ BPF, LD 1, 2014/1 bis, §83

¹² Ph. Eur. 8.0, Avril 2014, §5.1.1

L'ensemble de ces paramètres sera appliqué et enregistré lors de la production de routine. Tout ce qui est décrit doit être fait et tout ce qui est réalisé doit être décrit et enregistré. Ces paramètres seront aussi contrôlés en routine : auto-inspection, supervision en temps réel, contrôles en cours de production (« IPC ») par exemple.

Cette production de routine nécessite au préalable, à l'installation de la ligne, d'un nouvel équipement ou d'un nouveau procédé, plusieurs étapes de qualification (QC, QI, QO et QP) qui permettront la validation du procédé.

Le processus de validation peut être schématisé selon le cycle de vie en boucle représenté ci-dessous :

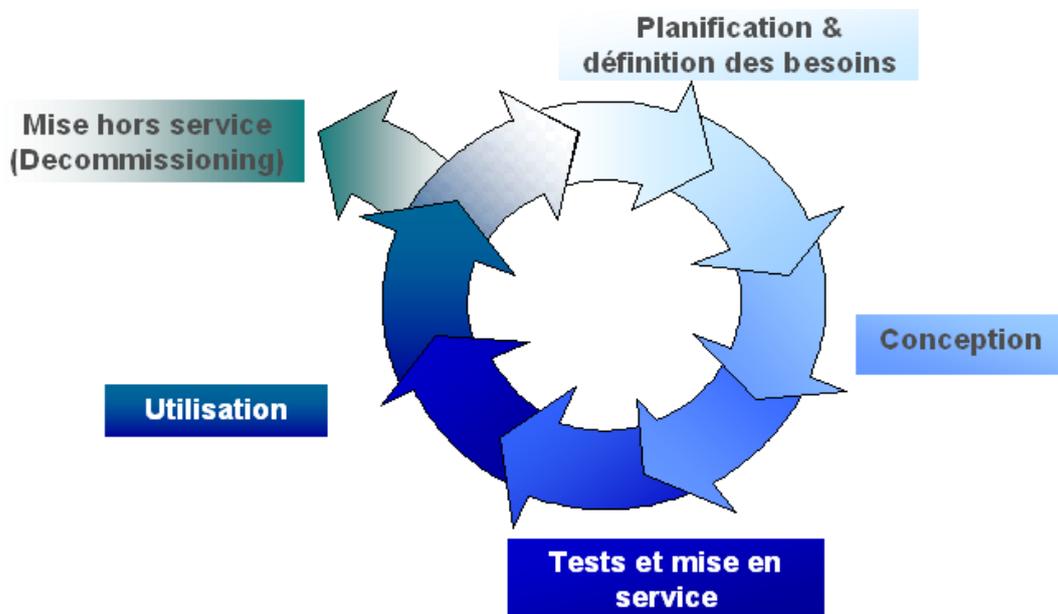


Figure 1 : Cycle de vie de la validation

La validation du procédé de fabrication aseptique pour les produits pharmaceutiques comprend de plus des contrôles adaptés (par exemples : contrôles d'environnement, essai de stérilité, bioburden) et doit inclure une simulation du procédé par Media Fill Test (MFT) utilisant du milieu de culture nutritif en lieu et place du produit réparti.

Le MFT s'inscrit à la fois dans la partie « tests et mise en service » lors de la simulation initiale et dans la partie « utilisation » lors de la simulation périodique nécessaire au maintien de l'état validé et à la poursuite de la production de routine chaque année de vie de la ligne.

2. PRESENTATION DE LA LIGNE DE REPARTITION ASEPTIQUE

Dans notre exemple, la ligne de fabrication (assemblage d'équipements fonctionnant de manière synchronisée) est une ligne de répartition aseptique de produits pharmaceutiques : solutions en seringues injectables pré-remplies selon un volume et une concentration définis. La répartition est réalisée dans une zone de classe A confinée dans un isolateur. La zone de classe A est entourée d'une zone de classe C dans laquelle évoluent les opérateurs nécessaires au fonctionnement de la ligne.

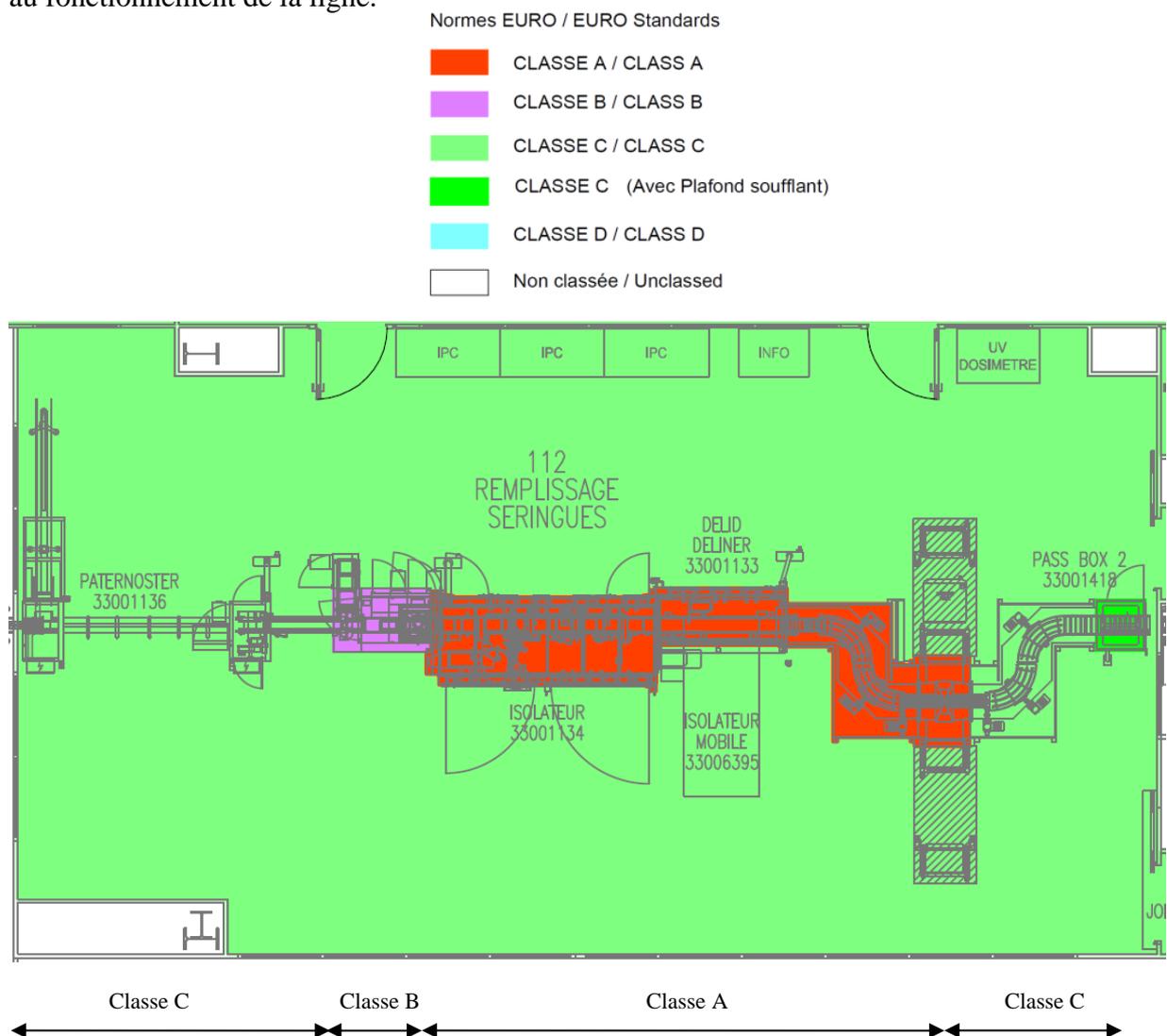


Figure 2 : Répartition des classes pour un isolateur et sa zone environnante

L'isolateur est pourvu de trois systèmes de génération de VHP (vapeur de peroxyde d'hydrogène) permettant d'effectuer une décontamination des surfaces dans l'isolateur et dans le tunnel E-Beam jusqu'aux canons (voir ci-après). Durant cette phase, la ligne est en fonctionnement simulé (mode « décontamination ») afin de décontaminer la surface de toutes les pièces en mouvement et éviter d'exposer par la suite en routine des surfaces non VHP (par exemple : le convoyeur, l'axe de transport).

Cependant d'autres zones ne peuvent pas être traitées par ce dispositif car non accessibles (par exemple : trou où une vis est en place). Ces zones non VHP sont des zones critiques au sein de l'isolateur car il est difficile de déterminer leurs impacts microbiologique et particulaire sur l'environnement aseptique. L'exposition de ces zones non VHP sera provoqué par la nécessité d'une intervention de conduite machine avec démontage notamment. Pour limiter ces impacts, certaines des surfaces peuvent être par exemple nettoyées-désinfectées avant VHP, à l'aide d'une chiffonnette non tissée imbibée de désinfectant (par exemple : avec de l'alcool isopropylique stérile couplé à de l'eau déionisée 70/30 v/v, ou IPA 70/30).

Une fois cette décontamination effectuée, l'isolateur passe en mode « production » : il est en surpression par rapport à la zone environnante de classe C, les mouses-holes sont ouverts (ouverture minimale spécifiquement adaptée à la taille des produits sortant de l'isolateur), démarrage du flux d'air laminaire et connexion de l'isolateur de transfert (décontaminé séparément).

L'isolateur sous flux laminaire a pour fonction de maintenir un environnement stérile de classe A. Le lit d'air fluidisé (LAF) permet un traitement de l'air afin de protéger les zones critiques en maîtrisant les risques de contamination microbiologique et particulaire et de contamination croisée. L'air est filtré par des filtres absolus et une cascade de pression est maintenue.

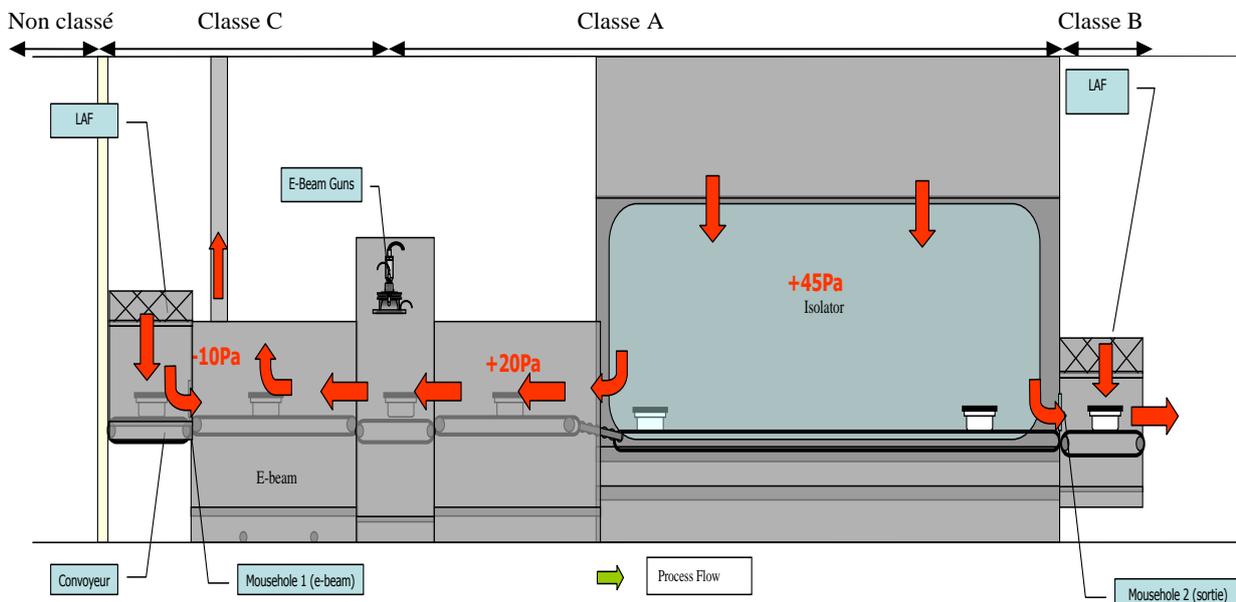


Figure 3 : Différentiel de pression au sein d'un isolateur

L'isolateur est muni de boîtes à gant (BAG) pour permettre des manipulations en classe A par les personnes habilitées dans le cadre de la conduite machine ou d'une intervention de maintenance imprévue.

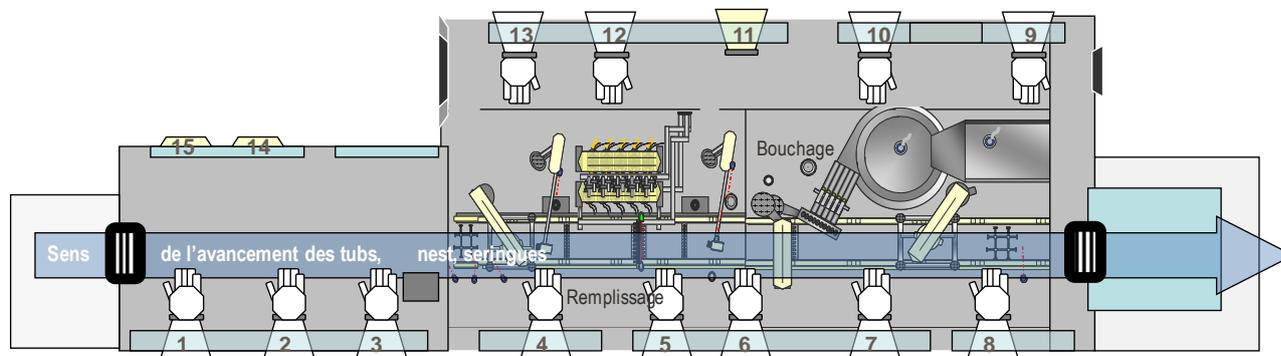


Figure 4 : Schéma d'un isolateur classe A de répartition aseptique

Les seringues utilisées, graduées ou non, avec un volume maximum possible de 1mL, pour cette répartition, sont prêtes à l'emploi (RTU « Ready to use »), c'est-à-dire fournies en conditionnements stériles à l'intérieur de tubs étanches (160 seringues par tub).

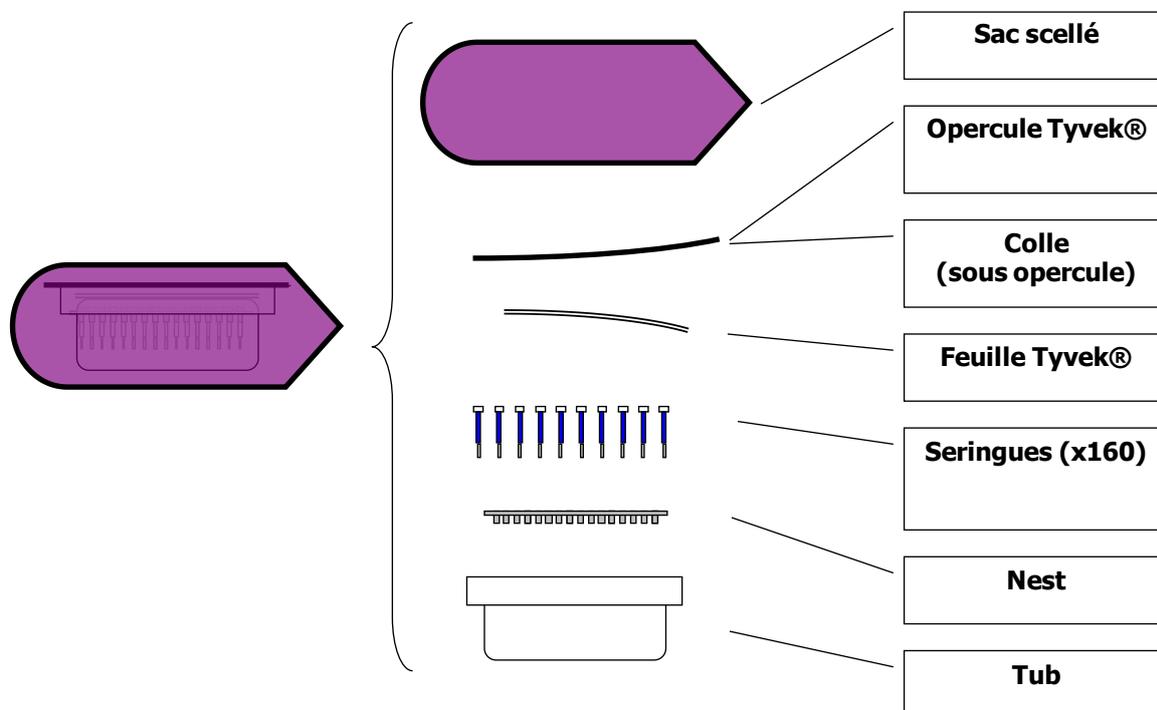


Figure 5 : Schéma d'un tub RTU (Ready-to-use)

Les tubs sont introduits dans l'isolateur via un convoyeur et sont stérilisés en surface au moyen de rayonnements ionisants (rayons gamma) émis par des canons au sein du tunnel de l'E-Beam, afin d'être introduits dans la classe A.

Au niveau du delid-deliner, les tubs sont désoperculés à l'aide de lampes chauffantes (décollage) et de rouleaux avec ventouses permettant de retirer l'opercule Tyvek®. Après cette étape, les seringues sont directement exposées à l'environnement classe A de l'isolateur.

La machine de répartition est alimentée en solution par une canalisation directe, préalablement nettoyée et stérilisée en place (NEP/SEP). La solution est préfiltrée puis filtrée stérilement (filtre 0,22µm) avant d'être répartie dans les seringues.

Les seringues arrivent ensuite au niveau du poste de remplissage, puis au niveau du poste de bouchage où un joint de piston sera inséré dans le corps de la seringue.

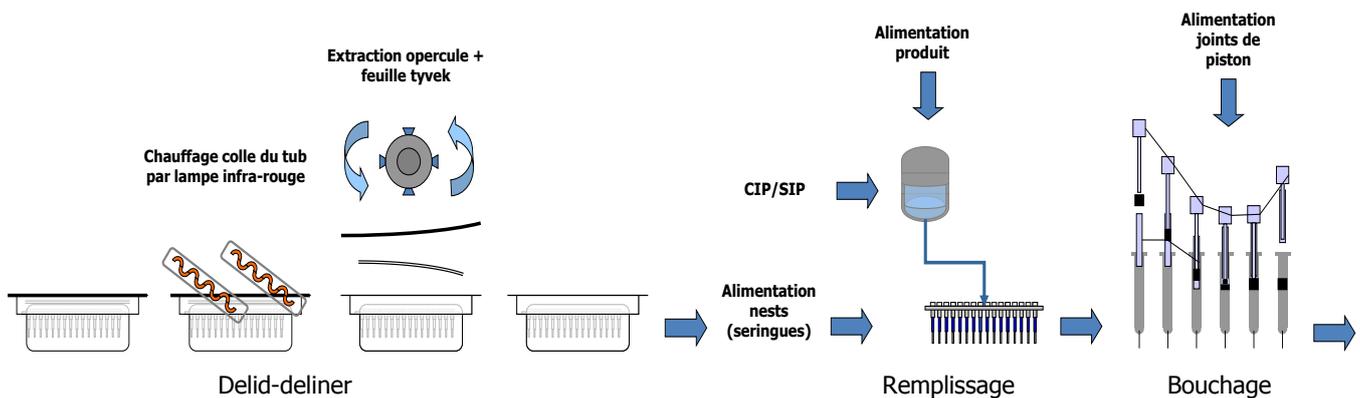


Figure 6 : Étapes de répartition au sein de l'isolateur classe A

Les joints de piston sont conditionnés dans un bêta-bag en Tyvek® muni d'une bride DPTE® et sont stérilisés par un cycle d'autoclavage. Ce système doit garantir le maintien de la stérilité des composants après stérilisation par autoclavage. La perte d'intégrité du système Tyvek® assemblé à une bride DPTE® peut en affecter le statut « stérile » et conduire à un risque de contamination du produit.

L'introduction des joints de piston dans l'isolateur se fait via un système de transfert DPTE® (connexion et introduction aseptique). Le système DPTE® repose sur l'interaction entre deux unités distinctes (Alpha et Bêta), chacune équipée d'une porte, d'un verrouillage et d'une fonction hermétique. L'unité Alpha est montée sur un support (par exemple : la surface de l'isolateur), tandis que l'unité Bêta est amovible et recouvre hermétiquement le conteneur, l'isolateur de transfert ou tout autre dispositif adéquat.¹³

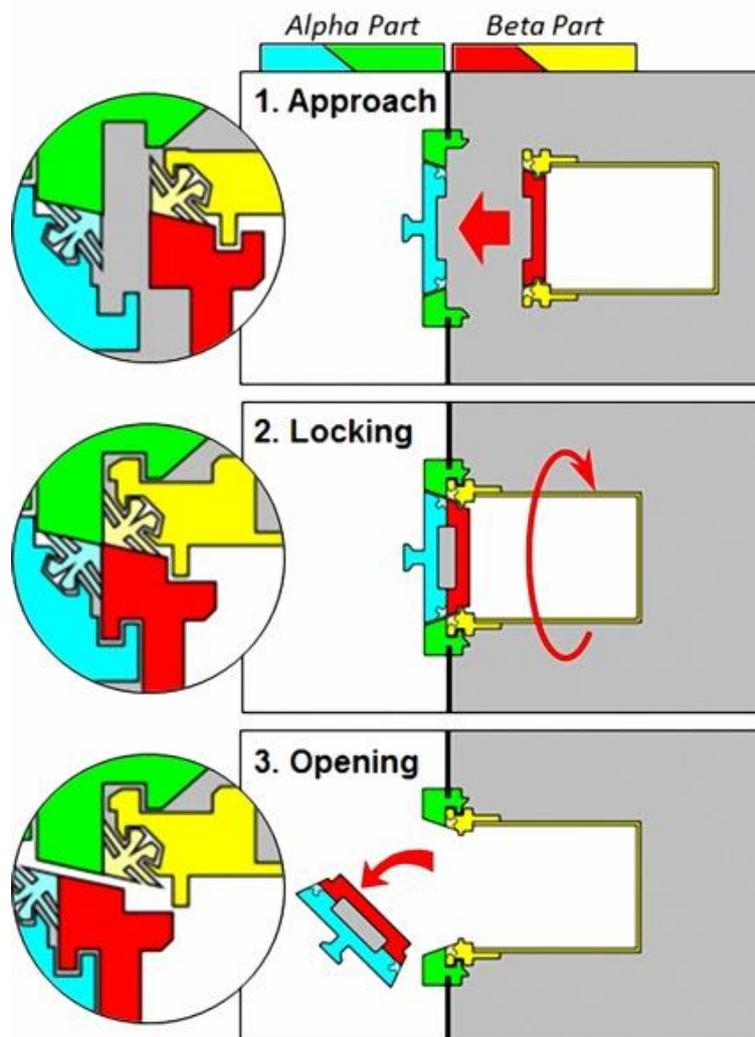


Figure 7 : Principe du système de transfert DPTE® 14

¹³ <http://www.getinge.com/fr/sciences-biologiques/produits/technologie-disolation/systeme-de-transfert-dpte/>

¹⁴ http://www.manufacturingchemist.com/news/article_page/Future_evolution_of_rapid_transfer_port_systems/107305

3. DESCRIPTION D'UN MFT

Le Media Fill Test (MFT), aussi appelé test de répartition aseptique (TRA), est une simulation du procédé aseptique où on remplace le produit par un milieu de culture nutritif. Cet exercice permet de mettre en évidence la présence potentielle de germes apportés par le procédé.

La réussite de cet exercice repose sur l'absence de germes révélés. Par conséquent, l'exercice de MFT sera déployé seulement après les différentes étapes de qualification et de validation (dont il fait partie) qui auront permis de s'assurer de la maîtrise de la stérilité tout au long du procédé de répartition aseptique.

Le MFT « doit se rapprocher le plus possible des procédés de fabrication aseptique habituels et en comprendre toutes les étapes critiques. Il doit également prendre en compte les diverses interventions susceptibles d'avoir lieu pendant les productions normales ainsi que les situations considérées comme les cas les plus défavorables. »¹⁵.

Au cours de l'exercice de MFT, sont réalisées toutes les interventions représentatives du procédé de routine. Une intervention est définie de la manière suivante « *an aseptic manipulation or activity performed by personnel that occurs within the critical area* »¹⁶, c'est-à-dire une gestuelle spécifique au sein d'une zone critique (dans notre cas, un isolateur classe A de répartition aseptique).

Le MFT doit être réalisé pour tous les procédés de remplissage aseptique. Il ne s'applique pas aux produits stérilisés dans leur conditionnement primaire ou aux produits stériles, excipients ou solutions intermédiaires qui ne sont pas destinées à l'Homme ou aux animaux.

En substituant la solution habituelle par un bouillon de culture, l'exercice de simulation du procédé aseptique couvre toutes les étapes critiques de remplissage, intégrant les étapes amont de préparation de la solution si nécessaire jusqu'à la fermeture du récipient, ainsi que les étapes d'incubation et de lecture des unités remplies. Celui-ci est considéré terminé lors de l'acceptation de la validité et de la conformité de l'exercice.

¹⁵ BPF, LD1, 2014/1 bis, §67

¹⁶ PDA, TR No.22, 2011, § 2

Le MFT est donc un « outil » permettant d'évaluer la capacité d'un procédé aseptique à produire des médicaments stériles. Il ne se suffit pas à lui seul pour démontrer cette capacité. La réalisation d'un MFT initiale se base sur la confiance apportée grâce à la mise en œuvre des qualifications (QC, QI, QO et QP) lors du lancement d'une nouvelle ligne de fabrication ou d'un nouveau procédé. La simulation initiale du procédé aseptique inclut les opérations préalablement évaluées en terme de risque pour le produit et l'environnement de production, afin de les autoriser pour la production aseptique de routine. Celle-ci sera réévaluée périodiquement par de nouveaux exercices de MFT afin de vérifier l'appréciation des risques déjà identifiés et prendre en compte la gestion de nouveaux risques, tels que des risques microbiologique, chimique et particulaire. Par exemple, cette simulation périodique permettra de réévaluer les interventions réalisées dans l'isolateur classe A de répartition aseptique et d'en intégrer de nouvelles.

3.1 Pré-requis à la réalisation d'un exercice de MFT

Un procédé aseptique comprend différents éléments pour maîtriser et assurer la stérilité du produit. Que ce soit pour l'exercice initial de MFT ou pour un MFT périodique, il est essentiel que les éléments suivants soient réalisés **préalablement** au déroulement de l'exercice :

- Les personnes intervenant dans la zone aseptique du procédé (par exemples : opérateurs de conduite machine, techniciens de maintenance équipement (TME)) sont formées à l'isotechnie et à la conduite machine,
- La ligne où l'exercice de MFT doit être réalisé est opérationnelle et qualifiée,
- Le nettoyage en place et la stérilisation en place (NEP/SEP) de l'isolateur de répartition (depuis le filtre du produit jusqu'au remplissage) est validée, réalisée et conforme,
- La décontamination de l'isolateur de répartition est validée, réalisée et conforme,
- La stérilisation du matériel par autoclave est validée, réalisée et conforme,
- La stérilisation de l'ensemble des systèmes de transfert de matériel dans et hors de la zone aseptique est validée, réalisée et conforme, c'est-à-dire les systèmes portes DPTE, les bétabags, l'isolateur de transfert, l'E-beam et le mousehole (zone de sortie de l'isolateur de répartition aseptique),
- Le monitoring environnemental (microbiologique et particulaire) est validé et opérationnel.

3.2 Validation initiale

La réalisation de MFT lors de la validation initiale d'un procédé aseptique doit être intégrée dans le plan directeur de validation (Validation Master Plan ou VMP) incluant les justifications de la stratégie de validation. Ces justifications doivent être maintenues lors des simulations périodiques dans le cadre de la requalification du procédé aseptique et/ou de la revalidation des opérateurs de conduite machine et des TME.

Pour valider initialement le procédé aseptique, **3** exercices de MFT sont réalisés de façon **consécutif**. La conclusion de ces trois exercices consécutifs doit être **valide et conforme**.

Cette qualification initiale est requise pour une nouvelle ligne, un nouvel équipement ou une modification significative du procédé, d'un équipement ou d'un composant du produit.

3.3 Simulation périodique dans le cadre de la requalification du procédé aseptique

Les tests de simulation du procédé aseptique doivent être répétés à intervalles réguliers¹⁷, soit normalement deux fois par an pour chaque procédé, en prenant en compte le rythme du procédé et l'organisation du travail ; par exemple, l'ensemble des équipes (jour, nuit, week-end) et leurs horaires. Il est possible d'être flexible¹⁸ dans l'organisation de l'exercice de MFT. Par exemple, avec une tolérance de +/- 2 mois.

La simulation périodique doit donc respecter la conformité et la validité d'un exercice tous les 6 mois. Tout retard devra être justifié et suivra le processus de gestion des incidents.

La simulation périodique est réalisée en conformité avec la qualification initiale et selon une documentation détaillée (protocole, dossier de lot, procédures du process, rapport). Elle est représentative des interventions réalisées en routine et de l'organisation du travail (par exemple en équipes).

Note : en cas d'arrêt qualifié d'une ligne de répartition aseptique, aussi appelé « decommissioning » (Arrêt contrôlé d'un système au cours duquel on s'assure de son état validé jusqu'à la dernière unité produite ; traduction littérale de désaffectation, au sens juridique du terme), un MFT unique sera réalisé avant l'arrêt définitif de la ligne, afin de couvrir la période d'activité et de démontrer la conformité du procédé jusqu'à la dernière unité répartie.

¹⁷ BPF, LD1, 2014/1 bis, §68

¹⁸ PDA, TR No.22, 2011, §3.1

3.4 Caractéristiques du MFT

3.4.1 Gaz utilisé lors du remplissage

Dans les conditions de répartition aseptique d'un lot commercial, l'azote ou un autre gaz inerte est utilisé pour pressuriser, c'est-à-dire maintenir un état inerte¹⁹, le produit dans la canalisation de remplissage. Le maintien d'un état inerte, ou du moins d'un environnement pauvre en oxygène, permet de limiter la croissance microbologique aérobie.

L'utilisation d'un gaz inerte avec du bouillon trypticase soja (voir § 3.4.2 « milieu de culture ») peut inhiber la croissance. La condition anaérobie n'étant pas propice au développement de micro-organismes aérobies.

Pour la réalisation de MFT, l'azote est remplacé par de l'air comprimé filtré afin d'apporter des conditions d'aérobies.

3.4.2 Milieu de culture

« Le choix du milieu de culture doit dépendre d'une part de la forme pharmaceutique du produit et d'autre part de la sélectivité, de la limpidité, de la concentration et de l'aptitude à la stérilisation du milieu nutritif. »²⁰

Le choix du milieu de culture doit prendre en compte la capacité à mettre en évidence les contaminants dans les conditions de l'exercice.

La Pharmacopée Européenne demande à minima de rechercher les contaminants suivants²¹ :

- Bactéries aérobies : *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* et *Pseudomonas aeruginosa*,
- Bactérie anaérobie : *Clostridium sporogenes*,
- Moisissures et levures : *Candida albicans* et *Aspergillus brasiliensis*

D'autres germes potentiels peuvent être recherchés suivant l'historique du procédé de fabrication déterminé grâce aux identifications régulières associées aux contrôles d'environnement.

De façon générale, le milieu de culture Bouillon Trypticase Soja (BTS) ou Tryptone Soja Broth (TBS) est utilisé dans le but de détecter un large spectre de micro-organismes. La nature du milieu de culture utilisé doit être équivalente à celle du produit simulé (par exemple, liquide). Il doit être constant quelle que soit l'étape. La cuve contenant le milieu de culture est choisie de manière à respecter les caractéristiques de celui-ci.

¹⁹ http://www.zuercher.com/files/uebersichtsprospekte/fr/Prozesstechnik_fr.pdf

²⁰ BPF, LD1, 2014/1 bis, §66

²¹ Ph. Eur. 8.0, Avril 2014, §2.6.1

L'introduction de ce milieu de culture dans le procédé aseptique est réalisée de la même manière que pour la production d'un lot commercial. Cela permet d'assurer la simulation de l'ensemble du procédé.

Dans certaines situations exceptionnelles, l'utilisation de milieu sélectif ou de milieu incluant des neutralisants peut être utilisée pour détecter une flore spécifique.

Le volume de BTS à préparer est adapté au nombre minimum exigé de seringues à répartir pour l'exercice. Cependant, le volume et le contenant vrac ne sont pas nécessairement identiques à ceux d'un lot commercial.

Le milieu de culture, utilisé pour une simulation de répartition aseptique, doit être :

- Fertile,
- Stérile ; de plus, lorsqu'il est stérilisé par filtration, le milieu déshydraté doit avoir été irradié avant utilisation pour éviter toute contamination (par des germes type mycoplasmes).
- Exempt d'agents de transmission d'encéphalopathie spongiforme (= TSE free).

Une vérification du pH de la solution/milieu dans le contenant final peut s'avérer nécessaire lorsque le procédé peut affecter ce paramètre.

La vérification des propriétés nutritives du milieu doit être réalisée avant que le MFT ne soit mis en œuvre, conformément aux exigences réglementaires.

De même, les propriétés nutritives seront contrôlées à l'issue de la réalisation du MFT (après les lectures finales des unités de MFT incubées (voir § 3.9 « Lecture des unités »)). Ce contrôle sera réalisé sur des unités réparties et prélevées en début, milieu et fin du MFT, à la suite de la période d'incubation.

Note : La validation de nettoyage du milieu de culture doit être assurée pour ne laisser aucun résidu dans les canalisations ni sur les pièces de format afin d'éviter tout risque de contamination de la solution médicamenteuse du lot suivant. De même aucun résidu de milieu ne doit subsister dans l'environnement du lot de routine suivant (risque accru de croissance de germes).

3.4.1 Choix du volume de remplissage et de la vitesse de remplissage

Lors d'une production de routine, le volume de remplissage et la position du joint de piston dans les seringues dépendent des produits fabriqués.

Lors de la simulation du procédé aseptique, ces deux paramètres doivent être fixés de manière à avoir un volume d'air maximal dans la seringue tout en assurant que le milieu de culture mouille toutes les surfaces internes du contenant afin de permettre les conditions d'aérobiose.

Usuellement, le volume de remplissage correspond au moins à la moitié du volume du contenant. Par exemple, la ligne de répartition aseptique produit des médicaments avec un volume de 0,3mL à 1mL et les seringues employées ont une capacité de 1mL. Pour la simulation du procédé aseptique, les seringues seront remplies avec un volume de 0,6mL de milieu de culture, avec un joint de piston positionné pour 1mL.

La vitesse de remplissage de la ligne utilisée doit être justifiée. Une vitesse lente induit une exposition du contenant plus longue dans le temps, toutefois une vitesse rapide peut induire un nombre d'interventions plus élevé. Une évaluation du risque doit être réalisée pour justifier la politique mise en œuvre qui correspondra au cas le plus défavorable.

3.4.2 Durée de l'exercice

La durée d'une « campagne remplisseuse » et le nombre d'heures de répartition doivent être pris en compte pour la réalisation de l'exercice MFT. Le nombre d'heure de répartition est déterminé en fonction du nombre d'équipes par jour (jour, nuit et week-end).

Une « campagne remplisseuse » consiste en la production d'un lot ou d'une série consécutive de lots commerciaux sans nettoyage et stérilisation en place (NEP/SEP) de la remplisseuse.

Il est obligatoire de valider la durée maximale de répartition. Cette durée est celle d'une campagne et peut inclure les temps de « pause machine » et les délais maximaux de validation de matériels.

Pour une qualification initiale, 3 exercices seront réalisés consécutivement. Au moins 1 des 3 exercices doit couvrir la durée maximale validée, cet exercice est appelé « MFT full week » (ou « MFT long »). Le MFT « full week » permet d'intégrer la fatigue des opérateurs. Des exercices plus courts (« MFT one day » ou « MFT court ») peuvent être réalisés à condition que cette durée soit suffisante pour couvrir l'intégralité des opérations réalisées lors de la production en routine et en incluant les cas les plus défavorables.

La re-simulation du procédé aseptique par l'exercice de MFT n'est pas systématiquement effectué sur la durée totale Un MFT long sera alterné avec un MFT court, tout en réalisant à minima un exercice long par an.

3.4.3 Taille de l'exercice

Le nombre d'unités remplies lors de la simulation d'un procédé aseptique doit être suffisant pour challenger de façon significative le procédé, le personnel réalisant les interventions et la capacité à maintenir l'environnement de l'isolateur classe A dans des conditions de production aseptique.

Un exercice de MFT doit être représentatif des lots commerciaux produits en routine. De manière générale, les lots industriels sont constitués d'à minima 500 000 unités. Pour une taille de lot supérieure à 10 000 unités, selon la norme industrielle actuelle, la quantité à produire lors de l'exercice de simulation est communément de 10%, avec un minimum de 5 000.

Ce nombre d'unités sera à répartir de façon équilibrée sur la durée totale de l'exercice afin de prendre en compte la fatigue du personnel.

Par exemple, pour une ligne produisant des lots commerciaux de 1 700 000 unités sur une durée de 5 jours. Le nombre d'unités réparties lors de l'exercice long sera donc à minima de 170 000 unités (10%), équilibrées sur les 5 jours de remplissage (durée de la campagne), soit 34 000 unités remplies et intègres de BTS par tranche de 24 heures. Les équipes de week-end (12 heures/équipe) auront un nombre plus important d'unités à répartir que les équipes de semaines (matin, après-midi et nuit : 8 heures/équipe). A titre indicatif, cela représente environ : 11360 seringues réparties pour chaque équipe en semaine (3 groupes par jour) et 17 000 seringues réparties pour chaque équipe en week-end (2 groupes par jour).

3.5 Documentation et traçabilité

La documentation est un point important lors de la simulation du procédé de répartition aseptique. Elle permet de définir correctement ce qu'on attend du MFT et fournir les instructions nécessaires au bon déroulement de l'exercice puis d'enregistrer les résultats et d'assurer la traçabilité lors du MFT.

La documentation spécifique du MFT sera prise en compte pour statuer sur la validité et la conformité de l'exercice et peut être utilisée lors d'une investigation liée à un écouvillon douteux.

Ainsi, en plus des documents d'enregistrement utilisés en routine, chaque exercice de simulation par MFT doit être correctement documenté avec les éléments suivants :

- Un protocole de test :

Il définit l'ensemble des caractéristiques et des étapes pour la réalisation de l'exercice de MFT. Il contient les justifications associées aux paramètres déterminés et appliqués pour le déroulement de l'exercice.

Ce document doit être approuvé, avant le démarrage de l'exercice de MFT, par une personne du service Qualité ²².

Ce document doit inclure, à minima, les informations suivantes :

- Personnes responsables de la réalisation de l'exercice et de l'approbation de l'exercice,
 - Rationnel justifiant les paramètres choisis pour les cas les plus défavorables (« worst case ») comme étant appropriés pour une simulation des opérations de routine,
 - Identification du procédé de répartition aseptique à simuler, incluant les zones concernées (isolateur de répartition et ZAC environnantes), la ligne de répartition et les composants,
 - Vitesse de remplissage (cadence machine),
 - Type de contenants utilisés,
 - Choix du milieu de culture utilisé,
 - Choix du volume de remplissage,
 - Durée de l'exercice de simulation du procédé,
 - Nombre minimum d'unités à répartir et répartition de cette quantité en fonction de l'organisation du personnel (équipe),
 - Interventions réalisées : nature, fréquence et durée,
 - Températures et durées d'incubation des unités remplies,
 - Identification des unités non mises en incubation et justification,
 - Monitoring environnementale réalisée,
 - Critères d'acceptation de l'exercice.
-
- Un dossier de lot (ou « batch documentation ») : il regroupe l'ensemble de la traçabilité des paramètres définis dans le protocole et inclut également les données issues du Laboratoire de Microbiologie. Ce document est complété en temps réel lors de la production (informations datées et signées).
 - Des annexes éventuelles associées au protocole : permettant la traçabilité des interventions, l'enregistrement des lectures intermédiaires et finales par exemple.

Le dossier de lot et les annexes éventuelles contiennent les noms des participants à l'exercice de MFT.

²² PDA, TR No.22, 2011, §5.2

- Un rapport final :

Il consiste en une évaluation des données d'enregistrement de l'exercice de MFT. Il comprend les résultats de l'exercice, les investigations potentielles liées aux déviations et l'acceptation ou non de l'exercice (validité et conformité). Le rapport final doit être approuvé par un représentant de la Qualité.

3.6 Personnel

La qualité de la fabrication des médicaments repose sur l'ensemble du personnel²³. De ce fait, la formation du personnel est un point important du système d'assurance de la qualité.

Chaque personne non formée intervenant dans des opérations du procédé de répartition aseptique introduit potentiellement des contaminants microbiologiques et génère des particules. De plus, une personne non formée et non habilitée est susceptible de réaliser des interventions dangereuses et non détectables par les contrôles en place (IPC). Elle risque de ne pas prendre les décisions adéquates, donc de mettre en danger la maîtrise du procédé.

Le personnel impliqué dans ce procédé aseptique (conduite machine) et susceptible d'influencer la performance de ces opérations doit être habilité initialement et périodiquement en obtenant un résultat conforme après simulation d'un procédé aseptique, afin de pouvoir intervenir de manière sûr au sein de l'isolateur. L'habilitation du personnel est nominative (certificat d'habilitation).

Ces formations et habilitations concernent donc toutes les personnes intervenant dans la conduite machine de l'isolateur ; c'est-à-dire les opérateurs de conduite machine, les techniciens de maintenance (TME) et toutes autres personnes impliquées dans un procédé de répartition aseptique.

Au préalable de la réalisation de l'exercice de MFT, le personnel recevra une formation qualité générale (BPF). Il pourra aussi recevoir des formations adaptées à la répartition aseptique, par exemples la formation théorique à la conduite machine et aux interventions de routine et hors routine, formation à la gestion de l'isotechnie, et au déroulement d'une simulation de répartition aseptique, par exemples l'obligation d'un MFT, la nature et la fréquence d'interventions.

L'incubation et la lecture des unités MFT remplies nécessite également une habilitation sous la délégation de, et délivrée, par le Laboratoire de Microbiologie. Cette habilitation permet de réaliser la lecture des unités remplies avec la capacité à détecter une unité trouble douteuse et/ou contaminée par des microorganismes.

²³ BPF, 2014/1 bis, chapitre 2 - Personnel

Pour obtenir une habilitation initiale à la conduite aseptique, la personne doit démontrer sa maîtrise et sa connaissance du procédé aseptique en contribuant à la réussite d'un exercice de MFT en réalisant les mêmes activités que pour une production de routine. Chaque personne à habiliter initialement doit démontrer sa capacité à la gestion de l'isotechnie avec un minimum d'unité à répartir (à titre indicatif : un minimum de 500 unités).

Une réhabilitation du personnel sera effectuée pendant une simulation périodique à une fréquence annuelle à minima ²⁴. Comme pour une habilitation initiale, un minimum d'unités sera à répartir.

Il est nécessaire d'enregistrer les données liées à chaque personne participant à l'exercice de MFT (interventions, heure de réalisation, nombre d'unités par exemples).

Une habilitation initiale par MFT pourra être de nouveau réalisée :

- Si une personne n'a pas été impliquée de manière routinière dans des opérations de répartition aseptique durant une longue période (par exemple : pour une durée supérieure à 6 mois).
- Suite à une dégradation particulière des performances de la personne ou d'un risque potentiel pour la maîtrise de l'asepsie

Cette décision sera évaluée au cas par cas et prendra en compte les besoins spécifiques de formation.

Cas particulier du retrait d'habilitation :

Il est possible qu'une personne habilitée puisse perdre cette habilitation. Par exemple, si elle a participé à un exercice de MFT non valide et/ou non conforme où la cause n'est pas liée à la performance de la maîtrise du procédé aseptique ; si le maintien de son habilitation lors d'une réhabilitation périodique a échoué ; ou si la personne a fait preuve d'une défaillance mettant en péril le procédé.

3.7 Traitement des déchets

Le traitement des déchets lors d'un MFT n'applique pas les mêmes règles que celles d'une production de routine.

Pour un lot commercial, tous les défauts démontrant la perte d'intégrité du produit et ceux pouvant porter atteinte à l'intégrité de la seringue seront écartés au plus tôt lors du procédé de fabrication. Les défauts de type cosmétique (aspect visuel à l'extérieur de la seringue) seront également retirés (nécessité de rassurer le patient par un produit visuellement acceptable ; risque de réclamation client pour l'entreprise).

²⁴ PDA, TR No.22, 2011, §9.3

Toutes les unités intègres de MTF remplies doivent être conservées après répartition pour incubation et lecture car chaque unité est susceptible de démontrer la fiabilité du procédé.

En sortie de répartition, les défauts ne sont pas recherchés sur les unités. Cependant, si des défauts sont détectés, seuls ceux présentant une **rupture évidente d'intégrité** de l'unité seront retirés et comptabilisés. Par exemple, une unité ne présentant pas de joint de piston sera mise en déchet du fait que cette unité ne soit pas stérile et pour des raisons pratiques lors de la mise en incubation (retournement de l'unité). Toute unité mise en déchet, avant l'incubation ou lors des lectures, doit être justifiée et comptabilisée afin de n'écarter aucune unité potentiellement douteuse sans motif adapté et d'assurer une bonne réconciliation de l'ensemble des unités réparties lors du MFT.

Dans le cas d'une simulation du procédé de répartition aseptique, nous pouvons distinguer 2 types d'unités :

- Les unités hors défaut qui rentrent dans la comptabilité des « unités MFT remplies et intègres » seront incubées et numérotées chronologiquement selon leur ordre de sortie de l'isolateur.
- Les unités présentant un défaut (déchet) sont classifiables dans 2 catégories :
 - Déchets présentant une rupture d'intégrité avérée (par exemple, seringue cassée, protège-aiguille percé, absence du joint de piston) :
 - ↳ Ces déchets sont comptabilisés et mis au rebut : **déchets « non incubables »**.
 - Déchets ne présentant pas de rupture d'intégrité avérée évidente (par exemple protège-aiguille tordu, joints de piston mouillés, collerette fêlée) :
 - ↳ Ces déchets seront considérés comme des **déchets « incubables »**. Ces déchets suivront le flux des autres unités MFT intègres.

En cas de doute, toute unité doit être incubée et lue. Si nécessaire, l'état d'intégrité d'une unité doit être établi par une personne dûment habilitée.

3.8 Incubation des unités

Le mouillage de toutes les surfaces internes du contenant doit être garanti. Il sera obtenu par retournement de l'unité avant la mise en incubation (sortie de répartition) et avant la seconde phase d'incubation (lecture intermédiaire). Cette opération permet un recouvrement de tous les contaminants susceptibles d'être présents à l'intérieur de la seringue.

L'incubation est réalisée à la fin de chaque journée de production. La période minimale d'incubation est de 14 jours :

- 1^{ère} incubation à 20-25°C pour une durée de 7 jours (tolérance jusqu'à 10 jours),
- 2^{ème} incubation à 30-35°C pour une durée de 7 jours (tolérance jusqu'à 10 jours).

Ces séquences d'incubation sont déterminées pour favoriser le développement d'un large spectre de micro-organismes, incluant des levures et moisissures et des bactéries mésophiles pouvant être mis en évidence dans l'environnement pharmaceutique.

En salle propre environnante, la majorité (2/3) des contaminants est d'origine humaine ; ces germes ont une température optimale de croissance entre 30-35°C, et le reste (1/3) des contaminants est d'origine environnementale qui ont une température optimale entre 20-25°C – certaines moisissures n'ont pas de croissance au-delà de 30°C – d'où l'ordre de ces séquences d'incubation. En utilisant ces 2 plages de température, un meilleur recouvrement est obtenu.

De plus, ces séquences d'incubation correspondent à celles mises en œuvre lors du test de stérilité.

Le procédé d'incubation nécessite une qualification et une validation préalables des étuves. Des vérifications périodiques sont réalisées par le service Métrologie. La conformité des températures et durées tout au long des périodes d'incubation doit pouvoir être vérifiée (par exemple via un monitoring), ainsi que toute entrée/sortie d'unités de l'étuve.

Note : Pendant les phases de stockage et de transfert des unités de MFT remplies en unité de stockage (« cage »), chaque cage sera dûment identifiée et plombée. Les unités de MFT seront manipulées avec précaution pour ne pas générer de casse et ne pas fragiliser les unités.

Pour assurer la réconciliation à l'unité près :

- L'accès aux unités de MFT remplies sera sécurisé : étuve fermée à clef sous la responsabilité du responsable du secteur, cage plombée, réalisation de vide de zone,
- Toute modification du contenu des cages sera tracée.

Le respect de ces conditions permet d'assurer une réconciliation à l'unité près (pas de perte d'unités de MFT) et d'éviter une potentielle contamination croisée.

3.9 Lecture des unités

Les lectures sont réalisées en suivant des conditions spécifiques, telles que l'éclairage par exemple, qui permettent la détection de la turbidité dans les unités incubées.

Les lectures des unités MFT sont réalisées par le personnel de production formé et habilité sous la délégation du Laboratoire de Microbiologie. Le personnel réalisant les opérations de remplissage des unités MFT doit être indépendant du personnel réalisant la lecture de ces mêmes unités, afin de garantir un bon niveau d'impartialité.

L'objectif des lectures est de détecter les éventuelles unités troubles en portant une vigilance particulière sur l'aspect du BTS de l'unité lue : aspect normal, aspect trouble, détection d'un voile ou d'un filament.

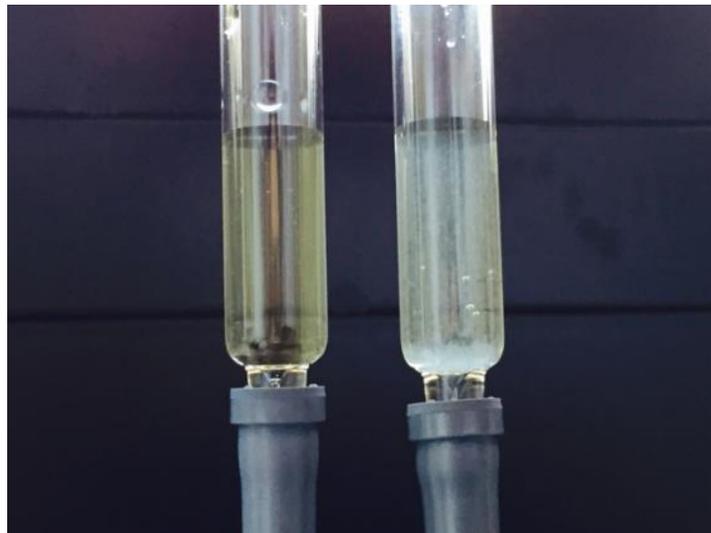


Figure 8 : Unités de BTS – à gauche unité conforme ; à droite unité trouble (reconstitution)

Une unité suspecte est une unité remplie de BTS lors de l'exercice de MFT est qui présente un aspect anormal après l'incubation.

Une unité douteuse est une unité suspecte où l'aspect anormal a été confirmé.

Une unité positive est une unité douteuse où la présence de germes microbiologiques a été confirmée.

Si une unité présente un aspect anormal (trouble, voile, filament) lors de la lecture, elle est considérée comme « suspecte ».

Si la suspicion est infirmée, l'unité réintégrera le process. Dans le cas inverse où la suspicion et l'intégrité sont confirmées, l'unité est déclarée « douteuse ». Cette unité douteuse, sera transmise au Laboratoire pour analyses microbiologiques : état frais et repiquage de la (des) colonie(s) pour identification du (des) germe(s) potentiel(s). Des analyses physico-chimiques peuvent aussi être conduites : par exemple pour mettre en évidence un résidu de solution qui aurait réagi avec le milieu de culture.

Ces analyses permettront de confirmer ou non une contamination microbiologique qui peut remettre en cause la conformité de l'exercice de MFT.

Lors des lectures, il est possible de détecter des déchets (liés à l'absence d'inspection en sortie de répartition afin d'incuber toutes les unités intègres) présentant une perte d'intégrité (avérée, évidente ou pas). Ces déchets non intègres peuvent induire l'obtention d'unités « suspectes » et ne seraient pas acceptés en routine, à ce titre ils sont retirées des bonnes unités et comptabilisées en déchets, ils ne poursuivent pas l'exercice.

3.10 Réconciliation des unités

La réconciliation consiste à s'assurer de la conservation du nombre exact d'unités réparties lors du MFT (unités intègres incubées, déchets détruits et justifiés inclus).

Pour que le MFT soit valide et conforme, la réconciliation se fait à l'unité près et doit faire apparaître le compte et la justification des unités considérées comme déchets, incubations incluses.

Dans le cas où la réconciliation n'est pas conforme, il est envisageable de considérer qu'une unité a été non prise en compte. Une unité manquante est considérée comme potentiellement contaminée. Cette unité est probablement perdue. La démonstration de la perte involontaire/accidentelle de l'unité permettra d'assurer que la probabilité pour que cette unité manquante soit contaminée est quasiment nulle du fait du respect de l'intégralité des conditions et recommandations pour l'exercice de MFT ; donc que cette perte d'unité ne remet pas en cause la validité et la conformité de l'exercice de MFT.

3.11 Critère d'acceptabilité de l'exercice MFT

En fonction de la taille de l'exercice réalisée, les règles suivantes doivent s'appliquer ²⁵ :

- *Quand le nombre d'unités remplies est inférieur à 5000 contenants, aucun contenant contaminé ne doit être détecté,*
- *Quand le nombre d'unités remplies est de 5000 à 10 000 unités :*
 - *Une unité contaminée doit conduire à une enquête incluant la possibilité de répéter le test de simulation,*
 - *Deux unités contaminées entraînent une revalidation après enquête,*
- *Quand le nombre d'unités remplies est supérieur à 10 000 unités :*
 - *Une unité contaminée doit conduire à une enquête,*
 - *Deux unités contaminées entraînent une revalidation après enquête.*

L'objectif doit être de « *zéro contenant une contamination microbiologique* ».

L'exercice MFT n'est accepté que lorsqu'il est valide et conforme, c'est-à-dire :

- MFT « valide » :
 - Aux conditions de répartition préétablies : paramètres de remplissage (volume, hauteur du joint de piston), cadence machine, durée et quantité d'unités remplies et incubées,
 - Aux conditions d'incubation : durées et températures respectées,
 - Au test de fertilité : conservation des propriétés nutritives du milieu de BTS contenu dans les unités,
- ↳ Toutes les exigences du protocole doivent être respectées, pour que le MFT soit valide (par exemple : l'ouverture de l'isolateur est un motif d'invalidation du MFT).
- MFT « conforme » :
 - Conformité des lectures : réconciliation à l'unité près, nombre d'unités douteuses et/ou présentant un trouble, statut de (ou des) unité(s) MFT douteuse(s) et présence ou non de germe dans unité(s) à l'issue de l'analyse,
 - Conformité liée à l'absence d'impact validité et qualité des incidents éventuels.

L'ensemble de ces éléments permettent de démontrer la maîtrise du procédé de répartition aseptique. En cas de non-validité et/ou non-conformité d'un de ces éléments, l'exercice de MFT sera remis en cause et pourra nécessiter la réalisation d'un nouvel exercice.

L'invalidation d'un exercice de MFT doit rester une circonstance rare et doit être clairement documenté.

²⁵ BPF, LD1, 2014/1 bis, §69

En cas de non-conformité lors du test de fertilité une série de répétition du test est permise (1 fois). Toute non-conformité doit être investiguée. L'investigation doit déterminer si la répétition du test doit être réalisée sur l'ensemble des souches ou sur la/les souche(s) ayant généré la non-conformité du test de fertilité. Si le milieu de culture montre des résultats non-conformes avec chaque microorganisme à la suite de la simulation, le MFT sera alors statué invalide.

En cas d'unité positive détectée lors du MFT, la fertilité ne sera pas prise en compte et cette contamination donnera lieu à une investigation. En cas d'invalidité due à une non-conformité du test de fertilité et lorsqu'il n'y a aucune croissance parmi les unités incubées, le procédé de répartition aseptique peut continuer temporairement pour une production définie et un nouveau exercice de MFT sera planifié immédiatement.

PARTIE II

MISE EN APPLICATION : GESTION DES INTERVENTIONS AU SEIN D'UN ISOLATEUR DE REPARTITION ASEPTIQUE

4. PRESENTATION DU PROJET

4.1 Les attentes liées à la simulation du procédé aseptique – Lien avec la gestion des risques et des interventions

L'exercice de MFT appartient à la phase de qualification initiale et périodique du procédé aseptique. Des précautions doivent être prises pour s'assurer que la réalisation de l'exercice MFT ne compromet elle-même pas la stérilité des opérations aseptiques de routine ou de son environnement.

Pour permettre une évaluation appropriée et pertinente des interventions réalisées au sein de l'isolateur, il est important de se baser sur les besoins liés à la production, sur l'historique de la ligne ainsi que sur les perspectives d'amélioration de ce procédé.

Au sein de l'isolateur de répartition aseptique, différents types d'intervention sont régulièrement réalisées. Une intervention s'entend dans le présent document comme une action humaine à l'intérieur de la zone aseptique de l'isolateur de classe A ou sur la structure de l'isolateur. Elles doivent être encadrées sur le plan technique (par exemple : résolution de panne, optimisation), sur le plan réglementaire (par exemple : simulation par MFT) et maîtrisées sur le plan environnemental (par exemple : impact sur l'environnement de classe A, apport de contaminants).

Une intervention peut être simple, par exemple l'entrée de composants (joints de piston) et/ou matériels (boîte de pétri) par des procédés opérationnels ne rompant pas/ne perturbant pas l'intégrité de l'isolateur de répartition, c'est-à-dire par l'isolateur de transfert, les connexions via les portes DPTE ou l'E-beam. Une intervention peut également nécessiter l'utilisation d'un outil ou le démontage d'une pièce de la remplisseuse.

Chaque intervention peut impliquer des contraintes telles que :

- Une gestuelle non habituelle au sein de l'isolateur de classe A,
- L'entrée de matériel spécifique nécessaire à l'intervention,
- L'accès à une zone non maîtrisée, telle que des surfaces non accessibles à la VHP et ni nettoyées ni désinfectées en routine, par exemple retirer une vis, une pièce de format (comme un injecteur) ou accéder à une zone mécanique cartérisée (un carter est une partie amovible de protection isolant la zone de l'environnement de l'isolateur)

Lors de la conduite de routine, deux catégories d'interventions au sein de l'isolateur s'imposent au conducteur de ligne : les interventions simulées en MFT et celles non simulées, appelées interventions exceptionnelles.

- Intervention simulée : intervention **autorisée** suite à sa simulation en MFT et son absence de risque préalablement évaluée pour le procédé aseptique :

Pour chaque intervention, la fréquence, la durée et la méthodologie sont décrites et doivent être respectées.

Note : un dépassement de fréquence et/ou de durée sera à évaluer préalablement avant d'être autorisé.

Parmi ces interventions, certaines sont inhérentes au procédé, par exemple, le placement des injecteurs sur leur rampe après NEP-SEP de la remplisseuse et avant démarrage du lot, ou encore la mise en place des boîtes de Pétri pour le monitoring environnemental. D'autres sont régulièrement nécessaires à la conduite machine et sont donc intégrées au planning de simulation par MFT, par exemple le remplacement d'un injecteur en cas de colmatage ou de heurt avec une seringue.

- Intervention exceptionnelle : intervention **nécessaire** à la poursuite de la répartition dans des conditions satisfaisantes, soit non prévue, soit connue mais à une fréquence ne permettant pas sa simulation en MFT.

Chaque intervention exceptionnelle doit être préalablement justifiée, décrite et évaluée avant sa mise en œuvre afin de s'assurer de la conservation de la maîtrise du procédé aseptique. Elle permet d'ajuster et/ou de corriger une situation survenue soudainement lors de la répartition. Par définition, l'intervention étant « exceptionnelle », elle ne sera autorisée qu'une seule fois. Chaque intervention exceptionnelle sera évaluée au cas par cas. Cette évaluation préalable, l'autorisation de mise en œuvre de l'intervention, sa réalisation, sa réception et l'autorisation de poursuite de la production en routine doivent être décrits et enregistrés, selon un processus standard.

Au cours du présent travail de thèse, la gestion standard des interventions exceptionnelles a été revue en étudiant en détail l'ensemble des contraintes et des impacts liés à leur réalisation. Cela a conduit à l'ouverture d'un *change control* pour déployer le nouveau processus (amélioration) sur la ligne étudiée.

4.2 Définition du projet

Dans la première partie de ce mémoire, il a été détaillé les caractéristiques (par exemple : milieu de culture, taille de l'exercice) et les éléments influant (par exemple : unité trouble, réconciliation, habilitation du personnel) sur la simulation d'un procédé aseptique par MFT dans le cadre de sa validation initiale et de sa requalification périodique. Dans ce contexte, cette seconde partie est dédiée à la gestion qualité d'une intervention autorisée par MFT et d'une intervention exceptionnelle au sein d'un isolateur de répartition aseptique.

Pour mener ce projet, une démarche DMAIC a été utilisée. Elle est adaptée à l'encadrement rigoureux d'un tel sujet d'amélioration. Le principe est le suivant :

- **Définir** : quel est l'objectif ? quel est le problème ?
- **Mesurer** : déterminer l'étendue du sujet, sa nature et son ampleur
- **Analyser** : quelles sont les causes probables du problème, analyse du risque associé
- **Innover (Améliorer)** : que faut-il faire pour résoudre le problème et éviter les situations indésirables
- **Contrôler (Maîtriser)** : comment peut-on assurer la performance durable des solutions mises en place ?

5. DEFINIR

Sur le site étudié, il existe un processus pour la gestion qualité d'une intervention exceptionnelle. Toutefois, il n'est pas suffisamment standardisé en terme d'évaluation (expert-dépendant) et s'articule mal avec les autres processus Qualité. En effet, une intervention exceptionnelle suit actuellement le processus de gestion des incidents (déviation) bien qu'étant préalablement évaluée et autorisée par les services partenaires (principalement Technique, Production et Assurance Qualité). Dans la mesure où une intervention exceptionnelle n'est pas simulée par MFT, elle n'est pas considérée comme validée. C'est l'écart à l'état validé au procédé aseptique qui conduit ce choix.

Le présent projet vise à redéfinir l'état validé d'une intervention, basé sur sa simulation en MFT mais également sur son niveau de risque, par l'analyse de paramètres tels que la gestuelle, l'utilisation d'outil, l'emplacement par rapport au flux critique ou encore l'exposition de surfaces non VHP. Il vise également à intégrer cette intervention dans l'état validé du procédé aseptique en entier, par la définition d'un processus qualité plus adapté.

La principale problématique de ce sujet est donc de **définir un processus qualité dédiée à l'évaluation des interventions exceptionnelles**, avec deux axes de travail :

- ✓ Rationaliser la conduite à tenir en cas d'intervention exceptionnelle dans l'isolateur classe A,
- ✓ Déterminer la méthodologie de traçabilité de l'évaluation préalable d'impact, de la réalisation de l'intervention et de la réception de l'intervention (autorisation).

Une évaluation de risques basée sur des outils de management de la qualité, QQQQCP et AMDEC, est développée dans les paragraphes suivants.

6. MESURER

Afin de déterminer le périmètre du sujet, il a été choisi la méthode « QQQQCPC : Qui, Quoi, Où, Quand, Comment, Pourquoi, Combien » qui permet de prendre en compte l'intégralité des éléments en relation avec le sujet et la problématique donnée.

Ainsi, la méthode QQQQCPC est appliquée ci-après sur les différents critères et les types d'interventions dans l'isolateur afin de pouvoir déterminer ensuite la conduite à tenir adaptée.

Qui ?

Cette étape permet de préciser et définir qui a un rôle dans l'évaluation d'impact, la réalisation des interventions dans l'isolateur de classe A, ainsi que dans l'autorisation de poursuite de production après l'intervention.

Les principaux acteurs devant intervenir sont les suivants :

- Le service Production : les opérateurs de conduite machine réalisent les interventions de routine autorisées suite à la simulation par MFT ainsi que certaines interventions exceptionnelles,
- Les services supports techniques : les techniciens réalisent régulièrement des interventions de toutes natures, planifiées ou non, au niveau de la ligne, (Maintenance, Automatismes, Fluides, Electricité par exemple),
- Le service Qualité (AQ opérationnelle et Assurance de stérilité) : il est garant du respect des BPF, de la maîtrise du procédé et *in fine* du bon niveau de qualité des produits délivrés sur le marché. Il participe à la définition de l'intervention, il apporte une expertise d'assurance lors de son évaluation quant à l'impact sur l'environnement classe A et le produit et s'assure du respect du processus qualité suivi.

Quoi ?

Il s'agit de déterminer ce qui est en cause lors d'une intervention, c'est-à-dire répertorier les équipements, les systèmes concernés. Ici, la zone concernée est la zone aseptique soit l'isolateur de répartition classe A, la répartition proprement dite (remplissage et bouchage). Les seringues, les composants, le matériel et tout autre objet nécessaire à l'intervention (par exemple : un outil) seront pris en compte dans l'évaluation de risques.

Où ?

Il s'agit de classer les zones concernées par ces interventions. Dans cette analyse, n'est concerné que l'isolateur de classe A. Cette zone représente une zone critique de risque produit et microbiologique et il est essentiel qu'elle soit maîtrisée.

Nous pouvons donc nous concentrer sur le lieu de l'intervention en définissant des paramètres critiques pour la répartition :

- En dehors (amont ou aval) du flux critique des seringues (transportées sur des plaques alvéolées appelées *nests*) et/ ou des joints de pistons exposés, c'est-à-dire soit là où le *tub* (contenant le *nest* de seringues) est non désoperculé (à l'entrée de l'isolateur au niveau du *delid-deliner*), soit là où les seringues sont bouchées par un joint de piston (après le post de bouchage avant la sortie de l'isolateur par le *mouse-hole*) et ne risque plus de contamination par l'environnement extérieur,
- En-dessous du flux critique des *nests* et/ ou joint de piston exposés,
- Au-dessus du flux critique des *nests* et/ ou joint de piston exposés,

Ces critères seront détaillés en suivant lors de la détermination de la cotation de la sévérité du risque de l'intervention.

Quand ?

A tout moment, la gestion et la réalisation d'une intervention peut être nécessaire et doivent être faite dans un délai rapide pour éviter un impact qualité sur le lot, une détérioration de l'outil de production ou un arrêt prolongé de production susceptible de désalimenter le marché en médicaments. Dans notre exemple, la conduite à tenir en cas d'intervention doit donc être applicable en toute situation de fonctionnement de l'isolateur (jour, nuit et week-end).

Comment ?

Il s'agit là de lister les moyens avec lesquels les opérateurs de conduite machine et les techniciens de maintenance peuvent intervenir. Selon les cas, différents types d'intervention peuvent être réalisés via l'utilisation des boîtes à gants (BAG).

- La gestuelle : peut être simple (par exemple : remise en place d'une cellule de détection d'un tub sur le convoyeur de transport) et ne pas nécessiter l'utilisation d'un outil pouvant induire un risque. Au contraire, l'utilisation d'un outil coupant augmente le risque de percer le gant d'une BAG,
- Le nombre de personnes nécessaires à la réalisation de l'intervention.

Ces critères seront détaillés en suivant lors de la détermination de la cotation de la sévérité du risque de l'intervention.

Pourquoi ?

On peut ici déterminer dans quelle situation une intervention doit avoir lieu. Les interventions peuvent être de routine (intervention inhérente à la poursuite du remplissage), faire suite à un incident ou peuvent être consécutives à une variation du rythme de conduite machine (par exemple : un manque de personnel qui ne permet pas de faire des roulements pour les pauses, ce qui entraîne des interruptions de remplissage et des interventions supplémentaires de redémarrage, induisant un dépassement de fréquence d'une intervention autorisée).

L'intervention sera autorisée à la condition de répondre favorablement aux éléments suivants :

- Son caractère nécessaire pour la poursuite de l'activité de production dans des conditions satisfaisantes,
- Des conditions de réalisation permettant la conservation de la maîtrise de l'environnement de l'isolateur,
- De l'absence de risque qualité sur le produit,
- De l'absence de risque pour la sécurité des collaborateurs.

La production pourra être maintenue sous réserve d'intervenir de façon raisonnable dans l'isolateur de répartition aseptique. Par exemple : la durée de l'intervention doit être définie et tenue, le risque de relarguer des particules lors de l'intervention doit être faible pour ne pas contaminer durablement l'enceinte isotechnique.

Combien ?

Il s'agit de mesurer la fréquence avec laquelle survient une intervention. Cette quantité s'avère être difficilement mesurable étant donné les nombreuses interventions différentes possibles. Cependant l'historique peut nous permettre de donner une idée pour chaque grand type d'intervention.

D'après l'historique des déviations traçant des interventions dans l'isolateur de répartition aseptique classe A sur une année (données étudiées sur la période d'octobre 2014 à septembre 2015) : 35% concerne un dépassement de fréquence sur une intervention autorisée par MFT et 65% concerne des interventions exceptionnelles. Après étude de l'historique et absence de récurrence, on considère ces interventions exceptionnelles comme ayant été générées à une fréquence unitaire par « campagne remplisseuse ».

7. ANALYSER

Suite à la mesure des différents éléments, une AMDEC a été réalisée. Il s'agit d'une analyse des modes de défaillance, de leurs effets et de leur criticité (encore appelé *failure mode and effects analysis* « FMEA »). C'est une méthode structurée et continue d'analyse et de classification des risques par ordre d'importance, qui permet de :

- Rechercher et décrire les défaillances potentielles d'un système depuis leurs origines (causes) jusqu'à leurs conséquences (effets)
- Quantifier au travers d'un indice de criticité (C), les risques qu'entraînent ces défaillances pour le patient,
- Définir les actions à entreprendre pour éliminer ces défaillances, réduire leurs effets et pour en empêcher ou en détecter les causes,
- Hiérarchiser les actions correctives à initier pour optimiser et pérenniser la fiabilité du système,
- Documenter le processus.

Cette AMDEC a pour objectif d'analyser les risques liés à la réalisation des interventions effectuées sous isolateur de classe A en cours de production sur la ligne de répartition aseptique.

Elle a été réalisée à l'aide d'une équipe pluridisciplinaire regroupant les équipes de Production, de l'Assurance Qualité Opérationnelle, de l'Assurance de Stérilité et de la Maintenance.

Cette AMDEC prend en compte toutes les interventions du procédé aseptique (simulées et non simulées par MFT).

Les différentes étapes de l'étude AMDEC ont été les suivantes :

- Reprise de chaque intervention en identifiant les modes de défaillances associés et les conséquences de ces modes de défaillances,
- Détermination des critères de sévérité, d'occurrence et de probabilité de détection pouvant causer une défaillance et définition du rationnel de cotation,
- Cotation de chaque intervention sur les critères afin d'obtenir le RPN (Risk Priority Number),
- Recherche de mesures conservatrices possibles pour chaque mode de défaillance et chaque intervention,
- Cotation de chaque solution de mitigation pour démontrer l'impact de la solution sur le risque.

7.1 Cotation

7.1.1 Prérequis

Cette AMDEC couvre les interventions dans la mesure où elle ne génère pas ou peu de particules (prérequis d'environnement d'un isolateur de classe A, par exemple pas de perçage).

En cas d'exposition d'une surface non VHP au cours de l'intervention envisagée, celle-ci doit être d'une taille la plus petite possible, soit similaire à la taille d'une surface non VHP déjà connue exposée lors de la simulation des interventions de routine en MFT. Par exemple, le dévissage d'une vis peut-être envisagé (à condition que les autres paramètres d'évaluation conduisent à un risque faible). En revanche, le démontage d'un organe complet de la remplisseuse, comme les pompes par exemple, n'est pas autorisé.

Il a été défini comme durée maximale pour la réalisation d'une intervention exceptionnelle celle qui est appliquée pour les interventions autorisées en MFT. Dans notre cas, cette durée est de 20 minutes, hors opérations de démarrage de lot (jusqu'à 60 minute), avec ou sans exposition d'une surface non VHP. A noter que cette durée peut donc évoluer dans le temps selon les interventions simulées d'un exercice de MFT à un autre. De même l'analyse AMDEC doit être périodiquement mise à jour, sur cette durée et sur l'ensemble des autres paramètres.

D'autres prérequis sont nécessaires, tels que la formation à l'isotechnie et l'habilitation du personnel, la réalisation de contrôles microbiologiques spécifiques à l'intervention et le contrôle d'intégrité des gants des BAG.

La manipulation directe entre les gants des BAG et les composants (seringues, joints de piston) est une gestuelle interdite (mauvaise pratique) pour limiter le risque de contamination produit éventuelle transférée de surface en surface depuis une autre zone de l'isolateur par les gants des BAG. Si besoin de manipuler un composant, l'utilisation d'un outil dûment stérilisé et introduit dans l'isolateur selon le procédé validé devra être respecté.

Le tableau suivant présente les critères choisis afin de répondre aux limites de l'isotechnie pour l'évaluation de toute intervention dans l'isolateur, simulée ou non en MFT. Ces critères sont classés en deux ensembles, ceux intrinsèques à l'intervention (inhérents au procédé) et ceux influant l'intervention (mesures conservatoires).

Tableau 1 : Présentation des critères de risque, en situation favorable et en situation la plus défavorable

	Critère	Situation favorable	Situation la plus défavorable	Rationnel
Inhérents au procédé	Surface exposée	VHP	Non VHP	Niveau microbiologique d'une surface n'est pas connu
	Zone de l'intervention	Simulée en MFT	Non simulée en MFT	Pas d'historique sur l'impact microbiologique d'une intervention
	Situation des composants	En dessous du flux critique des nests et/ou joints de piston exposés Ou En amont et aval du flux critique des nests (tubs non désoperculés ou seringues bouchées)	Au-dessus du flux critique des nests et/ou joints de piston	Danger plus important d'émission de particules et de contamination microbiologique éventuelle véhiculée par le flux d'air laminaire lors de la réalisation d'une intervention
	Gestuelle	Absence de danger : pas de démontage, pas d'utilisation d'outil, pas de danger pour l'intégrité de la BAG	Gestuelle dangereuse : démontage, utilisation d'un outil, danger pour l'intégrité de la BAG	Rompres l'intégrité de la BAG
	Maîtrise microbologique de la surface avant VHP	Surface nettoyée et désinfectée (chiffonnette non tissée imbibée d'IPA 70/30) avant VHP	Surface non nettoyée, ni désinfectée (chiffonnette non tissée imbibée d'IPA 70/30) avant VHP	Niveau de contamination potentielle de la surface à son maximum

	Critère	Situation favorable	Situation la plus défavorable	Rationnel
Mesures conservatoires	Composants exposés	Elimination possible (ex : seringues)	Pas d'élimination possible (ex : joints de piston)	Exposition des composants du produit fini à un risque de contamination
	EM	EM représentatif (= contrôle microbiologique apportant la preuve que l'intervention n'a pas contaminé l'environnement classe A)	Pas d'EM représentatif possible (= pas de contrôle microbiologique apportant la preuve que l'intervention n'a pas contaminé l'environnement classe A)	Pas de données mesurables associées à la démonstration de l'évaluation d'impact qualité
	Désinfection	Désinfection possible de la zone d'intervention (chiffonnette imbibée d'IPA 70/30)	Pas de désinfection possible de la zone d'intervention (chiffonnette imbibée d'IPA 70/30)	L'absence de désinfection ne permet pas de limiter la contamination éventuelle de la zone

7.1.2 Critères de cotation

Les règles de cotation ont été définies à partir de 3 critères :

- La sévérité (S) aussi appelé gravité : fonction des effets de la défaillance,
- La fréquence d'apparition de l'incident ou occurrence (O) : probabilité d'apparition de la défaillance,
- La détection (D) : probabilité de ne pas détecter la défaillance avant qu'elle ne produise ses effets.

Chaque critère a été noté selon une même échelle : de 1 à 10, avec 4 niveaux de cotation retenus : 1, 4, 7 et 10

Les tableaux suivants décrivent les critères retenus pour l'estimation des cotations et le calcul du RPN.

7.1.2.1 Sévérité

Tableau 2 : Cotation de la sévérité

Rang	Défaillance	→ Sévérité (S)
1	Aucune probabilité de contamination environnementale ou produit	Pas de gestuelle dangereuse : Surface VHP, sans démontage, ni danger pour l'intégrité des BAG
4	Probabilité de contamination environnementale faible	Gestuelle dangereuse pour le procédé et l'environnement classé : - Surface VHP + démontage avec ou sans outil (adapté à l'isotechnie) - Surface non VHP + démontage avec ou sans outil + en amont ou en aval du flux critique des nests (tubs non désoperculés ou seringues bouchées) - Surface non VHP + démontage avec ou sans outil + en dessous du flux critique des nests et/ou joints de piston exposés
7	Probabilité de contamination environnementale classe A	Gestuelle à risque : Surface non VHP + démontage avec ou sans outil (adapté à l'isotechnie) + au-dessus du flux des composants exposés avec élimination possible
10	Impact sur le process aseptique : risque de contamination de l'environnement et du produit	Gestuelle à risque : Surface non VHP + démontage, danger pour le gant + au-dessus du flux des composants exposés sans élimination possible

Pour illustrer la cotation de sévérité 4 :

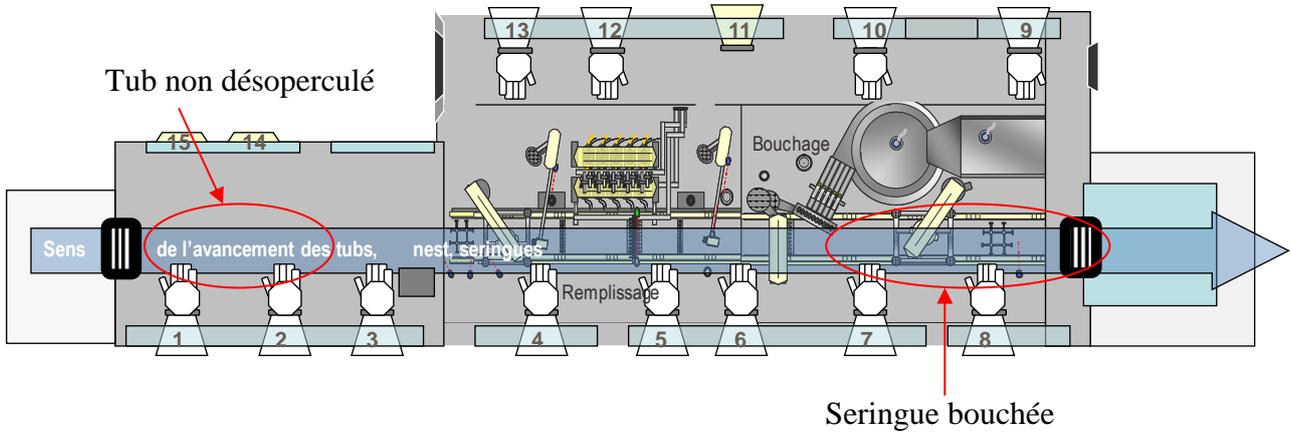


Figure 9 : Schéma de l'isolateur présentant les zones en amont ou en aval du flux critique

7.1.2.2 Occurrence

Tableau 3 : Cotation de l'occurrence

Rang	Probabilité de survenue	→ Occurrence (O)
1	Fréquent et lié à intervention humaine	Réalisation d'une intervention validée pour le procédé aseptique (simulée en MFT) selon la durée, la fréquence et la méthodologie définies
4	Assez fréquent	1ère réalisation d'une intervention exceptionnelle sur la campagne ou Dépassement de fréquence d'une intervention validée pour le procédé aseptique sur le lot
7	<i>Rang non applicable au regard du procédé étudié</i>	<i>Non applicable au regard du procédé</i>
10	Très peu fréquent	Plus d'une réalisation d'une intervention exceptionnelle sur la campagne remplisseuse

7.1.2.3 Probabilité de détection

Tableau 4 : Cotation de la probabilité de détection

Rang	DéTECTABILITÉ	→ Probabilité de détection (D)
1	Contrôle existant qui détectera certainement la défaillance	Surface VHP (Cycle VHP validé, automatique, avec détection 100% en cas d'échec)
4	Contrôle existant avec une grande probabilité de détecter la défaillance	EM représentatif + Surface non VHP exposée en MFT et/ou nettoyée-désinfectée (IPA 70/30) avant VHP
7	Contrôle existant avec une probabilité faible de détecter la défaillance	Pas d'EM représentatif + Surface non VHP exposée en MFT et/ou nettoyée-désinfectée (IPA 70/30) avant VHP ou EM représentatif + surface non VHP non exposée en MFT, ni nettoyée-désinfectée (IPA 70/30) avant VHP
10	Pas de contrôle ou contrôle inefficace	Pas d'EM représentatif + Surface non VHP, non exposée en MFT, ni nettoyée-désinfectée (IPA 70/30) avant VHP

7.2 RPN (Risk Priority Number)

Les 3 critères (S, O et D) sont ensuite synthétisés par un indicateur global appelé criticité (ou IPR Indice de priorité du risque ou encore RPN = Risk Priority Number), produit de la sévérité (S), de l'occurrence (O) et de la probabilité de détection (D).

$$\mathbf{RPN = S \times O \times D}$$

Ainsi, la criticité sera d'autant plus importante que l'incident est grave en conséquence (S), qu'il survient plus d'une fois (O), et qu'il n'existe pas de contrôle possible et ne pourra donc pas être détecté (D).

7.3 Analyse et résultats

Cette analyse commence systématiquement sur la situation la plus défavorable. En cas de plusieurs possibilités pour un même critère, un second critère sera appliqué, et ainsi de suite jusqu'à analyser l'ensemble des situations.

Une double cotation a été réalisée :

- Le 1^{er} score RPN prend en compte les critères inhérents au procédé (VHP/non VHP ; en amont/en aval du flux d'air laminaire par exemples),
- Le 2nd score est calculé à partir du premier en appliquant des mesures conservatrices (élimination des composants exposés ; désinfection de la zone au moment de l'intervention par exemples). Ce 2^{ème} score est celui retenu pour l'évaluation finale permettant la décision de mise en œuvre ou de refus de l'intervention).

Recommandations et mesures conservatoires (solutions) :

- Prérequis selon le mode opératoire établi,
- Nettoyage-désinfection de la zone d'intervention,
- Mise en place de contrôle(s) spécifique(s) et représentatif(s) à l'intervention,
- Elimination des composants exposés si possible ou dégagement de la ligne.

Cette analyse des risques a permis de rationaliser les recommandations et les méthodes conservatoires à mettre en place lors de la réalisation d'une intervention.

L'analyse est construite sur une structure logique des cas avec d'abord les interventions sans exposition de surface non VHP, puis celle avec exposition de surface VHP.

Tableau 5 : AMDEC

❖ Interventions sans exposition de surface non VHP et sans gestuelle à risque :

Process Step or Product Part	Under Process Step or Product Part	Potential Failure Mode = Défaillance	Potential Failure Effects	SEV	Potential Causes	OCC	Current Controls at Donor Site	DET	RPN	Exemples	Mesures conservatoires possibles (Actions Recommended)	Resp.	SEV	OCC	DET	RPN
Intervention sans exposition de surface non VHP	Situation la plus défavorable: composants exposés au-dessus du flux critique	Pas de gestuelle à risque (ni démontage, ni danger pour le gant, ni surface non VHP exposée)	Pas d'impact microbiologique, faible impact particulière --> Pas d'impact sur le procédé aseptique	1	1ère fois sur la campagne	4	Situation la plus défavorable: Monitoring microbiologique en place non représentatif Surface VHP	1	4	Déblocage de nests (au-delà de la fréquence validée); Déblocage de joint de piston	Prérequis définis selon le mode opératoire + Éliminer les composants exposés si possible + Désinfection de la zone d'intervention + Mise en place de contrôle(s) spécifique(s)	Intervenant	1	4	1	4
Intervention sans exposition de surface non VHP	Situation la plus défavorable: composants exposés au-dessus du flux critique	Pas de gestuelle à risque (ni démontage, ni danger pour le gant, ni surface non VHP exposée)	Pas d'impact microbiologique, faible impact particulière --> Pas d'impact sur le procédé aseptique	1	> 1ère fois sur la campagne	10	Situation la plus défavorable: Monitoring microbiologique en place non représentatif	1	10	Déblocage de nests (au-delà de la fréquence validée); Déblocage de joint de piston	Prérequis définis selon le mode opératoire + Éliminer les composants exposés si possible + Désinfection de la zone d'intervention + Mise en place de contrôle(s) spécifique(s)	Intervenant	1	10	1	10

❖ Interventions sans exposition de surface non VHP avec une gestuelle à risque :

Process Step or Product Part	Under Process Step or Product Part	Potential Failure Mode = Défaillance	Potential Failure Effects	SEV	Potential Causes	OCC	Current Controls at Donor Site	DET	RPN	Exemples	Mesures conservatoires possibles (Actions Recommended)	Resp.	SEV	OCC	DET	RPN
Intervention sans exposition de surface non VHP	Situation la plus défavorable: composants exposés au-dessus du flux critique	Gestuelle à risque : Surface VHP + démontage avec outil (adapté à l'isotechnie)	Pas d'impact microbiologique, faible impact particulière --> Pas d'impact sur le procédé aseptique	4	1ère fois sur la campagne	4	Situation la plus défavorable: Monitoring microbiologique en place non représentatif	1	16	Mise en place et retrait des injecteurs dans les fourreaux (au-delà de la fréquence validée)	Prérequis définis selon le mode opératoire + Éliminer les composants exposés si possible + Désinfection de la zone d'intervention + Mise en place de contrôle(s) spécifique(s)	Intervenant	1	4	1	4
Intervention sans exposition de surface non VHP	Situation la plus défavorable: composants exposés au-dessus du flux critique	Gestuelle à risque : Surface VHP + démontage avec outil (adapté à l'isotechnie)	Pas d'impact microbiologique, faible impact particulière --> Pas d'impact sur le procédé aseptique	4	> 1ère fois sur la campagne	10	Situation la plus défavorable: Monitoring microbiologique en place non représentatif	1	40	Mise en place et retrait des injecteurs dans les fourreaux (au-delà de la fréquence validée); introduction de joints de piston par la porte DPTE	Prérequis définis selon le mode opératoire + Éliminer les composants exposés si possible + Désinfection de la zone d'intervention + Mise en place de contrôle(s) spécifique(s)	Intervenant	1	10	1	10

Cette analyse montre que la criticité des interventions sans exposition de surface non VHP est très faible même avec un dépassement de fréquence ou la réalisation d'une intervention exceptionnelle plus d'une fois sur la campagne (pourtant côté au maximum de 10).

❖ Interventions avec exposition de surface non VHP déjà simulée en MFT, en aval du flux d'air laminaire et avec une gestuelle à risque :

Process Step or Product Part	Under Process Step or Product Part	Potential Failure Mode = Défaillance	Potential Failure Effects	SEV	Potential Causes	OCC	Current Controls at Donor Site	DET	RPN	Exemples	Mesures conservatoires possibles (Actions Recommended)	Resp.	SEV	OCC	DET	RPN
Intervention avec exposition de surface non VHP simulée en MFT	Composants exposés au-dessous de la zone d'intervention	Gestuelle à risque : Surface non VHP + démontage avec outil (adapté à l'isotechnie) et en aval/en amont du flux ou au-dessous des composants exposés	Impact microbologique, Impact particulaire --> Impact environnemental classe A	4	1ère fois sur la campagne	4	Situation la plus défavorable: Monitoring microbologique en place non représentatif. Exposition de cette surface non VHP en MFT procédé, et/ou surface nettoyée, désinfectée	7	112	NA	Prérequis définis selon le mode opératoire + Éliminer les composants exposés si possible + Désinfection de la zone d'intervention + Mise en place de contrôle(s) spécifique(s)	Intervenant	4	4	4	64
Intervention avec exposition de surface non VHP simulée en MFT	Composants exposés au-dessous de la zone d'intervention	Gestuelle à risque : Surface non VHP + démontage avec outil (adapté à l'isotechnie) et en aval/en amont du flux ou au-dessous des composants exposés	Impact microbologique, Impact particulaire --> Impact environnemental classe A	4	> 1ère fois sur la campagne	10	Situation la plus défavorable: Monitoring microbologique en place non représentatif. Exposition de cette surface non VHP en MFT procédé, et/ou surface nettoyée, désinfectée	7	280	NA	Prérequis définis selon le mode opératoire + Éliminer les composants exposés si possible + Désinfection de la zone d'intervention + Mise en place de contrôle(s) spécifique(s)	Intervenant	4	10	4	160

Cette analyse révèle donc des risques :

- inférieurs ou égaux à 160 (vert), à ce titre acceptables au regard de l'évaluation du procédé,
- supérieurs à 160 (rouge), dont l'acceptation éventuelle doit être justifiée au regard du procédé aseptique existant.

- ❖ Interventions avec exposition de surface non VHP déjà simulée en MFT, en amont du flux d'air laminaire, avec une gestuelle à risque, et avec ou sans élimination des composants possibles :

Process Step or Product Part	Under Process Step or Product Part	Potential Failure Mode = Défaillance	Potential Failure Effects	SEV	Potential Causes	OCC	Current Controls at Donor Site	DET	RPN	Exemples	Mesures conservatoires possibles (Actions Recommended)	Resp.	SEV	OCC	DET	RPN
Intervention avec exposition de surface non VHP	Situation la plus défavorable: composants exposés au-dessus du flux critique	Gestuelle à risque (démontage, danger pour le gant, et exposition d'une surface non VHP) et au-dessus du flux des composants exposés	Impact microbiologique et particulaire --> Impact sur le procédé aseptique	10	1ère fois sur la campagne	4	Situation la plus défavorable: Monitoring microbiologique en place non représentatif. Exposition de cette surface non VHP en MFT procédé, et/ou surface nettoyée, désinfectée	7	280	Remplacement d'un tube	Prérequis définis selon le mode opératoire + Éliminer les composants exposés si possible + Désinfection de la zone d'intervention + Mise en place de contrôle(s) spécifique(s)	Intervenant	7	4	4	112
Intervention avec exposition de surface non VHP	Situation la plus défavorable: composants exposés au-dessus du flux critique	Gestuelle à risque (démontage, danger pour le gant, et exposition d'une surface non VHP) et au-dessus du flux des composants exposés	Impact microbiologique et particulaire --> Impact sur le procédé aseptique	10	> 1ère fois sur la campagne	10	Situation la plus défavorable: Monitoring microbiologique en place non représentatif. Exposition de cette surface non VHP en MFT procédé, et/ou surface nettoyée, désinfectée	7	700	Remplacement d'un tube (au-delà de la fréquence autorisée)	Prérequis définis selon le mode opératoire + Éliminer les composants exposés si possible + Désinfection de la zone d'intervention + Mise en place de contrôle(s) spécifique(s)	Intervenant	7	10	4	280

Process Step or Product Part	Under Process Step or Product Part	Potential Failure Mode = Défaillance	Potential Failure Effects	SEV	Potential Causes	OCC	Current Controls at Donor Site	DET	RPN	Exemples	Mesures conservatoires possibles (Actions Recommended)	Resp.	SEV	OCC	DET	RPN
Intervention avec exposition de surface non VHP simulée en MFT	Situation la plus défavorable: composants exposés au-dessus du flux critique	Gestuelle à risque (démontage, danger pour le gant, et exposition d'une surface non VHP) et au-dessus du flux des composants exposés	Impact microbiologique et particulaire --> Impact sur le procédé aseptique	10	1ère fois sur la campagne	4	Situation la plus défavorable: Monitoring microbiologique en place non représentatif. Exposition de cette surface non VHP en MFT procédé, et/ou surface nettoyée, désinfectée	7	280	Démontage / Remontage de la plaque du bol de joints de piston	Prérequis définis selon le mode opératoire + Pas d'élimination des composants exposés possible + Désinfection de la zone d'intervention + Mise en place de contrôle(s) spécifique(s)	Intervenant	10	4	4	160
Intervention avec exposition de surface non VHP simulée en MFT	Situation la plus défavorable: composants exposés au-dessus du flux critique	Gestuelle à risque (démontage, danger pour le gant, et exposition d'une surface non VHP) et au-dessus du flux des composants exposés	Impact microbiologique et particulaire --> Impact sur le procédé aseptique	10	> 1ère fois sur la campagne	10	Situation la plus défavorable: Monitoring microbiologique en place non représentatif. Exposition de cette surface non VHP en MFT procédé, et/ou surface nettoyée, désinfectée	7	700	Démontage / Remontage de la plaque du bol de joints de piston	Prérequis définis selon le mode opératoire + Pas d'élimination des composants exposés possible + Désinfection de la zone d'intervention + Mise en place de contrôle(s) spécifique(s)	Intervenant	10	10	4	400

Cette analyse montre un risque très élevée à la 1^{ère} cotation. En appliquant des mesures conservatoires, le risque pour ce type d'intervention est diminué mais reste supérieur à 100, qui à l'origine était le seuil acceptable souhaité (pour être en cohérence avec les analyses de risques réalisées à l'ensemble de l'entreprise). Il a été envisagé un niveau d'acceptation plus élevé, basé sur le score maximal obtenu pour une intervention déjà validée par MFT mais avec un dépassement de fréquence.

Ce score de 160 est notre référence (intervention validée pour le procédé aseptique incluant le maximum des situations *worstcase*) pour la suite de l'AMDEC. Cette référence peut évoluer avec le procédé, cela sera pris en cours à chaque mise à jour périodique de l'AMDEC (analyse vivante).

❖ Interventions avec exposition de surface non VHP et non simulée en MFT, en aval du flux d'air laminaire et avec une gestuelle à risque :

Process Step or Product Part	Under Process Step or Product Part	Potential Failure Mode = Défaillance	Potential Failure Effects	SEV	Potential Causes	OCC	Current Controls at Donor Site	DET	RPN	Exemples	Mesures conservatoires possibles (Actions Recommended)	Resp.	SEV	OCC	DET	RPN
Intervention avec exposition de surface non VHP non simulée en MFT	Composants exposés au-dessous de la zone d'intervention	Gestuelle à risque : Surface non VHP + démontage avec outil (adapté à l'isotechnie) et en aval/en amont du flux ou au-dessous des composants exposés	Impact microbiologique, Impact particulaire --> Impact environnemental classe A	4	1ère fois sur la campagne	4	Situation la plus défavorable: Monitoring microbiologique en place non représentatif. Pas d'exposition de cette surface non VHP en MFT procédé et/ou ni nettoyée, ni désinfectée avant VHP	10	160	Remise en place de la vis sous le maintien seringue	Prérequis définis selon le mode opératoire + Éliminer les composants exposés si possible + Désinfection de la zone d'intervention + Mise en place de contrôle(s) spécifique(s)	Intervenant	4	4	7	112
Intervention avec exposition de surface non VHP non simulée en MFT	Composants exposés au-dessous de la zone d'intervention	Gestuelle à risque : Surface non VHP + démontage avec outil (adapté à l'isotechnie) et en aval/en amont du flux ou au-dessous des composants exposés	Impact microbiologique, Impact particulaire --> Impact environnemental classe A	4	> 1ère fois sur la campagne	10	Situation la plus défavorable: Monitoring microbiologique en place non représentatif. Pas d'exposition de cette surface non VHP en MFT procédé et/ou ni nettoyée, ni désinfectée avant VHP	10	400	Remise en place de la vis sous le maintien seringue	Prérequis définis selon le mode opératoire + Éliminer les composants exposés si possible + Désinfection de la zone d'intervention + Mise en place de contrôle(s) spécifique(s)	Intervenant	4	10	7	280

- ❖ Interventions avec exposition de surface non VHP non simulée en MFT, en amont du flux d'air laminaire, avec une gestuelle à risque, et avec ou sans élimination des composants possibles :

Process Step or Product Part	Under Process Step or Product Part	Potential Failure Mode = Défaillance	Potential Failure Effects	SEV	Potential Causes	OCC	Current Controls at Donor Site	DET	RPN	Exemples	Mesures conservatoires possibles (Actions Recommended)	Resp.	SEV	OCC	DET	RPN
Intervention avec exposition de surface non VHP non simulée en MFT	Situation la plus défavorable: composants exposés au-dessus du flux critique	Gestuelle à risque (démontage, danger pour le gant, et exposition d'une surface non VHP) et au-dessus du flux des composants exposés	Impact microbiologique et particulaire --> Impact sur le procédé aseptique	10	1ère fois sur la campagne	4	Situation la plus défavorable: Monitoring microbiologique en place non représentatif. Pas d'exposition de cette surface non VHP en MFT procédé et/ou ni nettoyée, ni désinfectée avant VHP	10	400	réglage de l'orientation du bras manipulateur	Prérequis définis selon le mode opératoire + Éliminer les composants exposés si possible + Désinfection de la zone d'intervention + Mise en place de contrôle(s) spécifique(s)	Intervenant	7	4	7	196
Intervention avec exposition de surface non VHP non simulée en MFT	Situation la plus défavorable: composants exposés au-dessus du flux critique	Gestuelle à risque (démontage, danger pour le gant, et exposition d'une surface non VHP) et au-dessus du flux des composants exposés	Impact microbiologique et particulaire --> Impact sur le procédé aseptique	10	> 1ère fois sur la campagne	10	Situation la plus défavorable: Monitoring microbiologique en place non représentatif. Pas d'exposition de cette surface non VHP en MFT procédé et/ou ni nettoyée, ni désinfectée avant VHP	10	1000	réglage de l'orientation du bras manipulateur	Prérequis définis selon le mode opératoire + Éliminer les composants exposés si possible + Désinfection de la zone d'intervention + Mise en place de contrôle(s) spécifique(s)	Intervenant	7	10	7	490

Process Step or Product Part	Under Process Step or Product Part	Potential Failure Mode = Défaillance	Potential Failure Effects	SEV	Potential Causes	OCC	Current Controls at Donor Site	DET	RPN	Exemples	Mesures conservatoires possibles (Actions Recommended)	Resp.	SEV	OCC	DET	RPN
Intervention avec exposition de surface non VHP non simulée en MFT	Situation la plus défavorable: composants exposés au-dessus du flux critique	Gestuelle à risque (démontage, danger pour le gant, et exposition d'une surface non VHP) et au-dessus du flux des composants exposés	Impact microbiologique et particulaire --> Impact sur le procédé aseptique	10	1ère fois sur la campagne	4	Situation la plus défavorable: Monitoring microbiologique en place non représentatif. Pas d'exposition de cette surface non VHP en MFT procédé et/ou ni nettoyée, ni désinfectée avant VHP	10	400	Revissage de la vis de la pince "prise-joint"	Prérequis définis selon le mode opératoire + Pas d'élimination des composants exposés possible + Désinfection de la zone d'intervention + Mise en place de contrôle(s) spécifique(s)	Intervenant	10	4	7	280
Intervention avec exposition de surface non VHP non simulée en MFT	Situation la plus défavorable: composants exposés au-dessus du flux critique	Gestuelle à risque (démontage, danger pour le gant, et exposition d'une surface non VHP) et au-dessus du flux des composants exposés	Impact microbiologique et particulaire --> Impact sur le procédé aseptique	10	> 1ère fois sur la campagne	10	Situation la plus défavorable: Monitoring microbiologique en place non représentatif. Pas d'exposition de cette surface non VHP en MFT procédé et/ou ni nettoyée, ni désinfectée avant VHP	10	1000	Revissage de la vis de la pince "prise-joint"	Prérequis définis selon le mode opératoire + Pas d'élimination des composants exposés possible + Désinfection de la zone d'intervention + Mise en place de contrôle(s) spécifique(s)	Intervenant	10	10	7	700

Exploitation de l'AMDEC sur des interventions autorisées suite à la simulation du procédé aseptique par MFT :

❖ Exemples d'interventions sans exposition de surface non VHP et sans gestuelle à risque :

Process Step or Product Part	Under Process Step or Product Part	Potential Failure Mode = Défaillance	Potential Failure Effects	SEV	Potential Causes	OCC	Current Controls at Donor Site	DET	RPN	Exemples	Mesures conservatoires possibles (Actions Recommended)	Resp.	SEV	OCC	DET	RPN
Intervention sans exposition de surface non VHP	Situation la plus défavorable: composants exposés au-dessous ou en amont/aval de la zone d'intervention	Pas de gestuelle à risque (ni démontage, ni danger pour le gant, ni surface non VHP exposée)	Pas d'impact microbiologique, faible impact particulière --> Pas d'impact sur le procédé aseptique	1	Réalisation d'une intervention validée pour le procédé aseptique (simulée en MFT) selon la durée, la fréquence et la méthodologie définies	1	Monitoring microbiologique en place représentatif Surface VHP	1	1	Déblocage d'un tub sous les lampes chauffantes	Prérequis définis selon le mode opératoire	Intervenant	1	1	1	1
Intervention sans exposition de surface non VHP	Situation la plus défavorable: composants exposés au-dessous ou en amont/aval de la zone d'intervention	Pas de gestuelle à risque (ni démontage, ni danger pour le gant, ni surface non VHP exposée)	Pas d'impact microbiologique, faible impact particulière --> Pas d'impact sur le procédé aseptique	1	Réalisation d'une intervention validée pour le procédé aseptique (simulée en MFT) selon la durée, la fréquence et la méthodologie définies	1	Monitoring microbiologique en place représentatif Surface VHP	1	1	Entrée ou sortie des consommables /matériel par l'isolateur de transfert par porte DPTE 270	Prérequis définis selon le mode opératoire	Intervenant	1	1	1	1

Cette analyse montre que la criticité est minimale lors de la réalisation d'interventions sans exposition de surface non VHP et avec une gestuelle simple autorisées en MFT.

❖ Exemples d'interventions avec exposition de surface non VHP :

Process Step or Product Part	Under Process Step or Product Part	Potential Failure Mode = Défaillance	Potential Failure Effects	SEV	Potential Causes	OCC	Current Controls at Donor Site	DET	RPN	Exemples	Mesures conservatoires possibles (Actions Recommended)	Resp.	SEV	OCC	DET	RPN
Intervention avec exposition de surface non VHP	Situation la plus défavorable: composants exposés au-dessus de la zone d'intervention	Gestuelle à risque (démontage, danger pour le gant, et exposition d'une surface non VHP) et au-dessus du flux des composants exposés	Impact microbiologique et particulaire --> Impact sur le procédé aseptique (environnement classe A et produit)	10	Réalisation d'une intervention validée pour le procédé aseptique (simulée en MFT) selon la durée, la fréquence et la méthodologie définies	1	Pas d'EM représentatif + Surface non VHP exposée en MFT et/ou nettoyée, désinfectée avant VHP	7	70	Remplacement d'un tube; Remplacement d'une tige; Remplacement d'un injecteur	Prérequis définis selon le mode opératoire + Éliminer les composants exposés si possible + Désinfection de la zone d'intervention + Mise en place de contrôle(s) spécifique(s)	Intervenant	7	1	4	28
Intervention avec exposition de surface non VHP	Situation la plus défavorable: composants exposés au-dessus de la zone d'intervention	Gestuelle à risque (démontage, danger pour le gant, et exposition d'une surface non VHP) et au-dessus du flux des composants exposés	Impact microbiologique et particulaire --> Impact sur le procédé aseptique (environnement classe A et produit)	10	Réalisation d'une intervention validée pour le procédé aseptique (simulée en MFT) selon la durée, la fréquence et la méthodologie définies	1	Pas d'EM représentatif + Surface non VHP exposée en MFT et/ou nettoyée, désinfectée avant VHP	7	70	Réglage du distributeur de joint de piston	Prérequis définis selon le mode opératoire + Pas d'élimination des composants exposés possible + Mise en place de contrôle(s) spécifique(s)	Intervenant	10	1	4	40*

*Seuil maximum pour le risque acceptable, car pas d'élimination possible des composants (joints de piston), cependant la gestuelle consiste en un simple tour de la vis (et non un démontage).

Cette analyse montre que la criticité est inférieure au seuil d'acceptabilité de 160, lors de la réalisation d'interventions avec exposition de surface non VHP, autorisées en MFT.

Cette AMDEC prend en compte toutes les interventions connues du procédé de répartition aseptique actuel (autorisées et non autorisées). Cela a permis d'éprouver le rationnel de cotation et de définir le seuil d'acceptabilité de risque inhérent à ce procédé aseptique.

Le but de cette démarche AMDEC est ainsi de déterminer un seuil de criticité acceptable pour la réalisation d'une intervention (par définition, elle varie sur une échelle allant de 1 à 1000).

Au regard du procédé de répartition aseptique, le seuil maximum pour la réalisation d'une intervention exceptionnelle se base sur une intervention autorisée pour le procédé aseptique (simulée en MFT) incluant le maximum des situations défavorables (worstcase) en considérant cette intervention comme n'ayant jamais été simulée en MFT. Le score obtenu est de 160, qui pourra être revu périodiquement.

Tableau 6 : Criticité

RPN et Sévérité	Criticité
<p>RPN \leq 160 Et Sévérité < 10</p>	<p>Risque acceptable au regard de l'évaluation du procédé : L'arbre décisionnel du document opérationnel (détaillé en suivant) permet une pré-évaluation par les opérationnels autorisant l'intervention exceptionnelle après co-vérification et co-approbation des managers Production/Assurance Qualité.</p>
<p>RPN > 160 Et/ou Sévérité \geq 10*</p>	<p>Risque élevé au regard de l'évaluation du procédé : L'arbre décisionnel du document opérationnel (détaillé en suivant) n'autorise pas l'intervention. La décision de l'intervention éventuelle est soumise à une évaluation spécifique par l'équipe pluridisciplinaire (Production, Support Technique, Assurance Qualité) et justifiée et documentée</p>

* Les futures nouvelles interventions nécessitant un démontage ou l'utilisation d'un outil au-dessus du flux sans la possibilité d'éliminer les composants (au niveau du bol de joint de piston par exemple) sont cotées avec une sévérité de 10 et sont à ce titre non autorisées quel que soit le résultat de la cotation (rationnel).

8. INNOVER (AMELIORER)

Construction du processus de gestion des interventions exceptionnelles :

- Conduite de la maîtrise du changement (*change control*) pour évaluer l'impact de ce nouveau processus et assurer le pilotage des modifications, il conclut à une amélioration de la maîtrise du procédé aseptique par la pérennisation des évaluations et la facilitation de leur mise en œuvre,
- Rationnel de validation pour expliquer et autoriser le nouveau processus de gestion des interventions détaché de celui des incidents, son absence d'impact sur l'état validé du procédé aseptique et son intégration à la libération des lots,
- Documentation opérationnelle (procédure standard opérationnelle) pour permettre la formation des personnels et l'application en routine.

Note : dans certains cas, une intervention exceptionnelle interviendra pour corriger un incident, alors le processus de gestion des interventions s'appliquera mais l'AMDEC ci-avant pourra quand même s'appliquer.

8.1 Traçabilité et suivi des interventions

Pour assurer la description de l'intervention, son évaluation, les mesures conservatoires à mettre en œuvre, la réalisation de l'intervention, ses contrôles après réalisation et l'approbation de reprise de la production, un document opérationnel spécifique à la gestion des interventions exceptionnelles et annexé au dossier de lot a été créé.

Tous les critères mentionnés auparavant ont été intégrés sous forme de questions au document opérationnel permettant la traçabilité d'une intervention exceptionnelle. Ce document permettra de coter en temps réel l'intervention en collaboration de la Production (propriétaire de la ligne) et de l'Assurance Qualité (garant de la qualité du produit fini).

8.1.1 1^{ère} version

Ce document a pour but de tracer l'incident nécessitant une intervention exceptionnelle depuis sa survenue jusqu'à sa résolution et la reprise en production de routine (annexe 1). Il a été mis en place au cours de la réalisation de l'analyse de risque.

Pour l'ensemble du document, toute action est datée et visée.

Il se découpe en 3 parties :

- Définition, évaluation et autorisation de l'intervention :

Un descriptif de l'intervention doit être renseigné (« quoi » et « comment »), en indiquant le nombre de personnes habilitées requises (« qui »). Il est complété, à l'aide du schéma de l'isolateur ci-dessous, par une signalisation de la zone d'intervention et des gants de la BAG nécessaires (« où »).

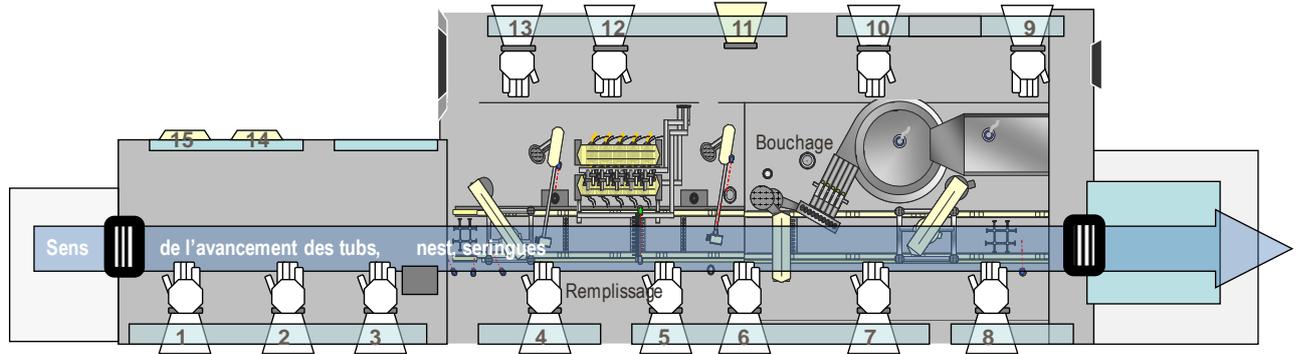


Figure 10 : Schéma de l'isolateur de répartition aseptique

Il est demandé d'expliquer le caractère nécessaire de l'intervention (« pourquoi »).

Ces éléments sont renseignés par le personnel de Production.

L'autorisation préalable de mise en œuvre sera statuée par la Production et l'Assurance Qualité.

- Réalisation de l'intervention :

L'intervention doit se dérouler de la manière dont elle a été décrite à la 1^{ère} étape.

Les étapes obligatoires, en amont et en aval de l'intervention, pour assurer une maîtrise de l'environnement pendant la réalisation de l'intervention sont détaillées dans une check-list.

Les contrôles spécifiques à l'intervention, tels que l'exposition de boîtes de Pétri aux positions définies dans l'isolateur ainsi qu'une boîte de Pétri exposée au plus près de l'intervention, doivent être tracés rigoureusement (heures de début et de fin). Ces éléments peuvent être utiles en cas d'investigation, liée à une contamination microbologique éventuelle, qui pourra jeter un doute sur la conformité de l'intervention.

- Autorisation de reprise de production :

L'autorisation de reprise de production sera accordée si l'intervention s'est déroulée dans les conditions préalablement définies.

8.1.2 2^{ème} version

Suite à la finalisation de l'analyse de risque, il a été possible de mettre à jour le document de traçabilité des interventions (annexe 2), en y intégrant des aides décisionnels sous forme de logigramme.

3 logigrammes ont été construits avec l'ensemble des critères cités auparavant afin de faciliter l'évaluation du risque lié à une intervention au sein de l'isolateur : un pour la sévérité, un pour l'occurrence et un pour la probabilité de détection

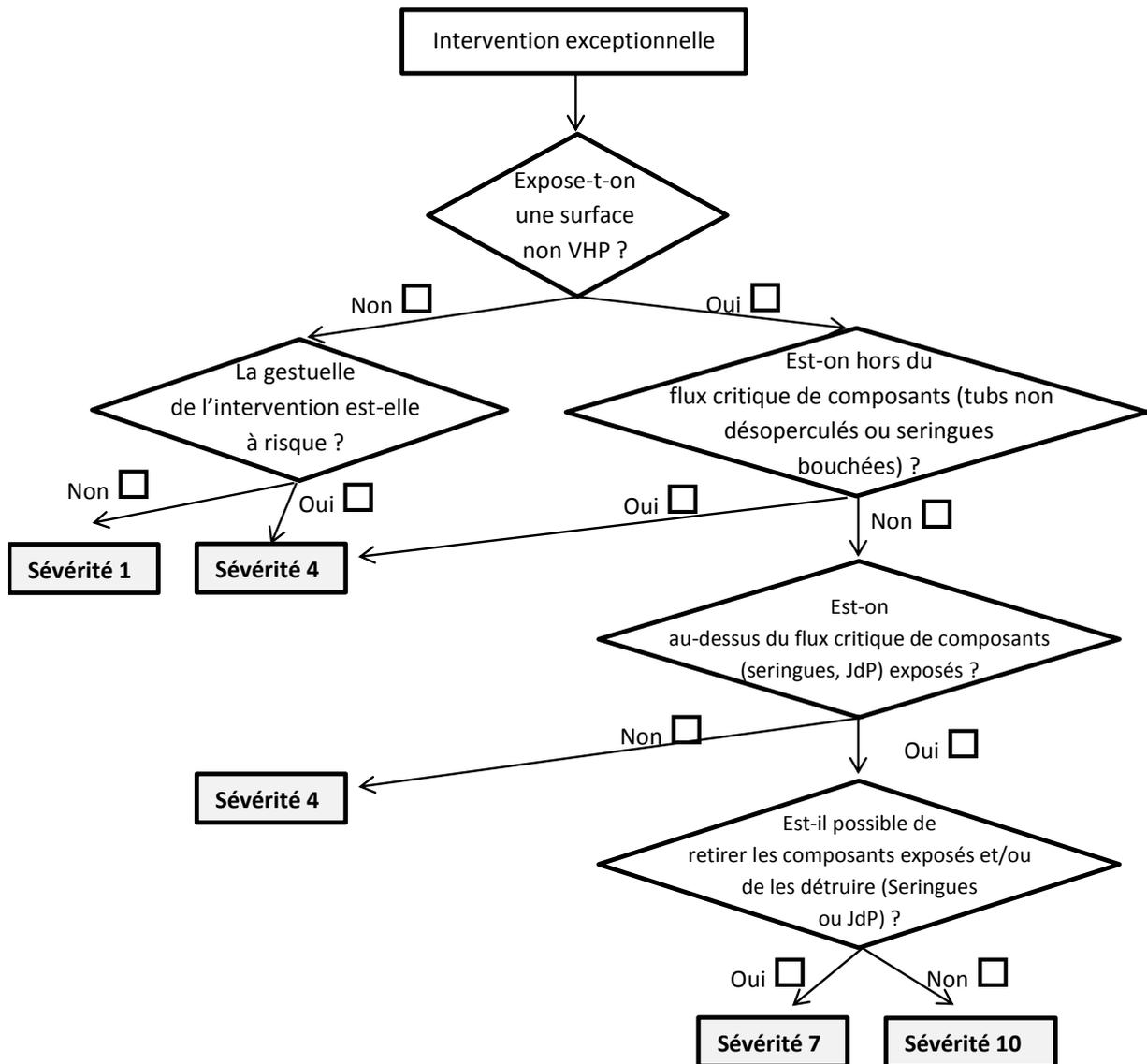


Figure 11 : Logigramme pour la détermination de la sévérité S

Ce logigramme reprend point par point les critères retenus pour déterminer la sévérité de la potentielle réalisation de l'intervention.

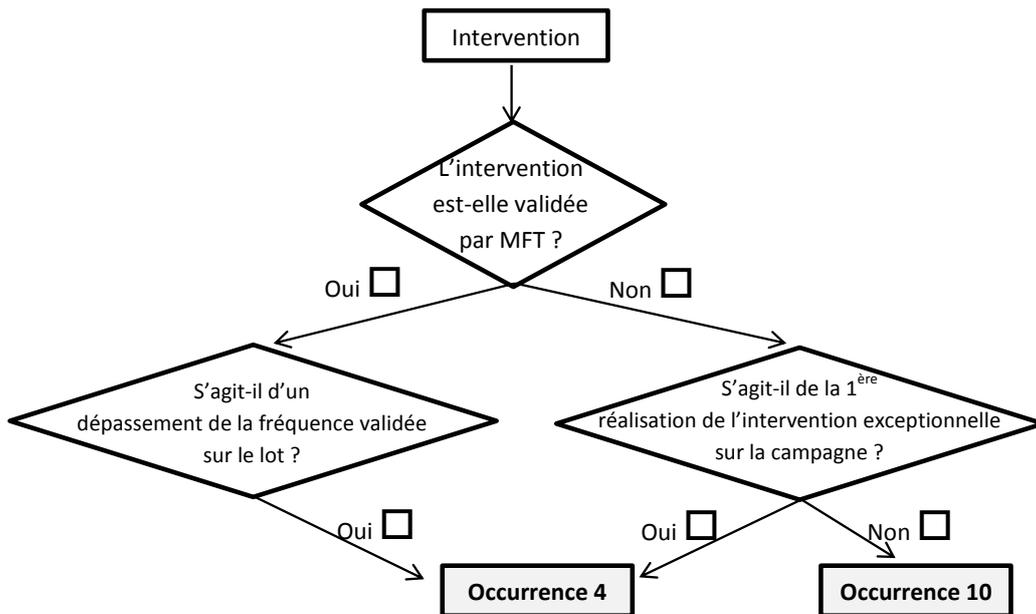


Figure 12 : Logigramme pour la détermination de l'occurrence O

Il s'agit, pour la détermination de l'occurrence, d'un logigramme simple car seulement 2 cas sont possibles.

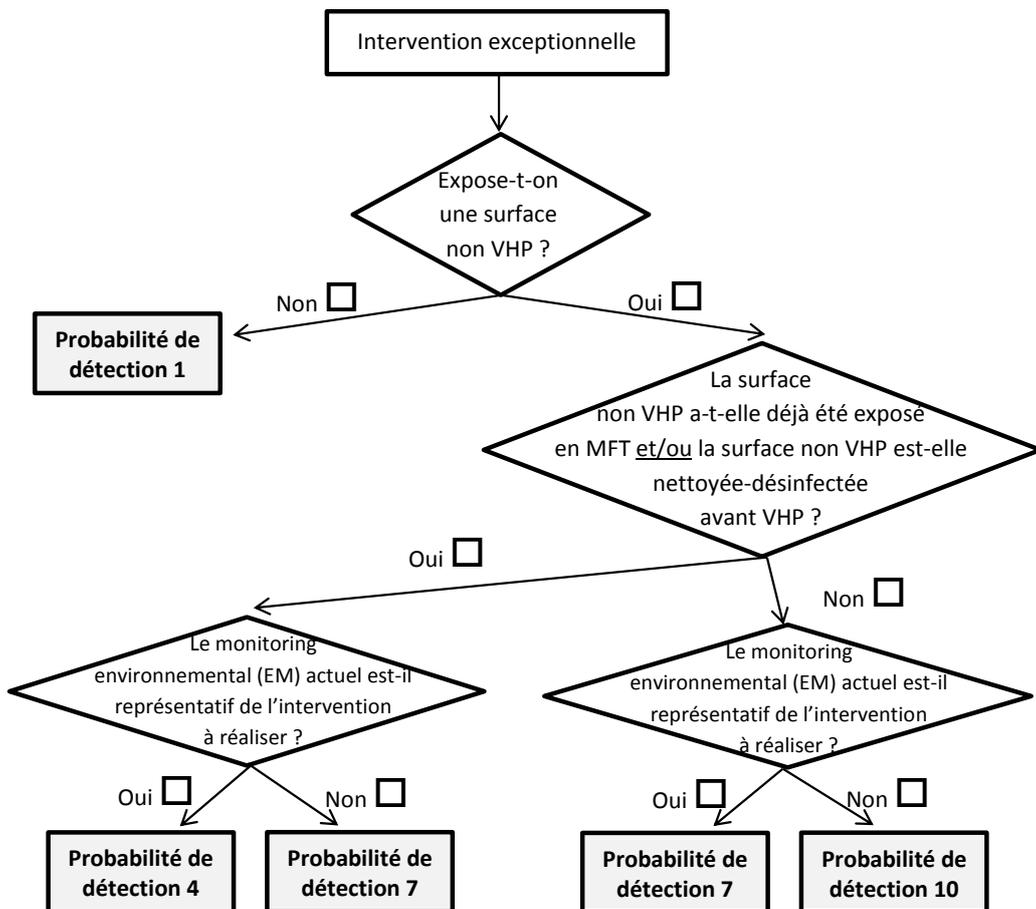


Figure 13 : Logigramme pour la détermination de la probabilité de détection D

9. CONTROLER (MAITRISER)

Ce nouveau processus a été mis en test auprès des collaborateurs, afin d'obtenir un retour d'expérience et de recueillir les avis après utilisation.

Points positifs :

- Arrêt de la réalisation de déviations « planifiées » car l'intervention se trouve dans l'état validé du procédé,
- Diminution du nombre de déviations liées à un dépassement de fréquence ou à un dépassement de durée,
- Diminution du temps de traitement des interventions en tant qu'incidents,
- Meilleure compréhension et aide à la décision sur la réalisation des interventions (description, évaluation d'impact, contrôles, autorisation de reprise de production).

Points à améliorer :

- Création d'un document spécifique pour la traçabilité des dépassements de fréquence et/ou de durée (annexe 3) afin de simplifier l'évaluation de l'intervention,
- Création d'un document pour le suivi des interventions exceptionnelles. Ce document permettra la détection de récurrences,
- Développement du processus de gestion des interventions : mise en application sur la nouvelle ligne de répartition aseptique (octobre 2015) et adaptation à tout procédé de ce genre.

Revue périodique :

L'ensemble des interventions, autorisées et exceptionnelles, devront être revues avant chaque simulation périodique par MFT. Par exemple : la nature, la fréquence et la méthodologie des interventions.

Les résultats obtenus suite à la réalisation de simulation par MFT seront utilisés pour améliorer en continue la maîtrise du procédé de fabrication aseptique sur la ligne.

Libération des lots :

La libération des lots sortis de répartition doit prendre en compte la réalisation des interventions au sein de l'isolateur classe A de répartition aseptique, qu'elles soient autorisées ou exceptionnelles et les résultats des contrôles microbiologiques (et autres) associés.

Pour ce faire, les documents de traçabilité sont joints au dossier de lot et un tableau de suivi par lot pourra être mis en place afin de faire une évaluation sur la campagne remplisseuse globale.

CONCLUSION

Ce travail s'inscrit dans un objectif avec en premier centre d'intérêt le patient. Il est obligatoire de lui fournir des produits sûrs et de qualité, et cela quel que soit le procédé de fabrication. Ainsi cette analyse a été conduite dans l'objectif d'une meilleure gestion et d'un meilleur encadrement lors de la réalisation d'interventions au sein de l'isolateur de répartition aseptique de classe A de la ligne, étape clef pour maintenir le produit stérile lors de sa répartition.

Cette analyse permet de mettre en évidence un processus non parfaitement adapté aux besoins lors de la gestion des interventions dans l'isolateur, que ce soit pour l'évaluation d'impact avant la mise en œuvre de l'intervention ou pour la traçabilité de l'intervention.

Les solutions apportées par ce travail ont permis d'anticiper les risques liés aux interventions autorisées et aux interventions exceptionnelles réalisées. La reproductibilité de l'évaluation d'impact est permise à l'aide d'un processus qualité standardisé avec un document plus opérationnel et non expert-dépendant, qui facilite les activités de production au quotidien et la formation lors du renouvellement des équipes.

De plus, cette approche sert le niveau de confiance entre les partenaires et favorise la collaboration entre les différents services (Production, Assurance Qualité et Technique). Cela facilite les échanges autour du processus et permet de l'optimiser en fonction des défaillances qui seront observées au cours du temps.

Au global, ce travail aura un effet positif sur le processus de libération de lots car les interventions étant gérées d'une manière mieux adaptée, le nombre de déviations et le temps de traitement de ces déviations sont diminués. La revue consolidée des événements lors de la libération du lot est facilitée par une meilleure compréhension des interventions.

Ce processus de gestion des interventions pourra s'étendre et s'appliquer à d'autres lignes de répartition aseptique sur le site étudié, en adaptant si besoin les outils et les critères expliqués.

Cette étude contribue au perfectionnement de l'industrie pharmaceutique en supportant ainsi la double vocation : industrielle, en améliorant la maîtrise des procédés, et pharmaceutique, en proposant une haute qualité des produits.

Les industries pharmaceutiques ne cessent d'améliorer leur système qualité pour obtenir un produit de qualité attendue, tout en tenant compte du contexte industriel et financier actuel. La maîtrise des procédés et l'amélioration continue jouent donc un rôle primordial dans la détermination de ces objectifs Qualité, tel que la recherche en continu d'un risque nul pour un médicament stérile injectable.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Ouvrages réglementaires et techniques :

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), N°2014/1 bis.

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), Ligne Directrice 1 (LD1), N°2014/1 bis.

Pharmacopée Européenne (Ph. Eur.), 8^{ème} édition, 8.4, Avril 2015.

Pharmacopée Européenne (Ph. Eur.), 8^{ème} édition, 8.0, Avril 2014.

Parenteral Drug Association (PDA), Technical Report No. 22 Process Simulation for Aseptically Filled Products, Revised 2011.

Documents électroniques :

https://fr.wikipedia.org/wiki/Production_pharmaceutique_industrielle, consulté en août 2015.

<http://www.getinge.com/fr/sciences-biologiques/produits/technologie-disolation/systeme-de-transfert-dpte/>, consulté en novembre 2015.

http://www.zuercher.com/files/uebersichtsprospekte/fr/Prozesstechnik_fr.pdf, consulté en novembre 2015.

http://www.manufacturingchemist.com/news/article_page/Future_evolution_of_rapid_transfer_port_systems/107305, consulté en novembre 2015.

ANNEXES

Annexe 1 : 1^{ère} version document traçabilité intervention exceptionnelle

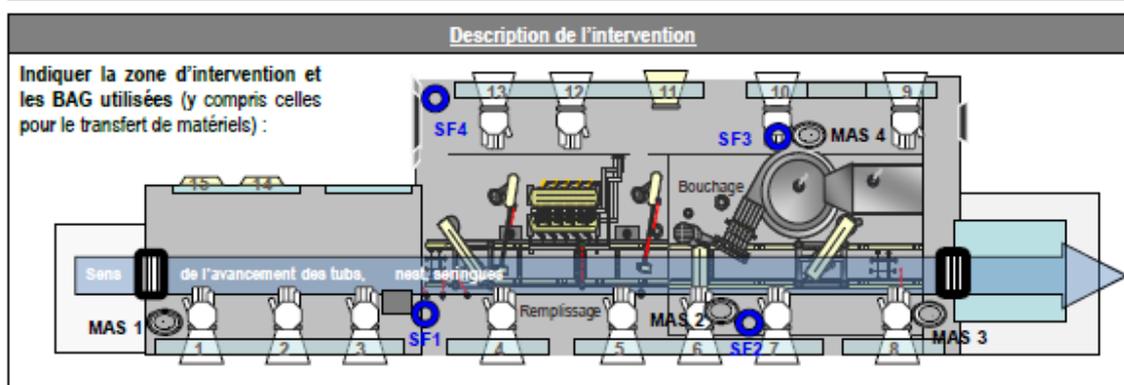
Type Document	MODE-OPERATOIRE		
Titre Document	TRACABILITE D'UNE INTERVENTION EXCEPTIONNELLE		
Statut	EN APPLICATION	Référence-Version	
		Numéro de page	1/2

UTILISATION INFORMATIQUE AUTORISEE

N° lot / Code :		N° de Q3 associée	
Date :		N° de WO associé	

1- DEFINITION, EVALUATION ET AUTORISATION DE L'INTERVENTION

Titre de l'intervention (et numéro de l'intervention si déjà décrite dans le PRO-03-MO-0951)	
Titre :	
Pourquoi l'intervention est-elle nécessaire ?	



Description de l'intervention (quoi, comment) :

.....

.....

.....

Nombre de personnes habilitées par MFT requises :

Autorisation préalable de mise en œuvre

L'intervention définie ci-avant est autorisée au vu,

- de son caractère nécessaire pour la poursuite de l'activité de production dans des conditions satisfaisantes,
- de l'absence de risque qualité sur le produit,
- des conditions de réalisation permettant la conservation de la maîtrise de l'environnement de l'isolateur,
- de l'absence de risque pour la sécurité des collaborateurs.

Commentaire :

.....

Production	Nom :	Date :	Visa :
Assurance Qualité	Nom :	Date :	Visa :

Type Document	MODE-OPERATOIRE		
Titre Document	TRACABILITE D'UNE INTERVENTION EXCEPTIONNELLE		
Statut	EN APPLICATION	Référence-Version	
		Numéro de page	2/2

UTILISATION INFORMATIQUE AUTORISEE

2- REALISATION DE L'INTERVENTION

Déroulement de l'intervention et conditions conservatoires			
Dans le cas d'une opération non validée pour le process aseptique et réalisée en condition aseptique, les contrôles supplémentaires (selon INS-02-MO-0493 en vigueur) ci-dessous seront spécifiquement réalisés afin de démontrer l'absence d'impact de l'intervention :			
<i>Avant l'intervention :</i>			
1- Evacuation des tubes et nests présents sur la ligne de répartition (vidange machine)			<input type="checkbox"/> Fait
2- Remplacement de toutes les boîtes de Pétri BP1 à BP4 par des boîtes de Pétri spécifiques à l'intervention notées « BP1 intervention » à « BP4 intervention »			<input type="checkbox"/> Fait
3- Exposition d'une nouvelle BP spécifique au plus près de l'intervention (durant l'intervention) pour contrôle passif de l'aérobiocontamination.			<input type="checkbox"/> Fait
<i>Pendant l'intervention</i>			
4- Réaliser le ou les contrôles microbiologiques supplémentaires			<input type="checkbox"/> Fait <input type="checkbox"/> NA
<i>Après l'intervention :</i>			
5- Refermer la boîte de Pétri spécifique à l'intervention			<input type="checkbox"/> Fait
6- Reprise du monitoring environnemental de répartition en refermant les boîtes de Pétri spécifiques à l'intervention (« BP1 intervention » à « BP4 intervention ») et en les remplaçant par des nouvelles boîtes BP1 à BP4			<input type="checkbox"/> Fait
7- Contrôle microbiologique de toutes les boîtes à gant utilisées lors de l'intervention (cela comprend aussi les boîtes à gant utilisées pour rentrer et transférer du matériel par exemple).			<input type="checkbox"/> Fait
8- Nettoyage-désinfection de la zone d'intervention et des BAG utilisées à l'aide de chiffonnette(s) imprégnée(s) du désinfectant en vigueur présent dans l'isolateur			<input type="checkbox"/> Fait
9- Effectuer le contrôle d'intégrité des BAG utilisées (test GLT et/ou contrôle visuel) selon le PRO-03-MO-0488			<input type="checkbox"/> Fait <input type="checkbox"/> NA
Date de réalisation de l'intervention : ___/___/___	Heure de début : _ : _ : _	Heure de fin : _ : _ : _	Durée : _____
Intervention réalisée conformément à ce qui a été défini ci-avant :		<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON	
Commentaire :			
ENREGISTREMENT DES CONTROLES SPECIFIQUES A L'INTERVENTION (selon PRO-03-MO-0951, INS-02-MO-0493, PRO-03-MO-0488)			
Exposition de 4 BP au 4 positions dans l'isolateur	Exposition d'une BP au plus près de l'intervention	Contrôle microbiologique des BAG	Contrôle d'intégrité des BAG
Heure d'exposition : Début : ___ : ___ Fin : ___ : ___	Heure d'exposition : Début : ___ : ___ Fin : ___ : ___	BAG(s) n° _____	Au GLT : <input type="checkbox"/> NA <input type="checkbox"/> CF <input type="checkbox"/> NCF Visuel : <input type="checkbox"/> NA <input type="checkbox"/> CF <input type="checkbox"/> NCF
<input type="checkbox"/> Contrôle(s) microbiologique(s) supplémentaire(s) réalisé(s) :			<input type="checkbox"/> NA
<input type="checkbox"/> Demande de contrôle rédigée et transmise au Laboratoire			
Nom(s) et Visa(s) opérateur(s) :			

3- AUTORISATION DE REPRISE DE PRODUCTION

Conformité de l'intervention	<input type="checkbox"/> Conforme	<input type="checkbox"/> Non conforme	
Autorisation de reprise de production :	<input type="checkbox"/> Autorisée	<input type="checkbox"/> Refusée	
Commentaire :			
Production	Nom :	Date :	Visa :
AQ	Nom :	Date :	Visa :

L'impression de ce document constitue une COPIE POUR UTILISATION. Seule la version sur réseau est garantie à jour.

Annexe 2 : 2^{ème} version document traçabilité intervention exceptionnelle (avec arbres décisionnels)

Type Document	MODE-OPERATOIRE		
Titre Document	TRACABILITE D'UNE INTERVENTION EXCEPTIONNELLE		
Statut	EN APPLICATION	Référence-Version	
		Numéro de page	1/80

UTILISATION INFORMATIQUE AUTORISEE

N° lot / Code :		N° de Q3 associée	NA <input type="checkbox"/>
Date :		N° de WO associé	NA <input type="checkbox"/>

1- DEFINITION, EVALUATION ET AUTORISATION DE L'INTERVENTION

<u>Titre de l'intervention</u> (et numéro de l'intervention si déjà décrite dans le PRO-03-MO-0951)	
Titre :	
Pourquoi l'intervention est-elle nécessaire ?	
.....	
.....	

Description de l'intervention

Indiquer la zone d'intervention et les BAG utilisées (y compris celles pour le transfert de matériels) :

Description de l'intervention (quoi, comment) :

.....

.....

.....

.....

.....

Nombre de personnes habilitées par MFT requises :

L'impression de ce document constitue une **COPIE POUR UTILISATION**. Seule la version sur réseau est garantie à jour.

Type Document	MODE-OPERATOIRE		
Titre Document	TRACABILITE D'UNE INTERVENTION EXCEPTIONNELLE		
Statut	EN APPLICATION	Référence-Version	
		Numéro de page	2/80

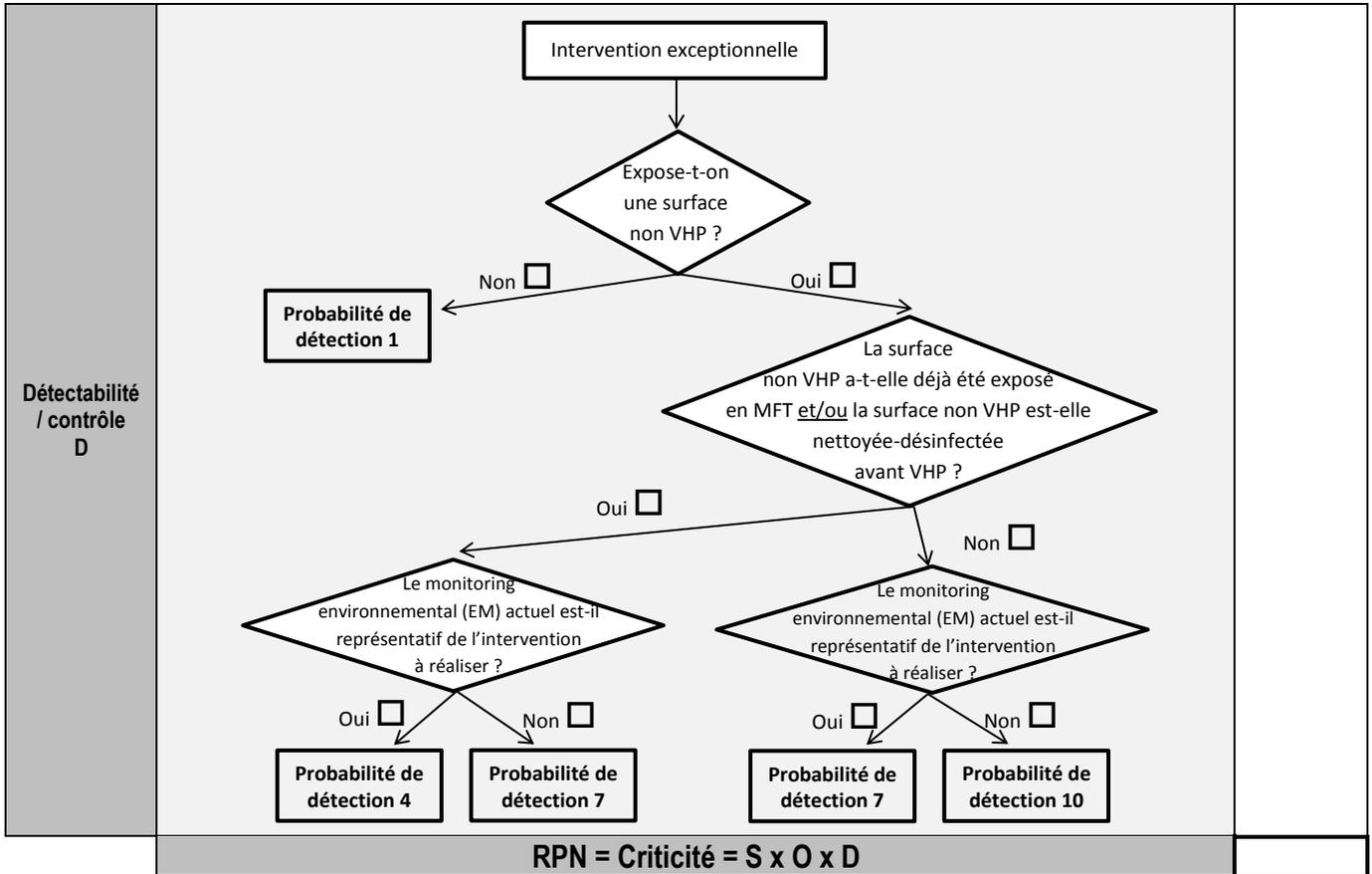
UTILISATION INFORMATIQUE AUTORISEE

Cotation de l'intervention		Score
Répondre aux questions en suivant les logigrammes et reporter le score pour chaque critère		
Sévérité S	<pre> graph TD A[Intervention exceptionnelle] --> B{Expose-t-on une surface non VHP?} B -- Non <input type="checkbox"/> --> C{La gestuelle de l'intervention est-elle à risque?} B -- Oui <input type="checkbox"/> --> D{Est-on hors du flux critique de composants (tubs non désoperculés ou seringues bouchées)?} C -- Non <input type="checkbox"/> --> E[Sévérité 1] C -- Oui <input type="checkbox"/> --> F[Sévérité 4] D -- Oui <input type="checkbox"/> --> F D -- Non <input type="checkbox"/> --> G{Est-on au-dessus du flux critique de composants (seringues, JdP) exposés?} G -- Non <input type="checkbox"/> --> H[Sévérité 4] G -- Oui <input type="checkbox"/> --> I{Est-il possible de retirer les composants exposés et/ou de les détruire (Seringues ou JdP)?} I -- Oui <input type="checkbox"/> --> J[Sévérité 7] I -- Non <input type="checkbox"/> --> K[Sévérité 10] </pre>	
Occurrence O	<pre> graph TD A[Intervention] --> B{L'intervention est-elle validée par MFT?} B -- Oui <input type="checkbox"/> --> C{S'agit-il d'un dépassement de la fréquence validée sur le lot?} B -- Non <input type="checkbox"/> --> D{S'agit-il de la 1ère réalisation de l'intervention exceptionnelle sur la campagne?} C -- Oui <input type="checkbox"/> --> E[Occurrence 4] D -- Oui <input type="checkbox"/> --> E D -- Non <input type="checkbox"/> --> F[Occurrence 10] </pre>	

L'impression de ce document constitue une **COPIE POUR UTILISATION**. Seule la version sur réseau est garantie à jour.

Type Document	MODE-OPERATOIRE		
Titre Document	TRACABILITE D'UNE INTERVENTION EXCEPTIONNELLE		
Statut	EN APPLICATION	Référence-Version	
		Numéro de page	3/80

UTILISATION INFORMATIQUE AUTORISEE



RPN et Sévérité	Criticité
RPN ≤ 160 Et Sévérité < 10	Au vu du score RPN et sévérité, le risque de réaliser l'intervention est acceptable. L'intervention est autorisée après vérification et approbation des managers Production et Assurance Qualité.
RPN > 160 Et/ou Sévérité = 10	Au vu du score RPN et sévérité, le risque de réaliser l'intervention est élevé. L'intervention n'est pas autorisée sans une évaluation spécifique par l'équipe pluridisciplinaire (Production, Assurance Qualité, Maintenance). Cette évaluation doit être justifiée et documentée.

ETAPE 2 : Autorisation préalable de mise en œuvre			
L'intervention définie ci-avant est autorisée au vu,			
- de son caractère nécessaire pour la poursuite de l'activité de production dans des conditions satisfaisantes,	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	
- de l'absence de risque qualité sur le produit (RPN ≤ 160 et sévérité < 10)	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	
- des conditions de réalisation permettant la conservation de la maîtrise de l'environnement de l'isolateur,	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	
- de l'absence de risque pour la sécurité des collaborateurs	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	
Si aucune réponse « non » n'est cochée ci-dessus :	<input type="checkbox"/> L'Intervention est autorisée		
Si au moins une réponse « non » est cochée ci-dessus :	<input type="checkbox"/> L'Intervention n'est pas autorisée		
Commentaire :			
Production	Nom :	Date :	Visa :
Assurance Qualité	Nom :	Date :	Visa :

L'impression de ce document constitue une **COPIE POUR UTILISATION**. Seule la version sur réseau est garantie à jour.

Type Document	MODE-OPERATOIRE		
Titre Document	TRACABILITE D'UNE INTERVENTION EXCEPTIONNELLE		
Statut	EN APPLICATION	Référence-Version	
		Numéro de page	4/80

UTILISATION INFORMATIQUE AUTORISEE

2- REALISATION DE L'INTERVENTION

Déroulement de l'intervention et conditions conservatoires			
Date de réalisation de l'intervention : ___ / ___ / ___	Heure de début : ___ : ___	Heure de fin : ___ : ___	Durée (en min) : _____
Dans le cas d'une opération non validée pour le process aseptique et réalisée en condition aseptique, les contrôles supplémentaires (selon INS-02-MO-0493 en vigueur) ci-dessous seront spécifiquement réalisés afin de démontrer l'absence d'impact de l'intervention :			
<u>Avant l'intervention :</u>			
1- Evacuation des tubs et nests présents sur la ligne de répartition (vidange machine)			<input type="checkbox"/> Fait
2- Remplacement de toutes les boîtes de Pétri BP1 à BP4 par des boîtes de Pétri spécifiques à l'intervention notées « BP1 intervention » à « BP4 intervention »			<input type="checkbox"/> Fait
3- Exposition d'une nouvelle BP spécifique au plus près de l'intervention (durant l'intervention) pour contrôle passif de l'aérobiocontamination.			<input type="checkbox"/> Fait
<u>Pendant l'intervention</u>			
4- Réaliser le ou les contrôles microbiologiques supplémentaires			<input type="checkbox"/> Fait <input type="checkbox"/> NA
<u>Après l'intervention :</u>			
5- Refermer la boîte de Pétri spécifique à l'intervention			<input type="checkbox"/> Fait
6- Reprise du monitoring environnemental de répartition en refermant les boîtes de Pétri spécifiques à l'intervention (« BP1 intervention » à « BP4 intervention ») et en les remplaçant par des nouvelles boîtes BP1 à BP4			<input type="checkbox"/> Fait
7- Contrôle microbiologique de toutes les boîtes à gant utilisées lors de l'intervention (cela comprend aussi les boîtes à gant utilisées pour rentrer et transférer du matériel par exemple).			<input type="checkbox"/> Fait
8- Nettoyage-désinfection de la zone d'intervention et des BAG utilisées à l'aide de chiffonnette(s) imprégnée(s) du désinfectant en vigueur présent dans l'isolateur			<input type="checkbox"/> Fait
9- Effectuer le contrôle d'intégrité des BAG utilisées (test GLT et/ou contrôle visuel) selon le PRO-03-MO-0488-02 et/ou PRO-03-MO-0951			<input type="checkbox"/> Fait <input type="checkbox"/> NA
Intervention réalisée conformément à ce qui a été défini ci-avant :		<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON	
Commentaire :			
ENREGISTREMENT DES CONTROLES SPECIFIQUES A L'INTERVENTION (selon PRO-03-MO-0951, INS-02-MO-0493, PRO-03-MO-0488-02)			
Exposition de 4 BP au 4 positions dans l'isolateur	Exposition d'une BP au plus près de l'intervention	Contrôle microbiologique des BAG	Contrôle d'intégrité des BAG
Heure d'exposition : Début : ___ : ___ Fin : ___ : ___	Heure d'exposition : Début : ___ : ___ Fin : ___ : ___	BAG(s) n° _____	Au GLT : <input type="checkbox"/> NA <input type="checkbox"/> CF <input type="checkbox"/> NCF Visuel : <input type="checkbox"/> NA <input type="checkbox"/> CF <input type="checkbox"/> NCF
<input type="checkbox"/> Contrôle(s) microbiologique(s) supplémentaire(s) réalisé(s) :			<input type="checkbox"/> NA
<input type="checkbox"/> Demande de contrôle rédigée et transmise au Laboratoire			
Nom(s) et Visa(s) opérateur(s) : _____			

3- AUTORISATION DE REPRISE DE PRODUCTION

Conformité de l'intervention	<input type="checkbox"/> Conforme	<input type="checkbox"/> Non conforme
Autorisation de reprise de production :	<input type="checkbox"/> Autorisée	<input type="checkbox"/> Refusée
Commentaire :		
Production	Nom :	Date :
AQ	Nom :	Date :
		Visa :
		Visa :

L'impression de ce document constitue une **COPIE POUR UTILISATION**. Seule la version sur réseau est garantie à jour.

Annexe 3 : Document traçabilité d'un dépassement de fréquence et/ou de durée

Type Document	MODE-OPERATOIRE		
Titre Document	TRACABILITE D'UN DEPASSEMENT DE FREQUENCE D'UNE INTERVENTION VALIDEE PAR MFT		
Statut	EN CREATION	Référence-Version	
		Numéro de page	78/80

UTILISATION INFORMATIQUE AUTORISEE

N° lot / Code :	
Date :	

<u>Titre et N° de l'intervention selon la PRO-03-MO-0951</u>	<u>Nombre de dépassement de fréquence par rapport à ce qui est autorisé par MFT</u>

Etape 1 : Autorisation préalable de mise en œuvre

L'intervention définie ci-avant est autorisée au vu,

- de son caractère nécessaire pour la poursuite de l'activité de production dans des conditions satisfaisantes, oui non
 - la répétition de cette intervention permet la conservation de la maîtrise de l'environnement de l'isolateur oui non
- (exemple : nous avons dépassé le nombre d'interventions autorisé de deux ou trois fois)

Si aucune réponse « non » n'est cochée ci-dessus : L'Intervention est autorisée
 Si au moins une réponse « non » est cochée ci-dessus : L'Intervention n'est pas autorisée sans une évaluation spécifique par l'équipe pluridisciplinaire (Production, Assurance Qualité, Maintenance). Cette évaluation doit être justifiée et documentée.

Commentaire :

Manager Production	Nom :	Date :	Visa :
---------------------------	--------------	---------------	---------------

Etape 2 : Déroulement de l'intervention et conditions conservatoires

Selon les conditions définies dans le mode opératoire

Intervention réalisée conformément à ce qui est définit dans le mode opératoire OUI NON

Commentaire :

Etape 3 : Autorisation de reprise de la production

Date / Visa Manager Production :

Conformité de l'intervention	<input type="checkbox"/> Conforme	<input type="checkbox"/> Non conforme
Autorisation de reprise de production :	<input type="checkbox"/> Autorisée	<input type="checkbox"/> Refusée

Commentaire :

Etape 4 : Approbation AQ	Nom :	Date :	Visa :
---------------------------------	--------------	---------------	---------------

L'impression de ce document constitue une **COPIE POUR UTILISATION**. Seule la version sur réseau est garantie à jour.

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des maîtres de la faculté et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Nom – Prénom : MOURÉ Mathilde

TITRE DE LA THESE

Qualification du procédé aseptique par simulation par Media Fill Test et Gestion qualité d'une intervention au sein d'un isolateur de répartition aseptique.

RESUME

La qualité, l'efficacité et la sécurité sont les points essentiels dans la fabrication de médicaments. A chaque étape du cycle de vie du produit, la production doit impérativement s'assurer de la maîtrise de ces points. Les industries pharmaceutiques produisant des médicaments injectables stériles en procédé de répartition aseptique intègrent obligatoirement dans la qualification de ce procédé la simulation par Media Fill Test (MFT) qui permet de démontrer la maîtrise du procédé aseptique de fabrication et de son environnement.

Au travers de cette étude, après quelques généralités sur la fabrication de médicaments stériles, une synthèse sur la simulation du procédé aseptique par MFT, dans le cadre de la qualification initiale et de la qualification périodique d'une ligne de répartition aseptique, sera exposée. Nous prendrons au cours de cette thèse, le cas d'une ligne de répartition aseptique, avec un isolateur de remplissage de classe A, destinée à la fabrication de médicaments stériles sous forme de solution injectable en seringue pré-remplie, pour l'Homme.

Sur le site étudié, il existe un processus pour la gestion qualité d'une intervention exceptionnelle. Toutefois, il n'est pas suffisamment standardisé en terme d'évaluation et s'articule mal avec les autres processus Qualité. En effet, une intervention exceptionnelle suit actuellement le processus de gestion des incidents bien qu'étant préalablement évaluée et autorisée, mais non simulée par MFT donc n'est pas considérée comme validée. C'est l'écart à l'état validé au procédé aseptique qui conduit ce choix.

La gestion qualité des interventions au sein d'un isolateur de répartition aseptique fera l'objet d'une analyse et d'évaluation d'impact spécifiques dans le cadre de ce sujet. Cette analyse consiste à déterminer les paramètres influant sur la criticité d'une intervention et à évaluer son impact sur l'environnement de l'isolateur et sur le produit. La définition et la mise en application d'un processus qualité dédiée à l'évaluation des interventions exceptionnelles seront expliqués au sein de ce travail.

MOTS CLES

Simulation procédé aseptique – Répartition aseptique – Media Fill Test – Intervention – Isolateur – Classe A

JURY

Président : Monsieur Bernard FAUCONNEAU

Directeur de thèse : Monsieur Stéphane ESCARRA

Co-directeur de thèse : Monsieur Jean-Christophe OLIVIER