



ISO 18362: Contrôle de la contamination microbienne lors de la fabrication de médicaments de thérapie cellulaire

John Chewins, BSc, MBS

Directeur Scientifique, Affaires Réglementaires, Bioquell UK Ltd

Ce livre blanc présente la nouvelle norme ISO 18362 et aborde la question des types de confinement nécessaires à la fabrication de médicaments de thérapie cellulaire.

La fabrication pharmaceutique est en train d'évoluer en s'éloignant de la réalisation de médicaments chimiques de synthèse, taille unique et passe-partout, vers des thérapies innovantes à base de cellules et de composés chimiques synthétisés par des cellules. Une nouvelle norme internationale ISO 18362 est sortie, définissant les exigences minimum pour le contrôle de la contamination microbienne lors de la fabrication de médicaments de thérapie cellulaire.

Quels sont les produits de soins de santé à base de cellules?

Les produits de soins de santé à base de cellules (PSSBC)¹ sont des produits synthétisés par une entité biologique ou sont eux-mêmes des cellules biologiques. Les PSSBC peuvent être d'origine animale, botanique, humaine ou émaner d'organismes microbiologiques. Un bon exemple : La fabrication d'un médicament innovant à base de protéines, qui est produit dans un bioréacteur basé sur des cellules d'ovaires d'hamster chinois. Les PSSBC peuvent être des médicaments, des dispositifs médicaux, des thérapies biologiques, ou des thérapies combinées et représentent souvent un défi ardu à ceux qui les fabriquent ou les exploitent. Comment éviter la contamination de ses cellules productrices? Compte tenu de sa nature, un PSSBC est potentiellement difficile à stériliser ou à purifier et dans certains cas l'élimination d'une contamination peut s'avérer impossible. Il faut donc éviter la contamination à tout prix. Un process aseptique est le plus souvent un préalable indispensable pour la fabrication de PSSBC, assurant un environnement débarrassé de contamination microbiologique et chimique et évitant ainsi de compromettre le produit. Les exigences générales de traitement aseptique de produits de soins se trouvent dans la série de normes ISO 13408, formant la base de l'ISO 18362.

En quoi consiste l'ISO 18362?

Le mois de Février 2016 vit la sortie d'une toute nouvelle norme, ISO 18362:2016 "Manufacture de produits de soins de santé fondés sur les cellules -- Contrôle des risques microbiens durant le processus"². L'objectif est de conseiller et d'informer les fabricants des risques liés à la fourniture au patient d'un produit microbiologiquement sûr.

La norme établit un cadre pour la conception d'un process de fabrication de PSSBC et définit les éléments clés à prendre en compte par le concepteur (Image 1).

Cela inclut:

- Spécification de la matière d'origine – la matière biologique utilisée est éventuellement sujette à une contamination intrinsèque – Un virus peut contaminer au démarrage une lignée cellulaire par exemple. Comment le détecter? Quels sont les seuils acceptables des divers contaminants? Un risque de prolifération pendant le process de fabrication existe-t-il?
- Spécification de matière sortante – quelles sont les attentes du process en termes de qualité? Quel est le niveau qualitatif acceptable du produit fini avant l'administration à un patient?
- Spécification process – Dans quelles conditions manipuler le PSSBC? Quels sont les risques et les zones principales potentiels de contamination? Comment minimiser les sources de contamination et éviter une contamination biologique extrinsèque du produit? Par exemple, comment prévenir une contamination virale d'une lignée de cellules biologiques.
- Gestion des risques – le process doit être évalué au niveau des risques, conformément à une norme adaptée, telle que l'ISO 14971. Il s'agit d'identifier, minimiser et contrôler les risques à l'aide de mesures appropriées en matière de méthodes, matériel et procédures.
- Simulation du process – après définition, conception, contrôle au niveau des risques et peaufinage du process, celui-ci doit être simulé afin de confirmer une bonne identification des risques et le fonctionnement comme prévu des mesures de contrôle. La simulation du process est obligatoire pour tout produit qui ne peut être soumis à une stérilisation finale.
- Validation du process – les caractéristiques biologiques du produit sont-ils conformes aux spécifications? Quelle méthodologie faut-il utiliser pour assurer au produit final une absence de contamination? Pour les produits réalisés à partir de matières non-stérilisables, une confirmation du process, tel que le test de stérilité est obligatoire.

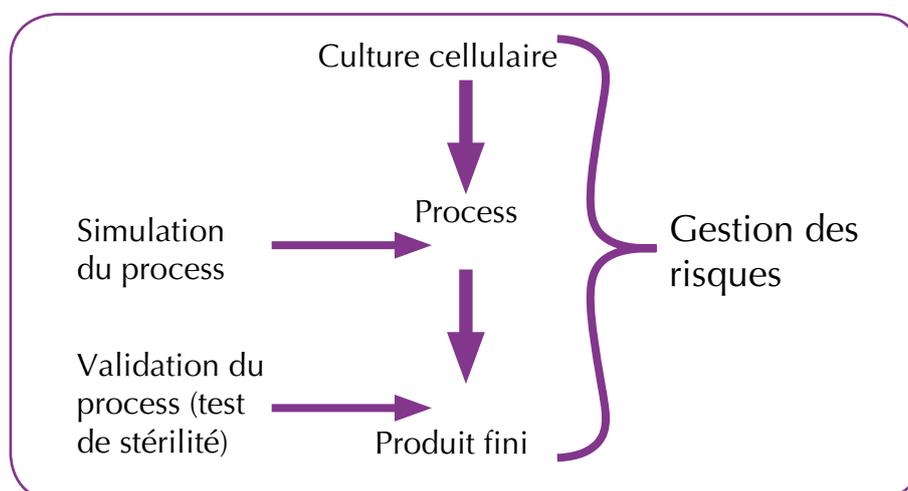


Image 1. Éléments clés à prendre en compte par le concepteur de PSSBC.

Les exigences de confinement

Le principe de base du process aseptique est une séparation du produit de la contamination externe à l'aide d'un confinement au sein d'un environnement décontaminé. Le moyen le plus souvent utilisé est une séparation physique et aérodynamique à l'aide d'isolateurs ou de hottes à flux laminaire. La section 6 de l'ISO 18362 se focalise sur l'environnement de fabrication des PSSBC et présente deux exemples (l'utilisation de deux types de technologies de confinement, le RABS par rapport aux isolateurs) mettant en évidence une nécessité de conception et de traitement de l'air profondément différente selon le choix du process de fabrication des PSSBC.

L'image 2 présente un exemple de disposition dont le moyen de confinement principal est un système à hotte à flux laminaire, tel qu'un poste de sécurité microbiologique. L'image 3 présente un exemple de disposition dont le moyen de confinement principal est un isolateur. La différence qui saute aux yeux est la taille et la complexité des deux installations. Le recours à un isolateur pour un confinement total des PSSBC limite la nécessité du port des équipements de protection individuels en entrée/sortie et par conséquent le nombre de vestiaires et de sas associés. Ceci permet non seulement une réduction d'encombrement de l'installation mais également du coût de construction, des qualifications et de l'entretien. La nécessité d'une seule procédure de port de blouse au lieu de deux permet de baisser les coûts d'opération et des risques. Les activités

d'habillage et de déshabillage sont reconnues largement responsables de la contamination de particules au sein des salles propres et comme facteur de risque important de contamination environnementale. Une réduction du nombre d'opérations "vestimentaires" sert à limiter le risque de contamination. Par ailleurs, une seule opération de port de blouse permet des économies non seulement en temps d'habillage/déshabillage mais également en frais d'équipement en blouses.

L'utilisation d'un isolateur permet une réduction de la classification en propreté de l'air de la salle propre de classe ISO 7 (≤ 352000 particules $\geq 0.5\mu\text{m}$ par m^3) à une classe ISO 8 (≤ 3520000 particules $\geq 0.5\mu\text{m}$ par m^3) – dix fois plus de particules acceptables dans l'environnement. Une telle augmentation du volume de particules admissible implique une plus grande facilité à atteindre ce niveau et permet un système de traitement de l'air plus simple (et donc moins coûteux). Par ailleurs, il y a une réduction à la fois des frais d'investissement associés à la construction, à l'installation et aux frais de fonctionnement grâce à un système de traitement de l'air plus simple et moins consommateur en énergie.

Les isolateurs sont par définition des enceintes étanches permettant une décontamination par des process de désinfection automatisés. La désinfection automatisée, compte tenu de sa répétabilité, est supérieure à la désinfection manuelle, assurant une réduction des risques liés à la contamination environnementale.

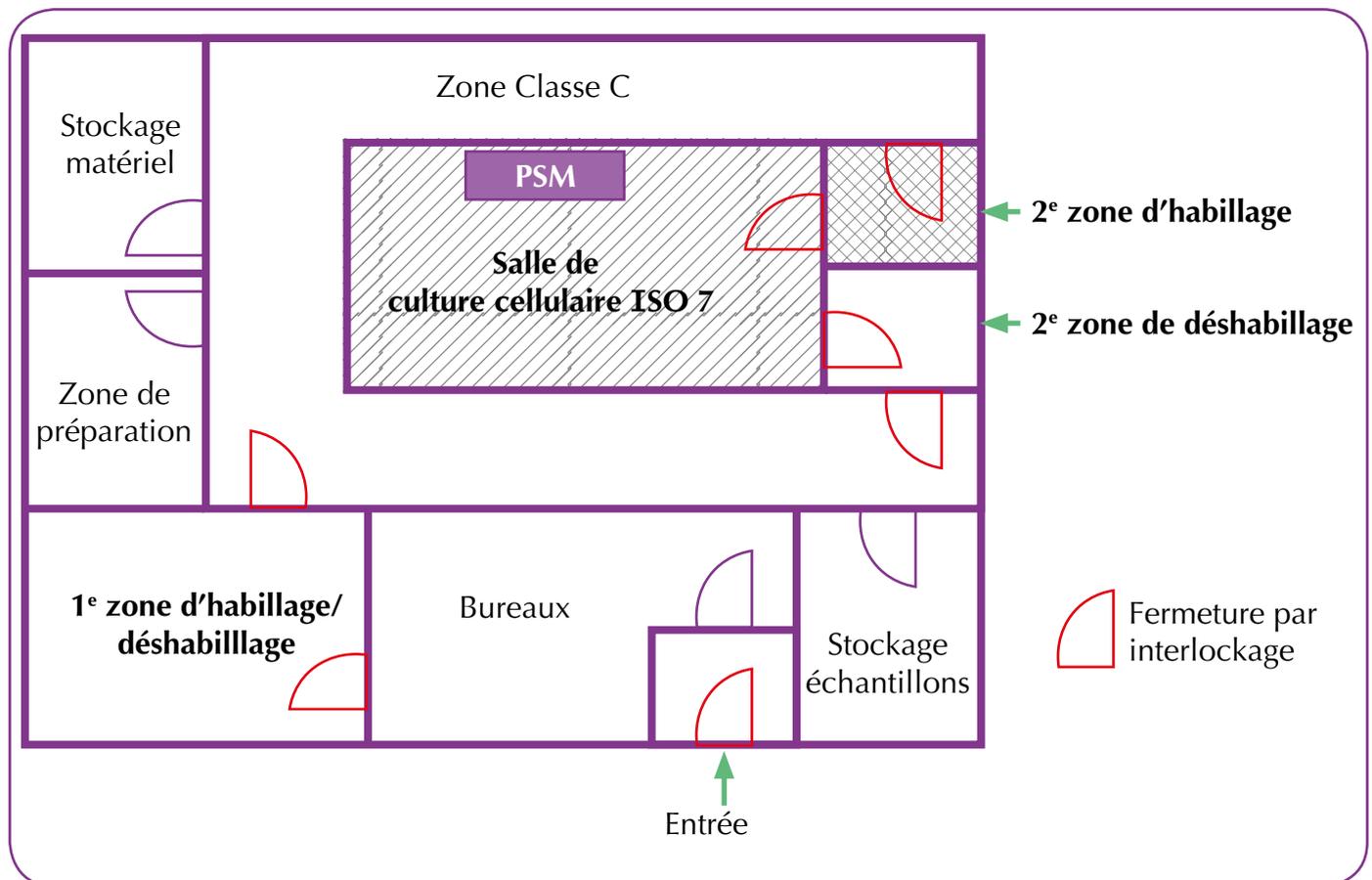


Image 2. Exemple de disposition dont le moyen de confinement principal est un système à hotte à flux laminaire, tel qu'un poste de sécurité microbiologique.

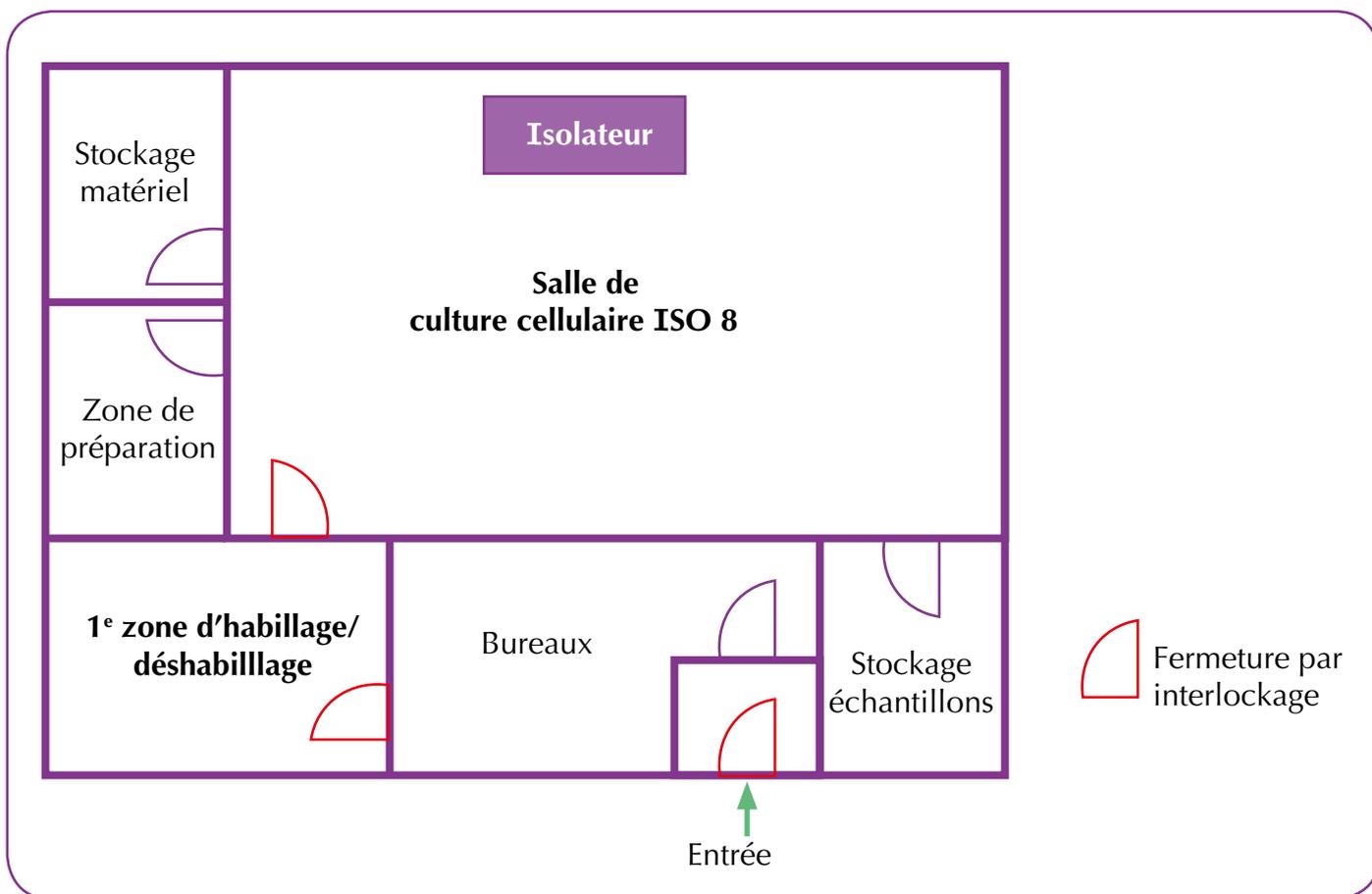


Image 3. Exemple de disposition dont le moyen de confinement principal est un isolateur.

“L’utilisation d’isolateurs, au lieu de zones protégées de façon aérodynamique (ISO 6, ISO 7), tels que des postes de sécurité microbiologique (ISO 5), est à même de réduire sensiblement l’encombrement d’une installation et de ses frais de fonctionnement.”

L’ISO 18362:2016 est une norme utile, visant à aider les responsables de fabrication de PSSBC, les concepteurs et les opérateurs à cerner les risques liés à la réalisation de PSSBC. N’hésitez pas à contacter Bioquell si vous souhaitez parler de la prévention de contamination microbiologique dans votre installation PSSBC ou de la mise à disposition d’isolateurs modulaires avec process aseptique à décontamination rapide.

Références:

¹ PSSBC correspond à l’acronyme anglais CBHP (Cell-based healthcare products).

² ISO 18362:2016 “Manufacture de produits de soins de santé fondés sur les cellules - Contrôle des risques microbiens durant le processus.”

Décharge: Ce document est à but marketing uniquement et n’est qu’un résumé des informations disponibles; les clients et prospects ne doivent se fier au contenu de ce document. Bioquell SAS ou ses filiales distributeurs, agents ou licenciés (formant l’ensemble “Bioquell”) se réservent le droit de modifier ce document à tout moment sans notification préalable. Utiliser les systèmes VPH en toute sécurité. Prenez connaissance des informations d’utilisation avant toute utilisation.

Bioquell est une marque déposée de Bioquell UK Ltd.
© Bioquell SAS (2016). Tous droits réservés.

E: info@bioquell.fr
W: www.bioquell.com

Bioquell France
T: +33 (0)1 43 78 15 94

Bioquell USA
T: +1 (215) 682 0225

Bioquell Germany
T: +49 (0)221 168 996 74

Bioquell Ireland
T: +353 (0)61 603 622

Bioquell Asia Pacific
T: +65 6592 5145

Bioquell UK
T: +44 (0)1264 835 835

Bioquell China
T: +86 755 8631 0348

