

La Vague

LE MAGAZINE DE LA PHARMA ET DES BIOTECHS

N° 50 | Juillet 2016
Trimestriel



Spécial iT Automation



- **Du Capteur au Serveur pour valider, produire, piloter, libérer... Les enjeux de l'évolution de l'automatisation du procédé à son pilotage par ses données.**
- **Cahier Pratique : Évaluation des fournisseurs en SI**
- **Difficultés du management des SI sur un site pharmaceutique**

Sommaire

N°50 // Juillet 2016

L'édito I	3
Ils ont participé à ce numéro I	4
Billet d'humeur I	5
Stérédico I P ... comme Probabilité	6
Actualités I Étude sur le programme d'incubation des milieux de culture. Résultats & discussion	9
Actualités I E-NORMES	13
Actualités I GIC LYO	14
It Automation I Du Capteur au Serveur	17
It Automation I Profiter de l'extension de la capacité de production pour établir de nouveaux standards en Automatisation de Procédés	21
Actualités I CONGRÈS A3P : Programme détachable	25
Cahier pratique I Évaluation des fournisseurs en SI (Systèmes Informatisés)	31
It Automation I Du design à la production : Retour d'expérience du point de vue engineering	37
It Automation I Extension, Revamping et Mutualisation de Systèmes de Contrôle Informatisés	39
It Automation I BioCloud 4.0 : A patient-centric global IT solution of the new generation, designed for biotech organizations	43
It Automation I Difficultés du management des SI sur un site pharmaceutique	47
Agenda A3P I	50

La Vague

Revue trimestrielle N° 50 - Juillet 2016

• Editeur
A3P Association
30, rue Pré Gaudry - 69007 Lyon
Tél. 04 37 28 30 40
E-mail : a3p@a3p.asso.fr
Prix de vente au numéro : 10€

• Directeur de la Publication :
Didier MEYER, Vice-Président A3P
E-mail : dgastonmeyer@gmail.com
• Rédactrice en Chef :
Monique DECRULLE
E-mail : m.decrulle@wanadoo.fr
• Comité scientifique :
G. ECOTIERE, F. MOREL, J. NAVELLOU,
E. PETAT
• Coordinateur :
Frédéric ESTASSY
E-mail : festassy@a3pservices.com
• Conception & graphisme
Sophie Torgue
E-mail : storgue@a3pservices.com

• Impression
2PRINT - 42000 Saint-Étienne

Dépôt légal à parution
N° d'ISSN : 1298-047
N° CPPAP : en cours

Tous droits réservés. Les articles publiés dans la revue n'engagent que la responsabilité de leurs auteurs.



ABONNEZ-VOUS !
Chaque trimestre,
recevez votre
magazine à
l'adresse de votre
choix

Compléter et renvoyer ce
bulletin avec votre règlement
sous enveloppe affranchie à
A3P Association
30, rue Pré-Gaudry
69007 Lyon

☐ Chèque à l'ordre d'A3P Association
☐ Réception de facture
☐ Par virement
FR76 18707 00220 08019033490 75
Swift CCBPFRPPVER

OUI, je m'abonne à La Vague (4 n° + le site + newsletters) pour une durée de 1 an

☐ 40€ TTC

OUI, j'adhère à l'Association A3P et je m'abonne à La Vague pour une durée de 1 an

☐ 216€ TTC

Vos coordonnées

Nom Prénom

Fonction Email (indispensable pour recevoir vos codes d'accès)

Société Adresse

Code postal Ville

SIRET CODE NAF

Date et signature

L'édito

Par Jean-Louis Jouve

Data or Human Integrity



Il ne se passe pas une semaine sans que les "Warning Letters" et autres "FDA-483" signalent des manquements répétés à ce qu'il est désormais convenu d'appeler en bon français "Data Integrity".

Ce terme désormais à la mode dans les conférences et congrès dont l'industrie réglementée est friande¹ a le mérite de rappeler que notre industrie produit deux choses : des médicaments (ou API, dispositifs médicaux...) et des documents (ou données, enregistrements...) et que les attributs qualité de ces derniers que l'on désigne principalement sous le terme d'ALCOA² sont des gages majeurs de confiance pour nos autorités réglementaires.

Si les écarts mentionnés dans les différents rapports d'inspections³ mentionnent des défaillances effectives de certains systèmes informatisés, la plupart d'entre eux font état de défaillances humaines ; que celles-ci soient volontaires ou non, plus ou moins bien réparties géographiquement importe peu.

Ces remarques nous rappellent, à juste titre, que l'humain reste une composante clé de la plupart de nos systèmes informatisés, que nos projets d'informatisation ne sont pas des projets techniques (ou si peu) mais surtout des projets d'organisation et d'accompagnement au changement pour les personnes impliquées dans ces systèmes.

En bref, que cela nous invite à remettre l'humain au cœur de nos projets, à faire preuve d'humilité vis-à-vis de nos propres défaillances et à cultiver cette vertu d'"intégrité"⁴ qui est de nature à communiquer cette confiance dont nous avons tellement besoin.

1) A ce sujet, ne manquez pas l'atelier n°1 du prochain congrès international A3P à Biarritz : "Data Integrity: comment évaluer vos processus à risques ?"

2) "Data should be Attributable, Original, Accurate, Contemporaneous, and Legible" US FDA Guidance for Industry, Computerized Systems Used In Clinical Trials, April 1999 (retired)

3) http://www.computer-systems-validation.net/images/Data_Integrity_Deviations_Rev_29Mar16_.pdf

4) Du latin *intēger* ("non entamé, intact, entier, complet", "vertueux, pur, chaste", "honnête, intègre, impartial, irréprochable, probe"); dérivé de *in-* et *tangere* ("toucher") Source : <https://fr.wiktionary.org>

Contributeurs

Ils ont participé à ce numéro

**Anne Cassart***Anne.Cassart@biion.com***Rédacteur en chef Invité de ce numéro spécial It Automation.**

Directeur Commercial et Marketing de BiiON, spécialiste dans la gestion des données temps réels en production pharma.

Après un début de carrière académique à l'Université Catholique de Louvain, Anne a rejoint une start-up axée sur le développement des outils de BMP (Business Process Model). Ensuite elle intègre l'équipe de BiiON en tant que Account et Marketing manager. Dans les métiers techniques tels que celui de BiiON, la bonne connaissance technique, l'écoute active et la compréhension du juste besoin sont des atouts majeurs qui l'a font progresser pour être aujourd'hui directeur commercial, membre du comité A3P Belgique et d'autres réseaux actifs en milieu life sciences..

Anne Cassart
*Biiion***Bruno Leturgie**
*Assystem***Benjamin Constant**
*Cenexi-Lt***Jean-François Delcour**
*BiiON***Jean-Luc Dewez**
*Cenexi-Lt***Rédacteurs de**

"Du Capteur au Serveur : pour valider, produire, piloter, libérer... Les enjeux de l'évolution de l'automatisation du procédé à son pilotage par ses données"

Rédacteurs de "Extension, Revamping et Mutualisation de Systèmes de Contrôle Informatisés"

**Olivier Corriger**
Recipharm Monts

Rédacteur de "Difficultés du management des SI sur un site pharmaceutique"

Fort d'une expérience de 26 ans dans l'industrie pharmaceutique, le management des différents projets lui ont permis d'acquies les connaissances de l'évolution des technologies. Il a instauré un standard d'automatisme pour le site de Monts et a participé à l'évolution vers l'informatique industrielle.

**Pierre Kayenbergh***Biiion***Anne Cassart****Rédacteurs de**

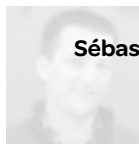
"BioCloud 4.0 : A patient-centric global IT solution of the new generation, designed for biotech organizations"

**François Ducloux**
SILAB

Rédacteur de "Du design à la production : Retour d'expérience du point de vue engineering"

Après des études supérieures spécialisées en automatismes industriels, il intègre en 1999 l'équipe SILAB au sein du service maintenance. C'est en 2007, pour accompagner le fort développement de la société, que SILAB lui confie la responsabilité du service maintenance et du service Travaux Neufs.

Rédacteurs de "Profiter de l'extension de la capacité de production pour établir de nouveaux standards en Automatisation de Procédés"

**Sébastien Franz**

Après 10 ans d'expérience comme ingénieur puis physicien et spécialiste des systèmes de contrôle-commande des expériences de physique des hautes énergies, il s'est reconverti dans l'industrie pharmaceutique et a pris le poste de responsable du service automatisme et informatique industrielle d'Octapharma.

**Philippe Hagnus***Octapharma*

Issu du monde de l'ingénierie industrielle, en qualité de chef de projet et responsable d'une équipe d'ingénieurs et de techniciens, il a intégré Octapharma en tant que responsable de projets au sein du service Travaux Neufs-Ingénierie. Il supervise, en particulier, l'opération d'extension du fractionnement du site de Lingolsheim

**Thierry Kleiser**

Après un poste de responsable au service maintenance puis d'ingénieur Travaux Neufs-Ingénierie, il intègre l'équipe de Sébastien Franz pour l'élaboration des projets en automatisme de l'extension du fractionnement du site de Lingolsheim.

**Christophe Ledru**

Après 15 ans de prestation de service dans le domaine pharmaceutique, il intègre l'équipe de Sébastien FRANZ en tant qu'ingénieur Automatisme pour le projet de revamping du système de monitoring de l'environnement du site de Lingolsheim.

Vous aussi, vous souhaitez participer aux prochains numéros ? Faites-nous parvenir vos propositions d'articles qui seront étudiées par le comité de lecture pour approbation. => Coordonnées des contacts page 2

Billet d'Humeur

Par Didier Meyer - Vice-Président A3P Association

La Vague N° 50, déjà presque à mi-parcours !



© Roy Collins

Cernés par les normes, les nouveautés technologiques et les productions par campagne, nos produits propres et stériles ont besoin de socles pour maintenir la qualité qui induit la sécurité du patient.

A3P, français, puis francophone et aux visées européennes et internationales tient bon la barre dans ce début du e-XXI^{ème} siècle.

La Vague au départ, c'est Biarritz, son surf et le Congrès A3P à l'espace Bellevue le bien nommé. Comparaison n'est pas raison, mais osons la, entre ce sport et notre cheminement.

Il ne peut avoir lieu que lorsque le vent se lève, notre industrie ne peut se développer que lorsqu'il y a croissance.

Il demande de l'entraînement, notre industrie a besoin de formation(s).

Il a besoin d'équipements performants, notre industrie aussi.

Sa pratique n'est jamais parfaitement reproductible alors qu'elle doit l'être dans notre industrie puisque les normes favorisent la perfection qui doit être atteinte pour le patient.

La Vague N°100 en 2030 sera sûrement lue sur un support virtuel, lieu d'échanges, la médication en cours sera vraisemblablement individualisée mais la valeur ajoutée par A3P aura permis, comme actuellement, de tendre vers la qualité maîtrisée.

STERIDICO

Par Dominique Weill - DoW.e.l.i Sarl

P comme Probabilité



Chers amis lecteurs, puisqu'impossible n'est pas français alors tout est possible ?

Peut-être... mais pas Probable! En effet un tel vocable nous laisse intuitivement percevoir une présomption, une apparence de certitude, une ombre de vérité qui soumises à l'expérience ont normalement plus de chance ou malchance d'être confirmées qu'infirmer.

Si la stérilité est définie comme étant l'état d'être exempt de microorganismes viables, le concept est absolu, sans tolérance pour des expressions telles que "suffisamment stérile" ou "à peu près stérile". Il ne peut y avoir d'échelle ou degré de stérilité. Toutefois démontrer cet état va nous conduire à arrondir les angles, ce qui redevient très GMP. Lorsqu'on évoque l'assurance* de stérilité, ce concept qualitatif relatif à la confiance dans la stérilité d'un produit, son évaluation se quantifie selon les termes réglementaires et les définitions normatives par des probabilités dont l'une d'entre elles caractérise même le Niveau d'Assurance de Stérilité (SAL), ce degré de confiance accordé, partagé, publié, étiqueté à la stérilité du produit. Un vrai contrat de confiance encadrant ces contrats d'assurance dits de stérilisation, de stérilité et de qualité.

**Note : il ne vous a pas échappé que l'on assure et on ne garantit pas.*

Les activités de validation des procédés de stérilisation démontrent et prouvent non seulement l'efficacité et la reproductibilité des processus déroulés mais permettent de prédire, avec des risques ni tout à fait connus ni tout à fait maîtrisés, de très faible niveau de probabilité de la présence d'un microorganisme dans le produit.

Selon les autorités réglementaires, cette probabilité varie d'un pays à l'autre. Par exemple l'Europe (mais aussi l'Australie ou la Chine) applique une pharmacopée exigeant un Niveau d'Assurance de Stérilité inférieur ou égal à 10^{-6} (inférieur : 10^{-7}) pour les produits soumis à une stérilisation terminale. Par sa norme EN 556-1 relative aux Dispositifs Médicaux, l'Europe exige le même SAL pour pouvoir revendiquer l'étiquetage "STERILE". Les USA et pays suivant l'ANSI ST 67 considèrent que dans certaines circonstances définies un SAL de 10^{-3} peut-être acceptable pour des produits ne pouvant supporter un traitement

plus long. Recevoir une thérapie efficace et salvatrice mais avec une (mal)chance sur 1000 (10 000 / 10 000 000 d'unités produites) d'y voir associé potentiellement un bio-contaminant est un risque acceptable ou non par un patient informé qui ne doit pas croire que le degré d'assurance de stérilité est identique à celui requis par un étiquetage "Stérile". C'est pourquoi il semble urgent de partager avec les autorités sur la possibilité d'un étiquetage spécifique.

Mais alors en tant que patient de quelle stérilité puis-je bénéficier? Regardons de plus près les définitions et leur sens appliqué.

À ce jour, le SAL est internationalement quantifié par une Probabilité de Survie d'un Seul Microorganisme par produit (soit l'unité commercialisée). Déjà vérifions comment est-elle déterminée ?

Depuis le début du siècle précédent, de nombreuses expériences ont permis de modéliser les lois régissant les procédés de stérilisation, qu'ils soient thermiques, chimiques ou irradiants.

Pour un traitement de stérilisation, quelque soit sa durée, demeurera toujours une probabilité finie qu'un microorganisme résiste à l'agent stérilisant. Même s'ils ne peuvent être détectés, la probabilité de survie existe.

A partir d'une biocharge déterminée où la quantité de microorganismes est connue, estimée ou surestimée, la destruction de ceux-ci suit toujours une réduction logarithmique après exposition à l'agent stérilisant pendant un temps de durée constante. La valeur D ou dose létale, exprimée en unité de temps ou dose, divisée par 10 la biocharge et pour chaque exposition à la valeur D, la biocharge se voit réduite de 90 % ou d'un log10.

Mais pourquoi en reste-t-il toujours 10% ? Sont-ils plus résistants ou plutôt mieux cachés ?

La réaction chimique binaire d'ordre 1 entre les microorganismes (en faible quantité) et l'agent stérilisant (en très large excès) suit la théorie de cinétique des gaz permettant de calculer la fréquence des collisions efficaces entre les molécules.

Si toutes les cibles se télescopaient, la réaction complète serait instantanée (de l'ordre de 10^9 mol.L⁻¹.s⁻¹). Or, il s'avère, qu'en pratique, les vitesses réelles des réactions sont infiniment plus faibles et on considère en général que seule une collision sur 10^{10} à 10^{12} déclenche effectivement une réaction.



La fréquence doit être encore plus faible dans nos procédés où la réaction est quantitativement déséquilibrée par une forte densité de molécules gazeuses stérilisantes (ex : $\approx 37.10^{21}$ molécules d'H₂O / L vapeur @121°C) mais 10^6 germes/unité. Les collisions ne sont donc pas toutes efficaces. Les autres collisions (presque toutes) s'assimilent à des chocs élastiques, celles-ci rebondissant comme deux boules de billard et repartant dans des directions différentes, sans avoir réagi. Il faudra calculer la durée d'exposition du procédé pour optimiser le résultat attendu.

Si le dénombrement et/ou la surcharge par bioindicateurs de la population de bio-contaminants dans le produit atteint 10^6 microorganismes, l'application d'un cycle de stérilisation, dont les paramètres de procédé sont réduits, permettra d'atteindre 10^1 après une exposition aux mêmes paramètres pendant une durée équivalente à 5 fois la valeur D. Cette démonstration prouve l'effet microbicide, requis en validation, car il est mesurable et vérifiable. Si maintenant nous prolongeons en durée ce procédé avec un maintien des conditions pour obtenir les paramètres de procédé, les réductions logarithmiques se succèdent et réduisent la quantité finale de microorganismes potentiellement disponibles à un nombre très faible mais jamais nul. N'importe quel nombre non nul divisé par 10 ne fera pas zéro.

C'est pourquoi en dessous de 10^0 n'ayant plus de points pratiquement visibles ou scientifiquement démontrables, on a pris l'habitude de s'autoriser à une extrapolation mathématique pour déterminer le nombre de bio-contaminants après un procédé de stérilisation.

Le sens commun l'a fait adopter comme une probabilité, pas une occurrence, de présence d'un seul microorganisme par produit puisqu'il existe comme le rappelle la Pharmacopée Européenne toujours une certaine probabilité statistique qu'un microorganisme puisse survivre à la stérilisation.

Est-ce vraiment une probabilité ?

En terme de statistique le caractère aléatoire n'est pas présent, mais il est bien raisonnable (avec des moyens accessibles vs possibles avec tous moyens) de prédire une potentielle présence de microorganisme.

Par contre l'extrapolation à l'ensemble de la population d'articles traités n'est acceptable que si l'échantillonnage des mesures contribuant aux résultats est représentatif de la dite population et donc aléatoire et randomisé selon une méthode probabiliste. Ce qui est très rarement le cas et non précisé par la Pharmacopée. De plus, cette probabilité devrait être exprimée avec un risque défini et accepté (par exemple 5%) et une marge d'erreur proportionnelle à l'intervalle de confiance par exemple. Si celle-ci est de 7% (fréquent), le SAL affirmé avec un risque de 5%, sera de $10^{-6} \pm 7\%$ et $1,07.10^{-6}$ est supérieur à 10^{-6} donc non conforme au sens strict de la Pharmacopée !!! D'où l'intérêt de rechercher un objectif de 10^{-7} voire 10^{-9} .

La Probabilité de **Survie** d'un **Seul Microorganisme (PSSM)** dans un article traduit bien uniquement la possibilité probable mais non démontrable de présence d'un seul microorganisme viable sur ou dans le produit. L'extrapolation, conforme aux lois statistiques, de 1 produit contaminé sur 1 million de produits traités dépend de l'uniformité du traitement.

NB : Les SAL ayant des valeurs quantitatives, la terminologie des comparaisons entre elles s'appuie sur des expressions telles que par exemple : 10^{-3} « plus grand que/greater than » 10^{-6} ou 10^{-7} "inférieur à/less than" 10^{-6} . Meilleur que ou plus haut que ou plus bas que traduisent des variations de qualité ou de hauteur tout à fait impropres.

Malgré une assurance de stérilisation la plus parfaitement maîtrisée et validée, on ne peut offrir l'assurance de stérilité la meilleure possible, c'est-à-dire avec un SAL le plus inférieur possible, qu'en prenant en considération des facteurs tels que :

- des variations non détectables des biocharges de matières premières,
- la gestion de l'information relative aux écarts dans les procédés de nettoyage et désinfection préalables,
- des variations ou déviations de l'instrumentation,
- l'environnement dans lequel le produit est élaboré, assemblé, emballé,

- l'attente de disponibilité en maintenance des équipements,
- les imperfections de connaissance dans les procédures, l'impossibilité de valider le savoir-être, l'hygiène
- les conditions de stockage....

Quand on évoque le degré de confiance donné aux patients et aux opérateurs médicaux quant à la stérilité du produit avec l'intégration des risques non exhaustifs ci-dessus listés, il semble inadapté d'exprimer le Niveau d'Assurance de Stérilité par le simple résultat d'une fin de cycle d'un traitement stérilisant.

D'ailleurs intuitivement ou pas, de nombreux industriels qui obtiennent des PSSM de fin de cycle de 10^{-9} par exemple déclarent aux autorités des SAL de 10^{-6} . On perçoit bien un concept plus large que celui exprimé et retenu encore à ce jour par la Pharmacopée. La PSSM est comme un paramètre de Contrôle Qualité tandis que l'Assurance de Stérilité est partie intégrante de l'Assurance Qualité.

Quant à la **PNSU**, cette **Probabilité d'une Unité Non Stérile** parmi une population d'articles généralement fabriqués par procédé aseptique, correspond à une probabilité qu'un ou plusieurs microorganismes soient présents dans le produit. Les termes SAL et PNSU ou PSSM et PNSU sont souvent mal utilisés et certainement pas synonymes.

Dans ce procédé de remplissage aseptique, aucune cinétique connue d'inactivation n'intervient permettant une prédiction prévisible de résultat. Lors de la simulation du procédé avec un milieu stimulant la croissance microbienne, le nombre d'unités contaminées prélevées par échantillonnage aléatoire, est utilisé pour démontrer dans une configuration considérée comme la plus défavorable, l'efficacité du processus.

Ces résultats nous fournissent des indications sur ce qui pourrait être attendu ou observé au cours des opérations de routine (en mode dégradé!). Cette occurrence de présence de bio-contaminants représente plutôt un taux de bio-contaminants potentiels à l'issue du process. Si une unité est contaminée sur 1000 ou 1 000 000 d'unités, ce taux peut être exprimé comme 10^{-3} ou respectivement 10^{-6} . La similitude avec les valeurs de SAL ou PSSM encourage à la confusion alors que la qualité même de ces taux les rend bien différents d'une probabilité PSSM extrapolée ou d'un SAL prédictibles.

Alors si la certitude n'est pas de mise au royaume des probabilités, le doute, lui, c'est la suspension de l'intelligence entre deux extrêmes qui offrent tous deux des raisons de probabilité... Les frères Goncourt -1869

Et attention si Trotsky détenait une part de vérité : *"la persévérance rend l'impossible possible, le possible probable et le probable réalisé"* Aïe !

Amis lecteurs, cette rubrique n'a d'autre ambition que de vous servir. Si vous souhaitez réagir, enrichir, participer : contribuez au SteriDico !

DoW.e.l.i Sarl
d.weill@doweli.fr



Actualités A3P

Par Roland GUINET - RGmp Compliance

Étude sur le programme d'incubation des milieux de culture.

Résultats & discussion

Comme indiqué dans La Vague n°48* les résultats de cette étude multicentrique ont été présentés lors des Rencontres A3P de Microbiologie à Tours, le 16 mars dernier et font l'objet de ce deuxième article.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

1 - Etude surveillance environnementale

Méthodes et milieux : Boîtes de sédimentation TSA 90 mm bioMérieux et gélose contact TSA 55 mm avec 4 neutralisants (lécithine, tween 80, thiosulfate de sodium et L-histidine) bioMérieux.

Les séquences de température-temps étudiées :

- température a : 22,5°C (20 à 25°C) 5 jours
- température b : 32,5°C (30 à 35°C) 5 jours
- températures c : 22,5°C 3 jours puis 32,5°C 2 jours pour un total de 5 jours
- températures d : 32,5°C 2 jours puis 22,5°C 3 jours pour un total de 5 jours

Des lectures intermédiaires ont été faites après 2 ou 3 jours d'incubation pour voir le gain éventuel de prolonger les incubations y compris pour les incubations à une seule température.

Prélèvements :

- Nombre de prélèvements et stratégies: 10 séries de 3 prélèvements, chacun à incuber à 4 températures, soit pour chaque série 12 boîtes de sédimentation ou 12 géloses contact.
- Boîtes de sédimentation exposées exactement 4 heures dans des locaux de

classe C, D ou non classés (NC) et zones supports comme les sas, en activité, idéalement en milieu d'équipe.

- Boîtes contact appliquées avec applicateur bioMérieux (application 10 secondes avec une force de 500 g) dans des locaux de classe C, D ou NC et zones supports sur les cloisons, les surfaces ou au sol.

Des recommandations ont été indiquées pour minimiser les possibilités de contamination dues à la réalisation des prélèvements et pour éviter d'éventuels biais dus à la position des boîtes, suivant les recommandations de Symonds et coll. ⁽¹⁶⁾.

Identification : différencier moisissures, levures, bactéries (bacilles ou cocci, Gram + ou Gram -) et *Bacillus*.

Aspect réglementaire : cette étude a été réalisée en plus des contrôles environnementaux réglementaires et les résultats de l'étude peuvent ne pas avoir fait l'objet d'investigation ni de mesures correctives en cas de non-conformité.

2 - Etude APS/MFT

Méthodes et milieux :

Tubes de milieux liquides 4 X 30 TSB et 4 X 30 Thioglycolate (THIO).

Locaux de classes C, D ou NC et zones supports connus pour avoir à la fois des bactéries d'origine humaine et levures/moisissures.

Ouverture exactement 4 heures d'un ensemble de 8 tubes par position, 4 TSB et 4 Thio pour 4 températures d'incubation au même endroit, avec les mêmes

recommandations que pour les géloses.

Températures d'incubation :

- a = 14 jours minimum à 22,5°C (20 – 25°C)
- b = 14 jours minimum à 32,5°C (30 – 35°C)
- c = 7 jours minimum à 22,5°C puis première lecture suivie de 7 jours minimum à 32,5°C.
- d = 7 jours minimum à 32,5°C puis première lecture suivie de 7 jours minimum à 22,5°C.

Une première lecture a été effectuée après 7 jours d'incubation, y compris pour les incubations à une seule température.

Identification : différencier moisissures, levures, bactéries (bacilles ou cocci, Gram + ou Gram -), *Bacillus* et Anaérobie strict en remplissant la feuille d'enregistrement MFT.

3 - Les participants

ASPEN, 1 rue de l'Abbaye 76960 Notre-Dame-de-Bondeville : Julien Triquet & Medhy Ratajczak.

INDICIA, Zone d'activité de la Parlière 69210 Saint-Geni-l'Argentière : Michel Thibaudon.

LEO-PHARMA, 39 route de Chartres 28109 Dreux : Nicole Berthoumieu.

NOVO NORDISK PRODUCTION SAS, 45 avenue d'Orléans 28000 Chartres : Philippe Dutot.

Fourniture des milieux, des applicateurs et des dispositifs de transport

bioMérieux : Philippe Béchaud & Christophe Arliaud

Analyses statistiques

bioMérieux : Edith Miclet, Florine Giordano & Marjorie Larcon.

A3P, RGmp Compliance : Roland GUINET

Site	BG-				BG+				CG-				CG+				Levures				Moisissures				Bacillus							
	a'	b	c	d	a	b	c	d	a	b	c	d	a	b	c	d	a	b	c	d	a	b	c	d	a	b	c	d				
1	STotal ¹				1	0	1	0	8	46	31	23	0	15	8	1	335	336	312	351	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
	Total				2				108				24				1334				1				0				0			
2	STotal				2	4	9	15	83	118	83	122	1	1	1	0	81	93	158	145	0	0	0	0	5	0	2	1	0	0	0	1
	Total				30				406				3				477				0				8				1			
3	STotal				30	23	25	22	12	28	26	25	0	0	0	0	142	164	232	184	0	0	0	0	2	0	6	0	0	1	0	0
	Total				100				91				0				722				0				8				1			
4	STotal				0	0	1	2	31	70	48	52	0	0	0	0	328	489	407	394	0	1	1	0	0	0	1	0	5	7	7	11
	Total				3				201				0				1618				2				1				30			
	STotal				33	27	36	39	134	262	188	222	1	16	9	1	886	1082	1109	1074	0	1	1	1	7	0	9	1	5	8	7	12
	Total ¹				135				806				27				4151				3				17				32			

Tableau 1: Résultats détaillés des nombres d'UFC pour les boîtes de sédimentations par site et par catégorie de microorganismes.

1: a, b, c et d = programmes d'incubation indiqués dans matériels et méthodes

2: Somme = nombre total d'UFC pour les 120 boîtes de sédimentation de chaque site

3: S = total général du nombre d'UFC pour les 480 boîtes de sédimentation des 4 sites

Tableau 2: Résultats détaillés des nombres d'UFC pour les géloses contact (GC) par site et par catégorie de microorganismes.

Légendes identiques au tableau 1

Site	BG-				BG+				CG-				CG+				Levures				Moisissures				Bacillus				
	a'	b	c	d	a	b	c	d	a	b	c	d	a	b	c	d	a	b	c	d	a	b	c	d	a	b	c	d	
1	STotal²	0	0	0	2	4	27	6	8	0	6	0	0	96	90	136	106	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Total	2				45				6				428				1				0				0			
2	STotal	0	1	0	0	0	1	2	0	0	0	0	0	318	270	385	271	0	0	0	0	2	0	0	1	0	0	0	0
	Total	1				3				0				1244				0				3				0			
3	STotal	9	10	9	11	22	25	26	19	0	0	0	0	75	86	59	53	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0
	Total	39				92				0				273				0				2				1			
4	STotal	1	1	1	0	7	34	10	18	0	0	1	0	70	126	69	91	0	0	1	1	1	0	2	1	2	4	0	1
	Total	3				69				1				356				2				4				7			
	STotal	10	12	10	13	33	87	44	45	0	6	1	0	559	572	649	521	0	0	2	1	4	0	3	2	2	4	1	1
	Total³	45				209				7				2301				3				9				8			

RESULTATS

1 - Etude surveillance environnementale

Les résultats détaillés des nombre d'UFC pour chaque programme d'incubation et pour chaque site sont indiqués par catégorie de microorganismes pour les boîtes de sédimentation (BS) et pour les géloses contact (GC) aux tableaux 1 et 2, respectivement.

Le pourcentage de boîtes ayant une croissance est au total de 97,7% pour les BS avec 2 sites à 100% alors qu'il n'est que de 65,4% pour les GC. Les cocci Gram+ (C+) sont largement majoritaires avec plus de 80% en BS et de 87% en GC suivis des bacilles Gram+ (B+) non *Bacillus* avec plus de 15,5% en BS et de 8% en GC. Au total les bactéries d'origine humaine (total C+ et B+) représentent plus de 95% en BS et de 97% en GC. A part les bacilles Gram- (B-) retrouvés surtout sur un seul site (139 UFC sur un total de 180 pour les 4 sites) les autres catégories de micro-organismes sont très peu présentes, avec environ moins de 0,5% chacune, ou totalement absentes.

Tous les sites ont trouvés une grande majorité de bactéries d'origine humaine mais des différences importantes existent entre les sites dans les totaux d'UFC. Pour les cocci Gram+ les résultats allaient de 477 à 1618 en BS et de 273 à 1244 en GC et pour les bacilles Gram+ de 91 à 406 en BS et de 3 à 92 en GC. Les sites ayant détectés le plus grand nombre d'UFC n'étaient pas les mêmes selon le milieu BS ou GC ni selon les bactéries cocci Gram+ ou bacilles Gram+.

Analyse statistique boîtes de sédimentation

Le tableau 3 indique une différence très significative entre les 2 conditions d'incubation avec une détection totale de germes plus importante lorsque l'incubation a été réalisée à 32,5°C pendant 2 jours par rapport à 22,5°C pendant 3 jours (lecture L1) et cela est du aux bacilles Gram+ et cocci Gram+.

Au total tous sites confondus après 5 jours d'incubation (lecture L2) le test de Kruskal-Wallis n'a pas mis en évidence de différence significative entre les 4 programmes d'incubation mais des différences ont été observées selon les microorganismes et les sites.

La comparaison des lectures L1 et L2 suspecte une augmentation en L2 non significative statistiquement seulement pour les cocci Gram+ et cela est du à 2 sites sur 4 et pour les conditions à 22,5°C seul ou suivi de 32,5°C.

Site	Effectif par condition	Réponses étudiées (Nombre de CFU)							
		BG-	BG+	CG-	CG+	Levures	Moisissures	Bacillus	Total
Aspen	48				**				***
Indicia	60	*	****		****				****
LéoPharma	60		*						
Novo Nordisk	60		***					*	*
Tous sites confondus	228		****		****				****
Min – Max obtenus (Nb CFU) pour chacune des 2 conditions sur l'ensemble des 4 sites : Min – Max Cond. 1 / Min – Max Cond. 2		0–5 / 0–4	0–7 / 0–15	0–3 / 0–3	0–34 / 0–40	0–1 / 0–1	0–1 / 0–0	0–1 / 0–2	0–34 / 0–47

Tableau 3: Milieu Sédimentation – Lecture L1 – Synthèse des résultats des 40 comparaisons entre les conditions d'incubation 22,5°C 3 jours et 32,5°C 2 jours.

Interprétation	
Aucun germe n'a été détecté pour les 2 conditions d'incubation étudiées : il n'existe donc pas de différence entre les distributions des données des 2 groupes (descriptif, non statistique).	
Entre donné les distributions des données des 2 conditions d'incubation étudiées, effectuer un test statistique a été jugé non pertinent. D'un point de vue descriptif et non statistique, il a été conclu qu'il n'existe pas de différence entre les distributions des données des 2 groupes : la répartition des données est globalement similaire (parfois identique) entre les 2 conditions.	
Le test de Wilcoxon, Mann-Whitney ne met pas en évidence, au risque α de 5%, de différence significative entre les distributions des données des 2 conditions d'incubation étudiées.	
Le test de Wilcoxon, Mann-Whitney met en évidence, au risque α de 5%, une différence significative entre les distributions des données des 2 conditions d'incubation étudiées : la centralité de la distribution de la condition « 22,5°C pendant 3 jours » est significativement inférieure à la centralité de la distribution de la condition « 32,5°C pendant 2 jours ».	
Interprétation	
*	0,01 < P-Value < 0,05
**	0,001 < P-Value < 0,01
***	0,0001 < P-Value < 0,001

Légende

Analyse statistique géloses contact

Lors de la première lecture L1 (après 3 jours à 22,5°C ou après 2 jours à 32,5°C) une différence significative entre les 2 températures d'incubation n'est mise en évidence que pour les bacilles Gram+ mais pour un seul site et pour les cocci Gram+ tous sites confondus.

En fin d'incubation lecture L2, le test de Kruskal-Wallis ne met pas en évidence, au risque α de 5%, de différence significative entre les distributions des données des 4 conditions d'incubation étudiées.

La comparaison des lectures L1 et L2 suspecte une augmentation en L2 non significative statistiquement seulement pour les cocci Gram+ et cela est dû à 2 sites sur 4.

2 - Etude APS/MFT

La croissance globale a été très faible avec moins de 1 tube sur 5 (BTS 19%, THIO 17%) malgré une exposition de 4 heures en classe C, D et CNC en opération. La différence entre la lecture après 7 jours d'incubation et la dernière après 14 jours a été très faible car inférieure à 2%. Les cocci Gram+ étaient très majoritaires avec plus de 70% en THIO et plus de 84% en BTS. Aucun tube ne présentait de levure, moisissure, anaérobie strict ou cocci Gram- et un seul avec *Bacillus*. Un seul site représentait plus de 75% des bacilles Gram+. Les bactéries d'origine humaine représentent

95,9% et leur croissance a été supérieure à 32,5°C seule ou en température initiale en BTS comme en THIO (tableau 4).

3 - Moisissures et *Bacillus*

Les faibles nombres d'UFC détectés rendent difficiles l'analyse statistique mais les tableaux 1 et 2 montrent clairement que sur les 26 moisissures (17 GS + 9 GC) 23 ont été détectées à 22,5°C seul ou au début. Pour les 40 *Bacillus* détectés (32 BS + 8 GC) aucune différence significative n'a été observée entre les 4 programmes d'incubation a, b, c ou d avec au total BS + GC 7, 12, 8 et 13 respectivement.

DISCUSSION

Les programmes d'incubation utilisés pour détecter des micro-organismes lors de la surveillance environnementale des ZACs^{6,10, 15, 17, 18, 19} et lors de la simulation des procédés aseptiques^{3, 11, 13} font l'objet de nombreuses discussions. Cette étude multicentrique a été réalisée pour essayer de proposer une stratégie permettant de choisir le meilleur programme dans l'environnement ou pour le procédé concerné et minimiser le biais éventuel des études réalisées sur un seul site de production. Les 2 études récentes^{4, 16} réalisées sur des prélèvements en zones de production n'aboutissent pas aux mêmes conclusions pour les programmes d'incubation à 2 températures trouvées identiques à ceux à une seule température pour Gordon et coll.⁴ mais trouvés inférieurs par Symonds et coll.¹⁶. Notre étude ne permet pas de mettre en évidence de différence statistique significative entre les 4 programmes d'incubation dans le nombre total d'UFC retrouvé en accord avec Gordon et coll.⁴.

Comme lors de ces 2 précédentes études pour les bactéries d'origine humaine (bacilles Gram + et cocci Gram+), les programmes d'incubation à 32,5°C permettent une meilleure croissance observée lors de la première lecture après 2 ou 3 jours

d'incubation en milieux solides (BS et GC) mais aussi en milieux liquides après 7 ou 14 jours d'incubation. Ceci confirme qu'en milieu liquide, comme en milieu solide, les bactéries commensales d'origine humaine doivent être recherchées plutôt à 32,5°C, comme supposé par Symonds et coll.¹⁶. Ces bactéries d'origine humaine étaient très largement majoritaires et cela pour les 4 sites en accord avec les études précédentes, ce qui est dû à l'activité des opérateurs. En conséquence, mis à part un site avec des BG- dans une zone de lavage, les autres catégories de micro-organismes sont absentes comme les CG-, les levures et anaérobies strictes ou très minoritaires comme les moisissures et *Bacillus*.

Notre étude confirme également que lors de primo-isolements de l'environnement les moisissures ne sont pratiquement jamais retrouvées après incubation à 32,5°C mais seulement après incubation à 22,5°C seul ou au début. Comme indiqué par Horn et coll.¹⁰ et Gordon et coll.⁴, un premier séjour même bref à 32,5°C inhibe la croissance de la majorité des souches de moisissures en primo-isolement.

Pour les *Bacillus* notre étude montre seulement une tendance d'une plus importante croissance à 32,5°C seul ou au début alors que pour Symonds et coll.¹⁶ 20-25°C était supérieur mais seulement dans la première partie de leur étude.

Enfin, il faut noter que le pourcentage de boîtes ou de tubes montrant une croissance est lié au diamètre d'ouverture ou de contact puisque les BS de 90 mm montraient pratiquement 100% de croissance, les GC de 55 mm un peu moins de 66% et les tubes de 11 mm bien moins de 20%. Comme attendu, les opérations les plus à risque de contamination microbiologique sont celles qui comportent de larges phases ouvertes et qui devraient donc être réalisées en système barrière ou en système clos.

→

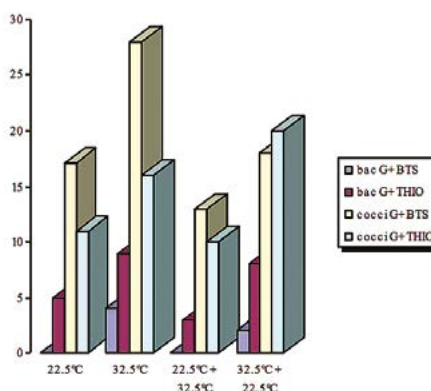


Tableau 4: croissance des bacilles Gram+ et cocci Gram+ en fonction de l'incubation

Recommandation pour le choix du programme d'incubation

La surveillance environnementale des ZACs et la simulation des procédés aseptiques recherchent les possibilités de contamination microbiologique par les mêmes microorganismes et il paraît donc raisonnable d'utiliser le même programme d'incubation pour les milieux de culture qui servent à les détecter. Comme pour les 4 sites étudiés, les ZACs ayant une forte activité humaine doivent présenter une flore commensale humaine qu'il faut rechercher sur TSA ou TSB à 30 - 35°C. Lors de la qualification initiale de ces ZACs et périodiquement ou après un changement ou un événement à risque, il faut confirmer l'absence ou la présence très minoritaire des autres micro-organismes comme les moisissures ou les *Bacillus* en faisant un second prélèvement incubé à 20-25°C. En accord avec Symonds et coll.¹⁶ il n'est donc pas souhaitable dans ces ZACs d'utiliser des programmes d'incubation à 2 températures avec une seule boîte TSA pour la surveillance environnementale et pour les unités remplies en TSB en contradiction avec la recommandation PICS¹¹.

Références

1. EMA and PIC/S, Concept paper on the revision of annex 1 of the guidelines on good manufacturing practice – manufacture of sterile medicinal products, February 2, 2015.
2. Eudralex Volume 4, EU GMP Annex 1. Manufacture of sterile medicinal products; Novembre 2008.
3. FDA, Guide on Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing – Current Good Manufacturing Practice. Guidance for Industry, September 2004.
4. Gordon O., Berchtold M., Staerk A., Roesti D., Comparison of Different Incubation Conditions for Microbiological Environmental Monitoring, PDA J. Pharm. Sci. and Tech., 68, 394-406, 2014.
5. Guinet R., Interprétations de l'Annexe 1 des GMP Européennes : excès et insuffisances La Vague n° 34, 25-28, juin 2012.
6. Guinet R., Les contrôles environnementaux suite aux rencontres de Microbiologie, La Vague n° 35, 17-19, septembre 2012.
7. Guinet R., Résultats du vote sur les propositions du GIC A3P de modifications envisageables de l'Annexe 1, La Vague n° 44, 7-8, janvier 2015.
8. Guinet R., Propositions du GIC A3P Annexe 1 pour la révision de l'Annexe 1, La Vague n° 46, 33-35, juin 2015.
9. Guinet R., Propositions de modifications spécifiques de l'Annexe 1, La Vague n° 47, 27-32, septembre 2015.
10. Horn J., Backes M., Schupp E.-C., P. Wenz P., Optimal Growth Conditions for Isolating Environmental Fungi from Air, 105th ASM meeting, Atlanta, June 5-9, 2005.
11. PIC/S, PI 007-05, Recommendation on the validation of aseptic processes, July 2009.
12. PIC/S, PI 032-2, GMP Annex 1 revision 2008, Interpretation of most important changes, January 2010.
13. PDA TR22, Process simulations for aseptically filled products, 2011.
14. Pharmacopée Européenne, Stérilité 2.6.1.
15. PHSS, Bio-contamination, Technical Monograph 20, September 2014.
16. Symonds I., Martin D. and Davies M. Facility-based case study: A comparison of the recovery of naturally occurring species of bacteria and fungi on semi-solid media when incubated under standard and dual temperature conditions and its impact on environmental monitoring approach. Eur. J. Par. Pharm. Sci., 2016; 21(1): 7-15.
17. USP 34 chapter <1116>, Microbiological evaluation of clean rooms and other controlled environments.
18. USP 35 chapter <1116>, Microbiological control and monitoring of aseptic processing environments.
19. WHO, Environmental monitoring of clean rooms in vaccine manufacturing facilities, November 2012.



Pour une maîtrise optimale de vos productions pharmaceutiques !

Microbiologie rapide et alternative - Essai de stérilité - Endotoxines - Microbiologie et physico-chimie des eaux - Identification microbienne - Activité des désinfectants - Validation des méthodes de nettoyage - Comptage particulaire - Monitoring environnemental - Contrôle des équipements - Audit - Conseil et formation

Membres de
TERANGA
GROUPE



acmpharma.com | ups-consultants.com



Actualités A3P

E-NORMES.



Dans le cadre de son développement et notamment sa représentativité auprès d'Associations ou d'Instances internationales, l'Association A3P a accepté la proposition de Dominique Weill, expert reconnu, de mettre au service des adhérents de l'Association A3P, son expérience acquise dans le monde de la normalisation.

Représentant français, ses participations et contributions aux travaux nationaux, européens et internationaux via la commission ad hoc à l'Afnor : Santé, Stérilisation, Désinfection, Stérilisateurs, ont permis de défendre des positions chères à notre conception de la sécurité sanitaire.

La mission est la suivante :

- **Représenter** es-qualité l'Association A3P,
- **Poursuivre ses contributions aux travaux nationaux (Afnor), européens (CEN*) et internationaux (ISO*) de normalisation**, notamment pour la Terminologie, les Stérilisateurs thermiques et chimiques, les Validations de procédés de stérilisation, les Guides des bonnes pratiques de stérilisation, l'Assurance de stérilité, les Exigences générales pour tout stérilisateur et procédés de stérilisation,Et ceci reste susceptible d'adaptation en fonction des intérêts et des besoins.
- **Mettre au profit des adhérents A3P le travail d'introduction dans les différentes sphères d'influence** pour faire connaître, reconnaître et faire entendre ou respecter leurs positions afin de garantir, renforcer et contrôler le niveau de sécurité sanitaire, en la matière, souhaité pour les produits propres et stériles.
- **Restituer les connaissances acquises et travaux par l'animation d'une rubrique E – NORMES** au sein de La Vague et dont les modalités seront à concevoir selon les souhaits exprimés, pour décrypter et inciter à l'usage correct mais pragmatique des normes en vigueur.
- **Informers des grandes lignes directrices d'évolution dans les normes de la profession** soit par voie de presse électronique ou papier, soit par action de promotion telle que formation ou autre.

Industriels et fournisseurs partageront leur approche et expérience respective.

NB : En aucun cas l'Association A3P ou M. Weill, représentant es-qualité A3P Association, ne pourra fournir directement ou indirectement des documents intermédiaires de travail et des copies de documents publiés dont la commercialisation est strictement réservée aux seuls organismes habilités.

* CEN Comité Européen de Normalisation ; ISO Organisation Internationale de Normalisation, TC Comité technique, WG Groupe de travail

Actualités A3P

Par Dominique Sierakowski - Octapharma

GIC LYO, le programme est lancé !



Le groupe de travail GIC LYO "MAPPING THERMIQUE dans le procédé de LYOPHILISATION" est désormais au complet avec plus d'une dizaine de participants (7 laboratoires pharmaceutiques, des prestataires et fournisseurs de composants sont représentés)

L'appel lancé par A3P a vite montré l'intérêt des industriels pour le sujet. L'importance de cette activité pour démontrer la maîtrise du procédé de lyophilisation en l'absence de recommandations (ou "guidelines") et avec les impacts ressources et coûts que l'on connaît en sont probablement la principale origine.

En effet, la maîtrise du procédé de lyophilisation passe par la maîtrise des transferts de chaleur lors des différentes phases congélation, sublimation puis dessiccation.

Les transferts de chaleur sont donc particulièrement importants :

- en terme quantitatifs, liés aux changements de température et surtout aux changements d'états (liquide => solide => gaz)
- en terme qualitatif pour garantir une homogénéité de température au niveau du produit.

Le "mapping thermique" ou cartographie de températures à l'intérieur du lyophilisateur, va permettre de vérifier la capacité du lyophilisateur à répondre aux besoins du procédé et de façon homogène sur l'ensemble des surfaces étagères.

La cartographie de températures produit va permettre de vérifier les transferts de chaleurs au niveau produit et permettre de démontrer la maîtrise et la reproductibilité du procédé.

Ces activités de validation sont donc essentielles ; mais la pertinence des informations va dépendre de la méthodologie utilisée et des critères d'acceptation définis.

Les participants au GIC vont échanger ("benchmarker") sur les matériels de mesure utilisés, les méthodologies, l'analyse et l'interprétation des données, les critères d'acceptation en résumé sur l'ensemble des pratiques pour réaliser une cartographie des températures dans un procédé de lyophilisation.

En finale, un consensus devrait émerger sur la définition de "Bonnes Pratique" concernant cette activité exigeante et déterminante pour la maîtrise de la qualité des produits lyophilisés.



Donc l'équipe est au complet, mais si vous souhaitez poser vos questions n'hésitez pas, l'équipe A3P se chargera de les transmettre au GIC.

Actualités A3P

Endotoxins Day.



La recherche des Endotoxines constitue un test critique pour les laboratoires pharmaceutiques fabricants de produits parentéraux, tout au long du process de fabrication ainsi que pour la libération des lots.

Le test LAL est ainsi à ce jour, une méthode harmonisée US, Europe, Japon.

Face à la diversité des produits concernés, qui vont de l'actif chimique traditionnel à la complexe formulation de produits issus des biotechnologies, de produits lipidiques, un large panel de tests, Endotoxines et Pyrogènes, ont été développés au cours de ces dernières années, pour répondre aux différents besoins des industriels.

Ces tests doivent être efficaces et fiables quelque soit la formulation du produit.

Les Autorités réglementaires, les fournisseurs de kits de réactifs et les laboratoires pharmaceutiques sont confrontés aujourd'hui à un véritable challenge scientifique.

Industriels et fournisseurs se donnent rendez-vous le 20 septembre, à Lyon afin de partager leur approche et expérience respective.

Informations & inscription sur www.a3p.org



Espace Tête D'Or // Lyon - Villeurbanne
20 / 09 / 2016



CONFERENCES & EXPOSITION

Historique, présent et évolution future de l'essai de recherche des endotoxines bactériennes et des substances pyrogènes dans les produits pharmaceutiques ?

Sylvie GUYOMARD DEVANLAY - MICROBIOPHARMA

Pyrogènes et endotoxines : Point sur les principales réglementations en vigueur

Bénédicte MOUTERDE - SANOFI PASTEUR

Investigation approfondie à l'occasion d'un OOS Endotoxines

Valérie LE JUEZ - IPSEN

Validation of bacterial endotoxin test for injectable batch produced cytotoxic drugs 

Philippe-Henri SECRETAN - CHI POISSY ST GERMAIN EN LAYE

Life Cycle Management of the KQCL assay: focus on critical steps to reduce invalidity rate 

Léo VOLL - LONZA & Marine MARIUS - SANOFI PASTEUR

Practical Approaches to Depyrogenation Studies 

Tim SANDLE - BIO-PRODUCTS Ltd

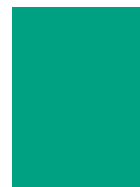
Development, Validation and Applications of the Monocyte Activation Test for Pyrogens Based on Human Whole Blood 

Dr Albrecht WENDEL - UNIVERSITY OF KONSTANZ

Audits externes, état des nouvelles dispositions: les responsabilités des donneurs d'ordres et prestataires

Laurent MOREAU - Intertek

Informations & inscription sur www.a3p.org



Du Capteur au Serveur

pour valider, produire, piloter, libérer...

Les enjeux de l'évolution de l'automatisation du procédé à son pilotage par ses données.

Par Anne CASSART - BiiON & Bruno LETURGIE - Assystem

anne.cassart@biiion.com



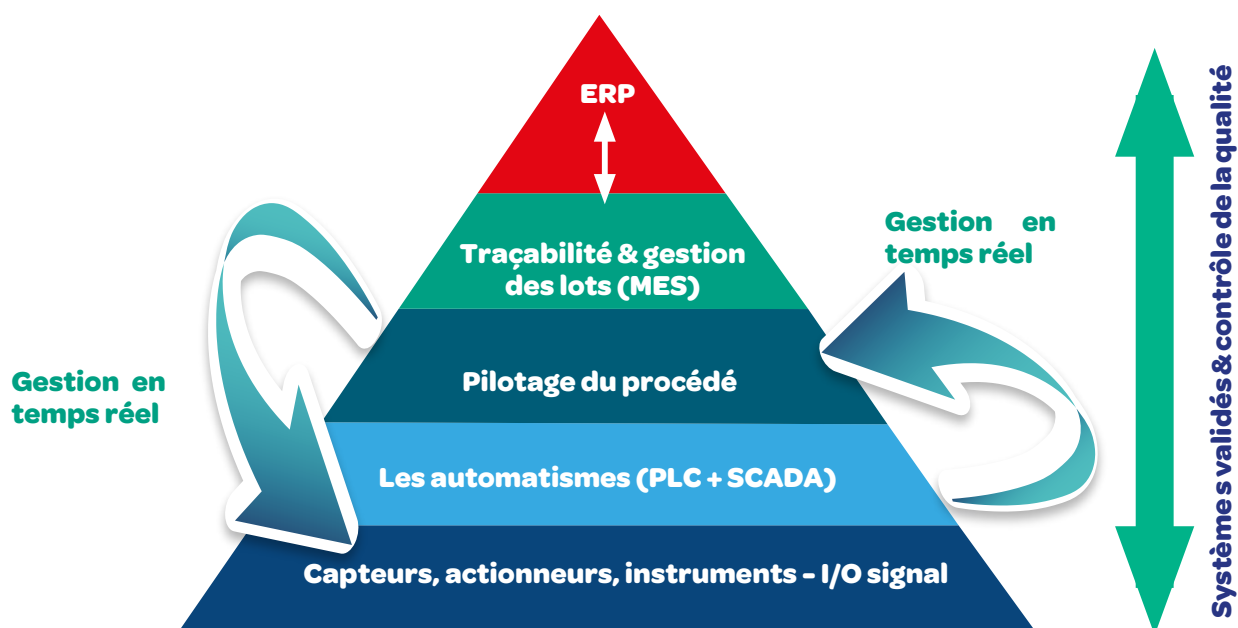
L'objet de cet article est de mettre en avant la mobilisation de plus en plus importante et élaborée des ressources informatiques pour la production pharmaceutique.

Historiquement, la production pharmaceutique est passée d'une production artisanale (issue du travail en laboratoire) caractérisée par un process essentiellement manuel vers une production automatisée basée sur la mesure et le contrôle/commande automatisé des équipements et organes de pilotage.

Aujourd'hui, les systèmes automatisés/informatisés permettent de réaliser le pilotage du processus, de collecter les informations sur son déroulement et d'en réaliser le contrôle qualité, tout cela en temps réel.

Le développement industriel en pharma évolue vers une meilleure maîtrise des interactions entre les produits et les procédés de fabrication. "La démonstration d'une meilleure compréhension des sciences pharmaceutiques et de production peut créer la base d'une approche flexible de la réglementation. Ce degré de flexibilité est lié au niveau de connaissance scientifique fourni", explique l'ICH Q8, guideline tripartite rédigé en 2005 par l'ICH.

Il s'agit de l'approche **Quality By Design** qui vise, dans le développement d'un médicament, à mieux explorer les caractéristiques des molécules, à mieux maîtriser le procédé de fabrication en l'explorant aux limites et en identifiant les paramètres critiques. La finalité est d'assurer que la qualité ne soit plus assurée par l'atteinte d'une valeur cible, mais par un ensemble de valeurs (Design Space), espace de conception dans lequel les paramètres de production peuvent varier sans altérer **la qualité du produit final**.



Les requis de production sont donc croissants : du développement à la production en continu, à l'intégration d'instruments de mesures analytiques en ligne (PAT - Process Analytical Technology) :

- Pilotage du procédé : ergonomie des interfaces opérateur, fiabilité, précision et finesse des régulations, intégration des différentes parties du process pour un fonctionnement fluide et maîtrisé, la gestion des alarmes,
- Génération de données : pertinence, précision et représentativité des données du processus pour le développement et l'utilisation ultérieure en production
- Intégration sur la ligne de production d'instruments de contrôle qualité : représentativité de la mesure, précision de l'instrument et éventuellement rétrocontrôle sur la régulation du process.

A ces requis de production, il convient d'ajouter **les requis réglementaires** concernant :

- La gestion des certificats d'accès,
- La gestion des recettes,
- La protection des données,
- L'édition et la sauvegarde des données de production ou rapports de production,
- L'audit trail,
- Les signatures électroniques.

Et **les requis utilisateurs** pour la communication et l'échange d'information avec :

- Les autres systèmes de gestion de production,
- La gestion électronique des données (rapports de lot, log books),
- La gestion centralisée des accès utilisateurs,
- L'affichage des courbes de tendances et l'exploitation statistique des données,
- La maintenance logicielle et du système global.

Pour satisfaire ces différents requis, le système informatisé devra intégrer :

- Des applications spécifiques : supervision et interfaces homme/machine, programmes automatés, techniques de régulation spécifiques, traitement d'analyses issues des instruments de mesure, ...
- Le traitement et l'organisation des différentes bases de données,
- La maintenance et outils de diagnostics du système de production,
- Des capacités de communication et les différents protocoles pour la communication entre les couches informatiques (PC, serveurs) et les composants industriels propres aux activités de terrain : automates, réseau industriel client, équipements autonomes, composants d'entrées/sorties ou d'organes de contrôle moteurs...,
- De la puissance de calcul pour le fonctionnement fluide des applications, le traitement statistique des données du passé et la gestion des échanges entre les différents modules et composants du système,
- De la capacité de stockage pour la sauvegarde des données, l'organisation des échanges d'information de synthèse avec des systèmes tiers.

Les systèmes deviennent plus élaborés, les composants hardware sont plus nombreux et de plus en plus, de mieux en mieux, communicants. Les différentes applications doivent coexister et fonctionner ensemble au travers d'échanges d'informations orchestrées suivant un ordre de marche cohérent, cadencé et fiable.

Les enjeux de la validation sont donc de tenir compte de tous les éléments :

- Les systèmes de contrôle-commande – ensemble supervision/automate : robustesse du fonctionnement, pilotage du procédé, acquisition des données de production, la traçabilité des matières engagées (production en continu)
- PAT : représentativité de la production, analyse des mesures et calcul des paramètres critiques représentatifs de la qualité du process, rétro-contrôle sur la régulation du process (éventuel)
- Les bases de données locales : pertinence des informations, précision, fréquence d'acquisition
- La protection du système : gestion d'accès, intégrité des données de configuration et collectées sur base de l'activité de production, traçabilité des changements et audit trail 21CFR part11
- Les interfaces entre les différents systèmes (serveur à serveur, PC/PLC/Réseaux, équipements intelligents, capteurs intelligents, ...) : les différents échanges d'information, la gestion de la charge CPU
- Les échanges de données avec le réseau clients : gestion d'accès, rapatriement des données (intégrité), intégration MES
- La maintenabilité du système
- Le maintien en conditions opérationnelles.

La tendance n'est donc pas à la réduction des informations, ni à la simplification des sources et formats de communication.

Les données se multiplient (équipements, instruments, systèmes ouverts, interfaces de liaison, serveurs, ...) ou peuvent également apporter de nouveaux paramètres pour des process existants.

Ces informations apportent de meilleures connaissances des paramètres process pour leur définition, la maîtrise de la production ou la libération en temps réel mais entraînent le risque de se noyer dans trop d'informations, d'avoir des imbrications mal définies entre les différents systèmes et finalement un processus non robuste.

L'enjeu majeur est d'avoir une conception entre les différents systèmes centrée sur la conduite du procédé, de ses informations et de leur exploitation.

Le passage d'un système automatisé vers un pilotage du procédé par les données amène une nouvelle complexité, de nouveaux risques à prendre en considération. La démarche de production maîtrisée (QBD, validation continue) viendra conforter les aspects d'assurance qualité de la production.

Cette évolution se répercute également sur les exercices de qualification et validation avec la qualification des aspects mécaniques, de systèmes automatisés, de systèmes d'information et de l'approche analytique du PAT.



Système d'information unique, standardisé, modulaire et validé, pour la maîtrise de l'ensemble de vos données environnementales.



La coordination des activités d'ingénierie avec les activités de validation devient primordiale pour réussir le lancement en production des équipements et du procédé.

L'entreprise pharma est la recherche d'une meilleure maîtrise des risques (reputation risk) via les analyses prédictives et les propositions contextuelles d'actions.

Pour être performante dans la durée, l'entreprise pharma est aussi à la recherche d'éléments de synthèse des informations pertinentes, notamment pour les analyses des déviations, pour la constitution de rapports automatisés complets (production et qualification de ses systèmes).

La traçabilité devient un enjeu commercial ; les spécifications sont des points critiques (paramétrages) comme les exigences de l'AQ (dossier GAMP5/cat4). La traçabilité est aussi un facteur déterminant dans une supply chain mondiale et un facteur de lutte contre la contrefaçon.

Les nouvelles technologies, si elles sont bien analysées, intégrées et maîtrisées tout en répondant aux exigences des départements SI, production, QA et maintenance sont les outils incontournables



de l'entreprise de production de médicaments et traitement de demain :

- Technologie flexible "plug&play"
- Technologies sans fil
- Dashboard de pilotage des systèmes centralisés, globaux,

validés avec entrée par métier/profils

- Géolocalisation des équipements, des productions en transit
- Cloud

L'industrie pharmaceutique est en route vers de nouveaux challenges pour le pilotage de la production.

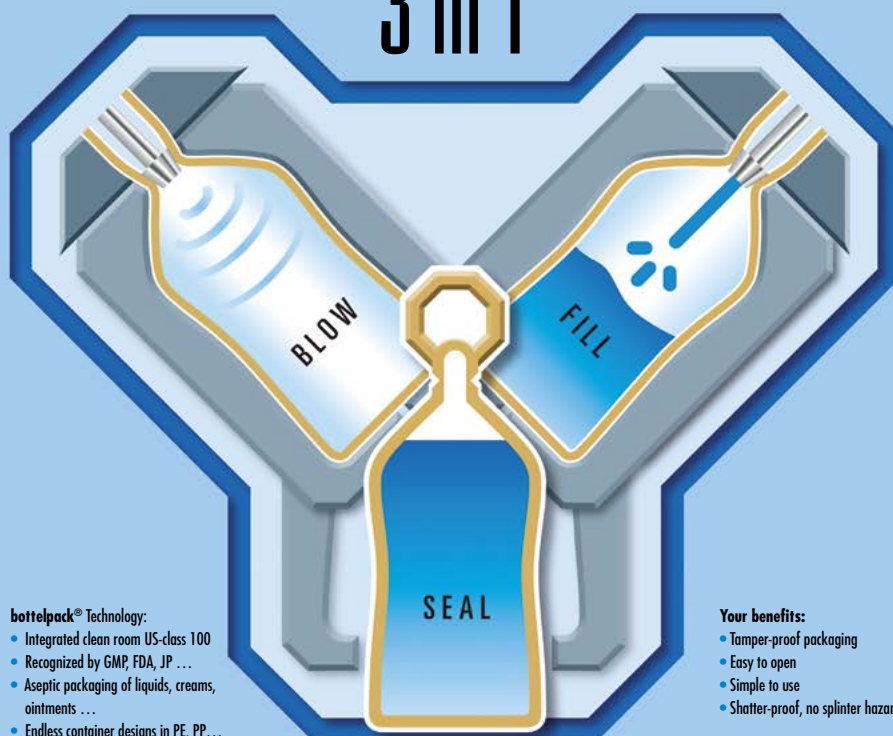
Celle-ci et ses partenaires devront comprendre, mutualiser et maîtriser les différentes technologies et leur évolution, tout en intégrant les aspects réglementaires applicables pour chaque élément.

La réussite passe plus que jamais par un partenariat fort, la compréhension et la maîtrise technologique pointue. ■

bottelpack® BLOW-FILL-SEAL TECHNOLOGY

Advanced aseptic packaging in one operation cycle
Reliable – Simple – Cost-Effective

3 in 1



bottelpack® Technology:

- Integrated clean room US-class 100
- Recognized by GMP, FDA, JP ...
- Aseptic packaging of liquids, creams, ointments ...
- Endless container designs in PE, PP...

Your benefits:

- Tamper-proof packaging
- Easy to open
- Simple to use
- Shatter-proof, no splinter hazard

rommelag ag

P.O. Box · CH-5033 Buchs, Switzerland
Phone: +41 62 834 55 55 · Fax: +41 62 834 5500
E-mail: mail@rommelag.ch

rommelag Kunststoff-Maschinen Vertriebsgesellschaft mbH

P.O. Box 1611 · D-71306 Waiblingen, Germany
Phone: +49 7151 95811-0 · Fax: +49 7151 15526
E-mail: mail@rommelag.de

rommelag USA, Inc.

27905 Meadow Drive, Suite 9
Evergreen CO 80439, USA
Phone: +1.303. 674.8333 · Fax: +1.303.670.2666
E-Mail: mail@rommelag.com

rommelag Trading (Shanghai) Co., Ltd.

Room 1501 Xinyin Building
No. 888 Yishan Road · 200233 Shanghai, P.R.China
Phone: +86 21 6432 0166 · Fax: +86 21 6432 0266
E-mail: romcn@rommelag.com

Profiter de l'extension de la capacité de production pour établir de nouveaux standards en Automatisation de Procédés.

Par Sébastien FRANZ, Philippe HAGNUS, Thierry KLEISER & Christophe LEDRU - Octapharma
sebastien.franz@octapharma.fr

Le site de production Octapharma SAS de Lingolsheim (France) suit actuellement la dynamique d'augmentation de capacité de production du groupe Octapharma. Cette situation amène à la réalisation de projets d'extension du site qui sont des opportunités de repenser les technologies et les architectures des systèmes automatisés de production. Cet article présente un projet en cours de réalisation pour l'extension de la capacité de fractionnement. Il va détailler le contexte du projet, son intégration sur le site de production, les challenges à relever ainsi que les nouvelles architectures de contrôle commande qui vont être mises en place.

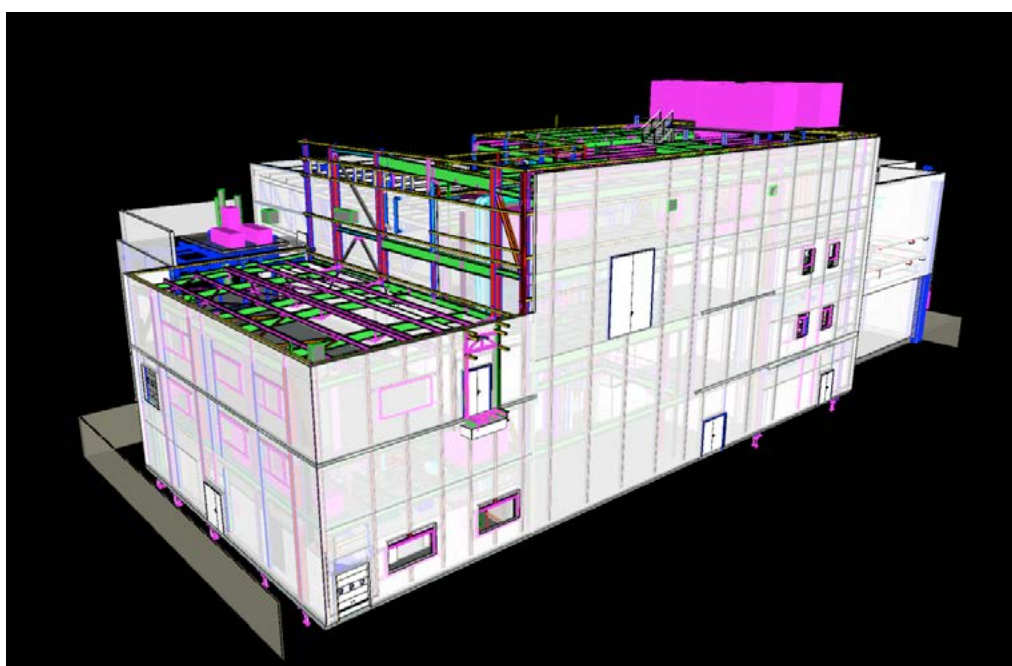


Figure1

Présentation du site et de l'activité

Octapharma est un laboratoire pharmaceutique international spécialisé dans le fractionnement du plasma sanguin pour la commercialisation de protéines à usage thérapeutique. Le groupe compte aujourd'hui 45 filiales et bureaux et plus de 6200 collaborateurs, 6 usines de production et 54 centres de collecte de plasma en Europe et aux Etats Unis. Le site d'Octapharma à Lingolsheim (France) fait partie des 6 sites de production du groupe. Il a été racheté en 1999 par Aventis et produit aujourd'hui des immunoglobulines, des facteurs de coagulation et de l'albumine. Le site compte aujourd'hui plus de 450 employés et est en constante évolution.

Le projet d'extension de la capacité de fractionnement

Le fractionnement constitue l'une des étapes principales dans le procédé d'élaboration des produits et se situe au tout début du process, avant les étapes de purification et conditionnement sous forme pharmaceutique. Il permet l'extraction, à partir de plasma sanguin, des différentes protéines entrant dans la composition des produits élaborés par Octapharma.

L'objectif principal du projet Extension Fractionnement est de doubler, à terme, la capacité annuelle de fractionnement sur le site de Lingolsheim.

Le projet nécessite la construction d'une importante extension de l'usine (située en milieu urbain) constituée d'un bâtiment sur trois niveaux principaux, pour une emprise au sol de 500 m², comme illustré sur la Figure1.

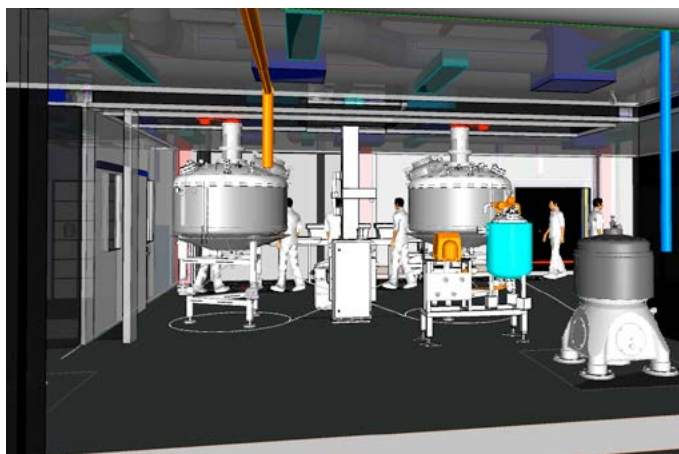


Fig. 2: Vue du nouvel atelier de cryo-décongélation

Cette nouvelle structure abritera les nouveaux locaux (salles blanches) et équipements de production nécessaires aux différentes étapes de décongélation (fig.2) et de fractionnement du plasma sanguin tels cuves, filtres-presses, chambres froides ou encore centrifugeuses.

Outre la construction et l'installation de ces nouveaux équipements de production, le projet nécessite la mise en œuvre d'un nombre important d'installations techniques permettant d'alimenter le process tels que des stations de nettoyage en place (CIP), de nouveaux stockeurs et boucles d'eau purifiée (EPU) et d'eau pour préparation injectable (EPI), des réseaux d'aéraulique ou encore une nouvelle production de froid négatif.

Le projet s'étalera sur une durée de deux ans depuis les premières études jusqu'aux étapes de validation et nécessitera, sur le site de Lingolsheim, une forte implication de l'ensemble des services concernés (techniques, production, administratifs). La mise en production des installations est programmée pour mi 2017.

Intégration des nouveaux équipements avec l'existant

Ce projet vient consolider et va permettre une meilleure organisation des équipements existants. Aujourd'hui l'atelier de fractionnement est composé d'ateliers de solutions tampon et de deux ateliers principaux qui contiennent notamment huit cuves process de 4000 litres identiques dans leur construction comme dans leur utilisation. Ces cuves sont complétées par deux filtres presse et des lignes de transfert. Tous ces équipements peuvent être utilisés à n'importe quelle étape du procédé de fractionnement.

Le procédé de fractionnement requiert une sérialisation des équipements, le plasma étant transféré plusieurs fois d'une cuve vers une autre à travers un filtre-pressé (FP), pour séparer successivement plusieurs intermédiaires qui permettront d'extraire les protéines plasmatiques telles que les immunoglobulines et l'albumine. A l'issue du projet, chaque équipement de production sera dédié à une étape spécifique du process, comme illustré sur la Figure 3. Deux cuves seront mobilisables pour chaque étape du process et les filtres presse seront chacun dédiés à une fraction.

A noter que le procédé de fractionnement mobilise d'autres équipements et fournit d'autres protéines. Une partie du procédé seulement est décrit ici par souci de simplification.

La sérialisation des équipements se prête à la mise en œuvre de l'automatisation du procédé de fabrication par gestion de recettes afin

de créer des lignes de production. Les installations du fractionnement perdent en flexibilité mais cela va permettre une rationalisation de la planification de production et cela facilitera le contrôle des étapes de fabrication. Pour permettre cette organisation, une refonte complète des systèmes automatisés et de leur architecture est nécessaire.

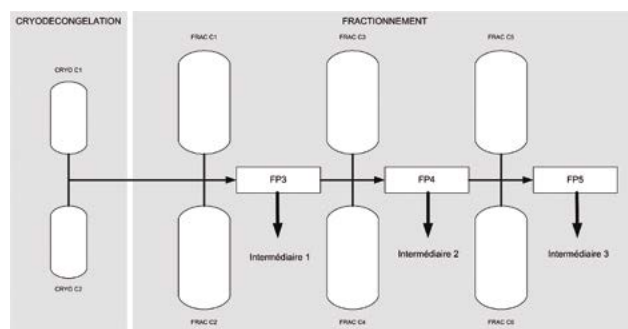


Fig. 3 : Schéma de flux simplifié des installations de cryo-décongélation et de fractionnement

Mise en place d'une nouvelle architecture de contrôle-commande

La Figure 4 montre les interactions nécessaires (en termes de communication) entre les équipements de production ainsi que l'insertion des nouvelles installations au sein des installations existantes.

Deux axes de travail se dégagent :

- Il faut tout d'abord assurer l'homogénéité des installations en y intégrant tous les nouveaux équipements dans le process existant.
- Il faut ensuite déployer une nouvelle architecture de contrôle-commande.

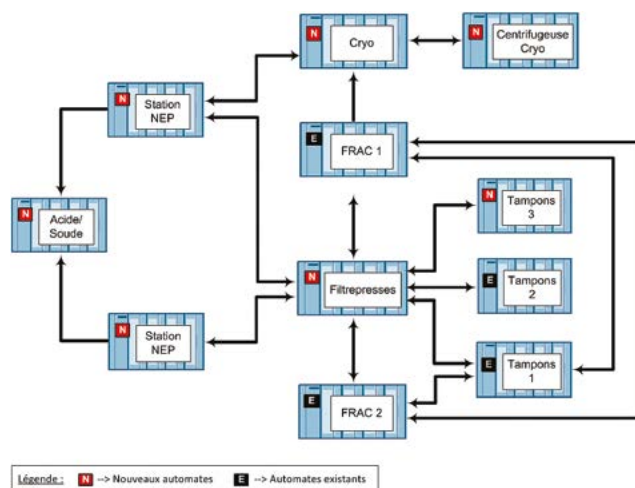


Fig. 4 : Vue d'ensemble des équipements automatisés de Cryo-décongélation / Fractionnement et leur interaction

Aujourd'hui, les ateliers de production disposent chacun d'un automate qui est programmé pour piloter des phases automatisées de base telles qu'agitation, régulation de température, dosage, etc.

Comme illustré sur la Figure 5, chaque atelier dispose d'un poste de supervision qui permet à l'opérateur de piloter l'installation en mode semi-automatique. Les phases sont démarrées et paramétrées unitairement et manuellement par l'opérateur au fil du suivi du dossier de lot papier du produit en cours de fabrication. Les ateliers partagent un système central d'archivage de données et d'édition de rapports de production.

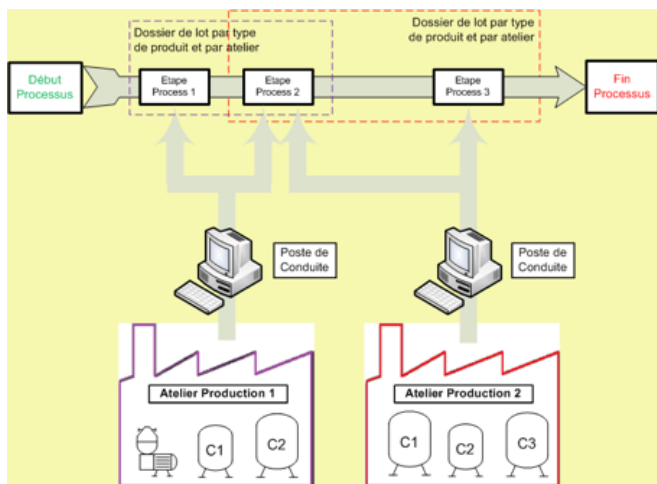


Fig.5 : Conduite actuelle du procédé de fabrication

Le projet d'extension du fractionnement est l'opportunité de moderniser les installations avec plusieurs objectifs :

- Augmenter le degré d'automatisation du procédé
- Faciliter l'ordonnancement de la production
- Améliorer la maintenabilité des systèmes automatisés

Pour cela, une nouvelle architecture de contrôle-commande a été mise en place (Figure 6). Les automates sont programmés en respectant la norme ISA 88 qui définit notamment les standards et pratiques recommandés pour la conception et la spécification des systèmes de contrôle des procédés de fabrication par lots. Cette standardisation permet d'intégrer des serveurs de gestion de recettes et de lots (batch) qui seront en mesure de lancer des phases process dans les automates des différents ateliers de production. Outre ces serveurs batch, l'intégralité du SCADA (Supervisory Control And Data Acquisition) a été déportée sur l'infrastructure centrale IT du site :

- -2 serveurs d'acquisition assurent la communication avec les automates et l'exploitation des objets de supervision
- -2 serveurs TS (Terminal Service) assurent la génération des vues graphiques des supervisions
- -2 serveurs Batch pilotent les recettes de production (allocation

des équipements et des chemins fluidiques, lancement des phases et injection des paramètres process dans les automates)

- -Un serveur d'historisation collecte les données et le contenu des audit-trail des applications de supervision
- -Un serveur d'informations assure le lien avec les utilisateurs (génération des rapports de production, exploitation des données process à postériori)
- -Les clients TS (clients légers) sont installés en production pour se connecter aux serveurs et afficher les vues de supervision utiles aux opérateurs.

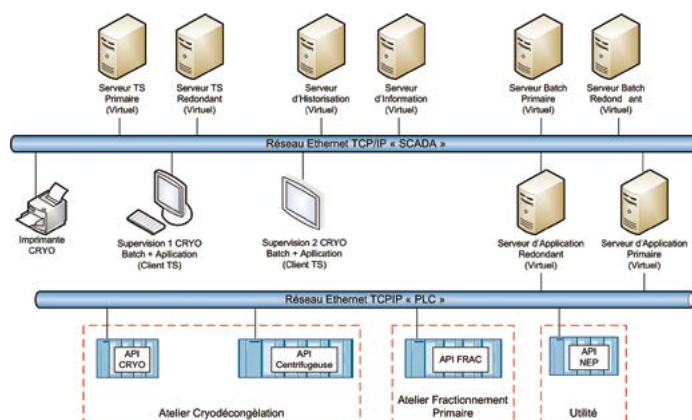


Fig.6 : Nouvelle architecture de contrôle-commande (exemple de la cryo-décongélation)

Cette nouvelle architecture a été pensée pour assurer une haute disponibilité en travaillant sur trois axes :

- -La mise en place d'une redondance pour toutes les ressources applicatives SCADA
- -Une réfection complète de l'infrastructure réseau du site (avec bouclages multiples des baies de brassage par fibres optiques)
- -La mise en service d'une infrastructure de virtualisation des serveurs redondante à chaud fonctionnellement et géographiquement. Les deux baies informatiques sont installées sur le site de production et sur le site de logistique situé à 2 km et reliées par fibres noires (fibres optiques brutes louées et exploitées exclusivement par Octapharma)

La maintenabilité des systèmes est améliorée avec la mise en place de standards de programmation pour la partie logicielle et par le recours massif à la virtualisation qui ne laisse que les clients légers en production (faciles à remplacer en cas de défaillance).

Le mode de pilotage des installations va être profondément modifié par la mise en place de cette nouvelle architecture. Grâce au pilotage batch et à la mutualisation des ressources, les opérateurs ne conduisent plus des équipements mais ils conduisent un procédé en exploitant les ressources qui sont à leur disposition. Comme illustré sur la Figure 7, la conduite de lots et de recettes devient alors le nœud

central du processus de fabrication. Les opérateurs lancent des lots dans le gestionnaire de recettes et suivent les instructions. Le gestionnaire assure quant à lui la gestion de la disponibilité des équipements (y compris leur état de propreté), le lancement automatique des phases de production et la traçabilité de l'ensemble des informations nécessaires à la constitution du dossier de lot.

Les challenges à relever

Le planning du projet prévoit une mise en service de l'installation courant 2017. Or les équipements des ateliers de fractionnement existants sont en exploitation 24 heures sur 24 et 7 jours sur 7 pendant toute la durée du projet (pas d'arrêt technique prévu sur la période). Le projet doit prendre en compte cette contrainte avec un mode de fonctionnement qui a un impact minimal sur la production de routine.

Ainsi, tous les nouveaux équipements (process, utilités) seront intégrés dans le nouveau bâtiment et qualifiés autant que possible en temps masqué de la production. L'exercice final de mise en service, de qualification et de validation des nouveaux équipements en condition de production avec les équipements existants sera morcelé en une multitude de créneaux (une vingtaine tous corps de métiers confondus pour les filtres presse qui nécessitent notamment la disponibilité simultanée de 2 cuves de fractionnement pour les tests de séquences de transfert). Chaque créneau aura une durée de 8 heures en moyenne pour permettre environ 4 heures d'intervention avec 4 heures de nettoyage des équipements / zones impactées par l'intervention.

Les challenges à relever vont être, d'une part, la multiplicité des équipements à mettre en service sur une période très courte, et, d'autre part, la précision de la planification qui permettra de dérouler toutes les phases d'intégration du projet (interconnexion avec l'existant, mise en service, qualification et validation) sans arrêt de production et dans le respect des bonnes pratiques de fabrication.

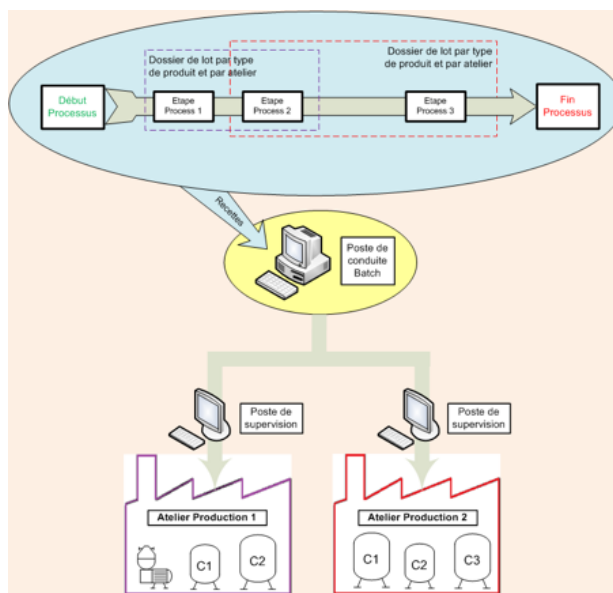


Fig.7 : Conduite future du procédé de fabrication

Conclusion

Défis à court et moyen terme

L'extension de l'atelier de fractionnement représente une opportunité d'extension du site mais il représente aussi une opportunité de mise à jour technologique des installations. Si les nouveaux équipements seront construits sur la base de la nouvelle architecture de contrôle commande à l'issue du projet, toutes les installations existantes devront être mises à jour pour se conformer aux nouveaux standards. C'est seulement à l'issue de ces projets complémentaires que

l'atelier de fractionnement sera complètement opérationnel pour un fonctionnement automatisé avec gestionnaire de lots.

Ce type de projet est également une opportunité de repenser certains systèmes transverses du site. Ce sera le cas du **Système de Monitoring de l'Environnement (EMS)** qui assure l'enregistrement et l'archivage en continu des paramètres environnementaux critiques associés aux infrastructures de production. L'EMS du site est vieillissant et la construction du nouveau bâtiment va permettre l'intégration d'un nouvel EMS qui sera sélectionné pour sa facilité d'utilisation, sa facilité d'intégration dans l'infrastructure d'Octapharma et une extensibilité ne nécessitant pas d'efforts de validation important (standardisation et reproductibilité de la gestion des points de mesure). Le bâtiment d'extension de fractionnement servira d'installation pilote avant que le nouvel EMS ne remplace l'ancien dans les locaux existants.

A plus long terme, la nouvelle architecture de contrôle-commande va s'étendre à d'autres installations du site et la mise en place de gestionnaires de lots permettra de faire le lien avec les couches hautes des systèmes informatisés de production (MES, ERP). Ce lien sera indispensable lorsque la décision de migrer le système de traçabilité de production vers un dossier de lot électronique sera prise.

15 / 16 / 17
novembre
November
15th, 16th & 17th
2016

Audit & Auto-Inspection



Et tout cela se passera, comme d'habitude, dans un climat de convivialité qui caractérise l'A3P et permet la qualité des échanges pratiques. Bienvenue donc à Biarritz pour développer vos connaissances et votre réseau !

CONFERENCES

How to prevent human error in pharmaceutical manufacturing industry and have more efficient CAPA ? 

Josée BOUCHARD - Josée Bouchard Pharma Compliance Training

Présentation des nouvelles dispositions de la version du 15/12/2015 de la norme ISO 14 644-1

Philippe DUHEM - Intertek France

A3P GLC Réglementaire : Etudes et condensé des évolutions réglementaires EU-GMP Part.1 Chap.3 & 5

Sophie MICHEL - Validapro & Lionel MONTÉMONT - Aug.Hedinger GmbH

Maîtrise du risque de contamination croisée : principes généraux et méthodologie

Isabelle FOURNIER - Lilly

Mise en place d'une stratégie de Validation de Nettoyage : Quelles sont les erreurs qu'il faut éviter ? Retour d'expériences

Pierre DEVAUX - ACM Pharma

Implémentation de l'approche toxicologique pour déterminer les limites en validation de nettoyage pour les Vaccins (et produits Biotech)

Etienne MICHEL - GSK Vaccines

Étude de cas - excursion microbiologique au cours de la phase I PQ d'un système WFI

Walid El Azab - Stéris

Du nouveau pour la validation des procédés de nettoyage en Industrie Pharmaceutique sur l'étape du rinçage final

Xavier LESTIENNE - Mettler Toledo Analyse Industrielle

Transferts de produits lyophilisés stériles chez un sous-traitant. Approche méthodologique et fiabilisation du process

Jean-François MOYRAND - Famar

Sous-traitance et transfert de technologie - Exemple des formes liquides stériles

Ghislaine DEVISE - Fareva

Transferts de technologie : définition, approche, gouvernance, facteurs de succès et points d'attention

Jean-Jacques FOLLEBOUCKT - GSK Vaccines

Les facteurs clés de succès d'un transfert industriel. Echange de bonnes pratiques et retour d'expériences

Pierre PEIGNAULT - Septodont & Manuella Lopez - OXO Pharma

Comment assurer le succès d'une auto-inspection du processus d'assurance de stérilité et de ses procédures associées ?

Alain EUZEN - Axys Network

Auto-inspection : mise en oeuvre d'un outil d'évaluation des risques

Séverine CHARLIER - Lilly

Audits externes, état des nouvelles dispositions: les responsabilités des donneurs d'ordres et prestataires

Laurent MOREAU - Intertek

ATELIER N°1

Data Integrity: comment évaluer vos processus à risques ?

Animateurs: en cours & Thierry Parpaleix, Merck

Modérateur A3P: Jean-Louis Jouve

Les exigences relatives aux Bonnes Pratiques de Documentation ne sont pas nouvelles mais celles-ci font actuellement l'objet de nombreuses remarques des autorités réglementaires américaines et européennes sous le vocable générique "Data Integrity".

L'atelier proposé a pour objectif : - De clarifier la définition de ce terme et les attentes des autorités réglementaires sur ce sujet, - D'évaluer, au travers d'une étude de cas industriel, les différents risques liés à la "Data Integrity", - De proposer les moyens techniques et humains de maîtrise de ces risques.

ATELIER N°2

Aseptic process – How to answer to remarks from inspections (e.g. FDA, ANSM, ANSES)

Animateurs: Olivier Chancel, Meriel & Walid El Azab, Stéris

Modérateur A3P: Roland Guinet

This workshop, in English, is intended for people with at least a first experience in aseptic manufacturing and is considered as a continuous training, a way to discover, to enhance its "aseptic" culture or simply to test its own arguments... It will let participants design a methodology on how to answer altogether to remarks, whatever they are, in the context of an inspection on the aseptic field. The workshop alternates sessions in a rather fast way so as to favor the diversity.

Informations & inscription sur www.a3p.org



ATELIER N°3

Conception d'une installation d'eaux à usage pharmaceutique depuis la définition des besoins jusqu'à l'exploitation

Animateurs: Frédéric Yvorel, Merck & Frédérique Lebouquin, Veolia

Modérateur A3P: Hervé Tassery

Après avoir décrit les besoins des utilisateurs (aspects qualitatifs et quantitatifs, cahier des charges, spécifications fonctionnelles) et présenté les techniques de production, stockage et distribution des eaux pharmaceutiques, un case study sera présenté par la société Merck, depuis l'expression des besoins jusqu'à l'exploitation des unités. Cette illustration concrète permettra ensuite aux participants de travailler sur un cas pratique, qui aboutira à une conception d'installation, en fonction des besoins définis. Les aspects de maintenance, métrologie et exploitation seront également abordés, pour les technologies sélectionnées.

ATELIER N°4

Process Validation according to international guidelines

Animateurs: Alain Nonn, Lilly & Luc Dubois, Validapro

Modérateur A3P: Sophie Amadio

This workshop will allow to use the process validation principles according to the EU and US guidelines on a concrete example of a parenteral drug product. The statistical aspects, the prerequisites of the product performance qualification step, the product performance qualification exercise and the continued monitoring plan will be worked out. The moderators will introduce the topic by presenting these principles and sharing their own experience and will propose to use them in a practical exercise in order to define an initial validation plan and a continuous monitoring plan.

ATELIER N°5

Stérilisation à la vapeur : si commune et si complexe. De l'optimisation du séchage des charges à la maîtrise de la stratégie de validation

Animateurs: Alban Arsene, Laboratoire Teoxane & Dominique Weill, DoWe.I.i.

Modérateur A3P: Monique Decrulle

Atelier destiné aux industriels débutants ou chevronnés confrontés aux technologies de la chaleur humide, souhaitant partager et optimiser leurs connaissances technico-pratiques autour d'études de cas concrets et vécus. Après un rappel des fondamentaux, aspects normatifs, et pré-requis, les participants réfléchiront sur des problématiques fréquemment rencontrées : - la conception de cycles d'autoclaves avec définition des paramétrages pour stériliser et maintenir des charges classiques ou complexes stériles - l'élaboration d'une stratégie de validation de bon sens efficace et reproductible, conforme aux exigences des référentiels récents et état de l'art, pour des produits thermolabiles ou multi-composants.

L'angle "qualifications" sera décliné tout au long de l'atelier.

ATELIER N°6

Human errors in pharmaceutical industry, more efficient CAPA's and deviation's management

Animateurs: France Montgrain, Pharma Compliance Consulting & Josée Bouchard, Josée Bouchard Pharma Compliance Training

Modérateurs A3P: Jaques Navellou & Didier Meyer

Each year, pharmaceutical industry invests a lot of money to improve its processes and reduce deviations to bring safe products on the market, on time, all the time. Year after year, regulators are concerned with the high level of recalls, deviations and failure to meet GMP requirements. Despite advances in technology and reengineering efforts, corrective and preventive actions with regard to human errors just seems not to be effective. In order to reduce deviations, 3 typical options are preferred: - training/retraining - taking disciplinary actions and - do nothing and wait if it happens again. The aim of this workshop is to see, based on practical examples, how to prevent that and mitigate the risk for human errors.

ATELIER N°7

Fill & Finish - Dosing systems and filtration/filling set. What to know to make the right choice?

Animateurs: Florelle Tourlet, Octapharma & Mathias Poslovski, Optima Pharma

Modérateur A3P: Dominique Sierakowski

What dosing system to use: time pressure, rotative or peristaltic pumps? Which strategy for filtration/filling set: single use gamma irradiated, reusable autoclaved, CIP/SIP?

Workshop will start with a presentation of pros and cons of the different dosing systems technologies and filtration/filling set concepts, including latest innovations. Sub-groups will then get the opportunity to exchange and go into depth of this strategic topic with case studies which will be to give the participants some useful information to define the best compromise depending on their product and installation.

ATELIER N°8

Validation du Nettoyage : Les grands principes et comprendre les nouveautés de l'Annexe 15 des BPF, notamment l'approche PDE

Animateurs: Marie-Cécile Moutal, CELLforCURE & Pierre Devaux, UPS Consultant

Modérateur A3P: Isabelle Pautrel

Cet atelier permet de faire le point sur la validation du nettoyage des équipements après la publication de l'annexe 15 des BPF applicable au 1er octobre 2015. Il reprend les différents points de l'annexe et permet d'appréhender les calculs des limites d'acceptation à partir de l'approche PDE.

Les participants travaillent sur des cas concrets, ils définissent les éléments à intégrer dans leurs protocoles et appréhendent la méthodologie de rédaction du protocole de validation de nettoyage pour : - Définir les critères d'acceptation et de vérification du déroulement des cycles, calculer les seuils d'acceptation des traceurs avec les nouvelles méthodologies, choisir les méthodes de prélèvement et les contrôles associés, - Se préparer aux inspections ciblées sur ces nouvelles applications. La revue des cas pratiques étudiés par les groupes permet de synthétiser la méthodologie abordée au cours de la journée.

ATELIER N°9

Mise en place de l'Annexe 16 (révision Avril 2016) et Responsabilité Pharmaceutique associée

Animateurs: Jean-François Dulière, Technip & Caroline Lorthiois Anneron, Lilly

Modérateur A3P: Patrick Turlier

La mise en place de l'Annexe 16 (révision Avril 2016) renforce certaines activités que les QP en Europe et les PR en France doivent prendre en considération pour certifier/libérer les lots de médicaments. La responsabilité pharmaceutique est directement impactée par ces nouvelles dispositions et l'atelier proposera de traiter des scénarii différents en particulier dans le domaine des produits propres et stériles pour illustrer comment celle-ci peut être engagée.

ATELIER N°10

Une journée d'immersion dans l'eau, l'environnement, le contrôle et la qualité, le réglementaire

Animateur: Jérôme Donon, A3P

Modérateur A3P: François Morel

L'objectif de l'atelier est de revenir sur des spécificités fondamentales de l'industrie pharmaceutique et indispensables pour les futurs responsables ou cadres en exercice. Cet atelier développera les sujets essentiels. Ceux-ci seront présentés par des experts de chaque domaine. Des échanges avec des exposants sur les stands illustreront les présentations effectuées. Les sujets traités seront : l'eau et ses différentes qualités pharmaceutiques, le traitement d'air en salles propres (flux laminaire, Isolateurs, RABS), les structures des environnements contrôlés (cloisons, plafonds, sas de transfert, ...), les laboratoires de contrôle (contrôle qualité, physico-chimie et microbiologie) et l'aspect réglementaire (BPF, ICH, Validation, FDA, ...). Au cours de l'atelier des industriels évoqueront leur expérience professionnelle dans l'industrie pharmaceutique. Des contacts auront également lieu avec des fournisseurs des domaines concernés.

ATELIER N°11

Etudes d'extractible et de relargable : enjeux et veille réglementaire, mise en œuvre d'une stratégie industrielle

Animateurs: Elsa Rey, Famar & Elise Gallais, SGS Life Sciences

Modérateur A3P: Jonnhatan Tafforin

L'évaluation des substances extractibles et relargables dans des produits bio/pharmaceutiques est une étape critique dans le développement des dispositifs médicaux et des médicaments. En effet, la sécurité des produits finis peut être mise en cause lors d'une telle étude. Afin d'identifier l'impact toxicologique du contenant sur le produit qu'il contient, il est important de définir un design cohérent d'étude d'extractibles/relargables selon les directives de la FDA, l'EMA et des recommandations d'associations comme le PQRI.

Au cours de cet atelier nous : - définirons le contexte industriel et réglementaire, - analyserons des cas concrets pour établir un cahier des charges pour une étude extractible qui définira le protocole minimal à appliquer pour être en accord avec les attentes des autorités, - analyserons les résultats d'une étude extractible afin de définir la nécessité ou non de réaliser des analyses de relargables, - étudierons un cas concret du déroulement d'une étude complète E&L.

ATELIER N°12

Audits et Inspections au Laboratoire de Contrôle

Animateurs: Philippe Tivollier, TRB Chemedica & Philippe Tailliez, ACM Pharma

Modérateur A3P: Eric Petat

Les participants à l'atelier travailleront sur la réalisation des audits d'un laboratoire QC. Les exercices intégreront les aspects techniques et comportementaux, du point de vue auditeur et audité. Les groupes travailleront sur deux axes : - Auditeurs : évaluation en un temps restreint de la conformité et des risques liés au fonctionnement d'un laboratoire : comportements à avoir en tant que spécialiste ou généraliste, thèmes à aborder..., - Audités : préparation et réponses, bien gérer le temps pour présenter les activités, démontrer la conformité à la réglementation en vigueur. Chaque groupe restituera ses travaux à l'ensemble des participants en collaboration avec les animateurs.

Informations & inscription sur www.a3p.org

Juillet 2016 | **La Vague** N° 50 | 29

106 STANDS

AAF, ACM PHARMA, ADS LAMINAIRE, AFTON SCIENTIFIC, ALFA LAVAL, ALLIANCE BIO EXPERTISE, ALTRAN, APSALYS, APTAR PHARMA, ASCO NUMATICS, ASEPTIC TECHNOLOGIES, ASSOCIATE OF CAPE COD, AUG. HEDINGER. KG, BACCINEX, BACTUP, BATIMPRO, BECTON DICKINSON, BIION, BIOMERIEUX, BIOQUELL, BOSCH PACKAGING, BURKERT CONTROMATIC, BWT, CEBIPHAR, CHARLES RIVER, CMI, CONFARMA, CONTEC, DISPOSABLE LAB, DUPONT DE NEMOURS, ERAS INGENIERIE, EUROFINS BTP, GEA LYOPHIL GERFLOR, GETINGE GROUP, GIVE AND TECH, GROUPE JBT, IMA LIFE, INENTECH, INTERTEK, JCE BIOTECHNOLOGY, KAYE, KIMO INSTRUMENTS, LABORATOIRES ANIOS, LAPORTE EURO, LONZA, LUCISBIO, MAR COR PURIFICATION, MERCK, MESA FRANCE, METTLER-THORNTON, NNE PHARMAPLAN, NOVATEK, OXIPHARM, OPTIMA PHARMA, PALL LIFE SCIENCES, PAMAS, PARTICLE MEASURING SYSTEMS BELGIUM, PFEIFFER VACUUM, PHARM'ADIS, PHARMTEC, PIERRE FABRE CDMO, PMT FRANCE, RAPID MICRO BIOSYSTEMS, ROVI CONTRACT MANUFACTURING, SCHOTT, SCHREINER MEDIPHARM, SCHÜLKE, SERAIL/EREA, SGS LIFE SCIENCE, SIDJI, SKAN, SNDI-ELIS, SOPAC, SP MASSIA, STERIGENE, STERILINE-DARRON, STERIS, SWAN, SYMBIOSE ENVIRONNEMENT, TECHNIP FRANCE, TELSTAR, VEOLIA, VWR INTERNATIONAL, WILCO



Informations & inscription sur www.a3p.org



**Cahier
Pratique**

Évaluation des fournisseurs en SI (Systèmes Informatisés)

Par Michèle LAFAY - PIERRE FABRE & Jean-Louis JOUVE - COETIC

*michele.lafay@pierre-fabre.com
jean-louis.jouve@coetic.com*

Les textes réglementaires les plus récents mettent en évidence le rôle crucial des fournisseurs de produits et services informatiques dans la conformité réglementaire des systèmes informatisés et la nécessité de leur évaluation préalable et continue.

Devant la complexité et les modifications du paysage informatique actuel (externalisation d'infrastructure, logiciels fournis en mode SaaS - Software as a Service-...), comment évaluer au mieux et à moindre coût ces fournisseurs dont les référentiels qualité sont souvent éloignés de nos textes réglementaires ?

Une approche basée sur le respect des textes réglementaires applicables et privilégiant une approche d'évaluation basée sur le risque permet de dégager une méthode applicable à tous les types de fournisseurs de produits et/ou de services informatiques : éditeur de logiciel, intégrateur de solutions, société réalisant de la Tierce Maintenance Applicative (TMA), hébergeur d'infrastructure informatique ou de solutions, fournisseurs de logiciel SaaS, fournisseur de services de validation...

Le contexte réglementaire

En considérant l'annexe 11 des Bonnes Pratiques de Fabrication¹ comme premier référentiel sur ce sujet, celle-ci précise dans son article 3.2 que " La compétence et la fiabilité d'un fournisseur sont des facteurs essentiels à prendre en compte lors de la sélection d'un produit ou d'un prestataire de service. La nécessité d'un audit doit être basée sur une évaluation du risque."

Puis dans l'article 3.4 : "Les informations relatives au système qualité et à l'audit des fournisseurs ou des développeurs de logiciels ainsi que les systèmes installés doivent être disponibles, à la demande des inspecteurs de l'agence chargée de l'évaluation de la conformité aux BPF."

Enfin, un peu plus loin, dans l'article 4.5, il est précisé : "L'utilisateur soumis à la réglementation pharmaceutique doit prendre toutes les mesures raisonnables permettant de s'assurer que le système informatisé a été développé conformément à un système approprié de gestion de la qualité. Le fournisseur doit être évalué de manière adéquate."

Le document du PIC/S (PI011²) qui est en partie à l'origine de la révision de l'annexe 11, donne, quant à lui, les éléments suivants :
"5.1 : The assurance of the reliability of a Supplier's software products is attributable to the quality of the software engineering processes followed during development...In order for customers to have confidence in the reliability of the products, they should evaluate the quality methodology of the supplier for the design, construction, supply and maintenance of the software...This should be documented in a Supplier Audit Report."

Ce guide mentionne également les certifications dont peut disposer un fournisseur sans toutefois y accorder une importance majeure :
"11.4 : Confidence in the structural integrity may be based to some extent on the recognition of relevant certification of a company's software and hardware development methodology and QMS to ISO 9001 standard, such as (for example) TickIT certification and utilisation of ISO 9000 related guidance.
11.5 : However, an assessment of the supplier's QMS and recognised certification alone is unlikely to be the final arbiter for critical systems. The certification may very well be inadequate, or inappropriate."

Des référentiels annexes³ donnent des éclairages intéressants sur les attendus des évaluations fournisseurs :

"29. For vendor-supplied systems it is likely that much of the documentation created during the development is retained at the vendor's site. In this case, evidence of formal assessment and/or vendor audits should be available at the test facility.

32. Suppliers need not conform to GLP regulations, but must operate to a documented quality system verified as acceptable by the quality assurance unit of the regulated user. The test facility should have proper documentation or regulate by contract if documentation is kept at the vendor's site."

Ce document se penche sur une tendance forte du marché qui est l'hébergement de solutions et des risques associés :

"33. Hosted services (e.g. platform, software, archiving, backup or processes as a service) should be treated like any other third party service and require written agreements. It is the responsibility of the regulated user to evaluate the relevant service and to estimate risks to data integrity and data availability. The regulated user should be aware of potential risks resulting from the uncontrolled use of hosted services."

Enfin l'évaluation des risques est privilégiée :

"36. Efforts in evaluating a service provider should be linked to the complexity and criticality of a system (e.g. a LIMS or any bespoke software provided from external sources might need greater attention). It is the regulated user's responsibility to justify the type of the audit of a service provider or the omission of an audit, based on a risk assessment. An audit that covers technical as well as compliance issues requires the involvement of competent validation personnel (e.g. system owner and/or validation director) and quality assurance."

Enfin un document récent de l'OMS⁴ sur la "data integrity" donne des indications intéressantes sur l'aspect contractuel et les qualifications nécessaires des auditeurs :

"To fulfill this responsibility (for the integrity of all results reported), ...outsourcing organizations should verify the adequacy of comparable systems at the contract acceptor and any significant authorized third parties used by the contract acceptor."

"The personnel who evaluate and periodically assess the competence of a contracted organization or service provider should have the appropriate background, qualifications, experience and training to assess data integrity governance systems and to detect validity issues. The evaluation and frequency and approach to monitoring or periodically assessing the contract acceptor should be based upon documented risk assessment that includes an assessment of data processes."

"The expected data integrity control strategies should be included in quality agreements and written contract and technical arrangements, as appropriate and applicable, between the contract giver and the contract acceptor."

Il ressort de ces principaux textes que l'évaluation des fournisseurs informatiques de tout type est considérée comme nécessaire mais que celle-ci doit se réaliser en tenant compte du risque et de la complexité du système sur lequel ces fournisseurs peuvent intervenir aux différentes phases de son cycle de vie. L'aspect contractuel est fondamental et implique également une évaluation des risques encourus avant contractualisation, ce qui se traduit généralement par un audit ou "due diligence" dans les cas les plus critiques (externalisation d'infrastructure par exemple).

Les démarches d'évaluation

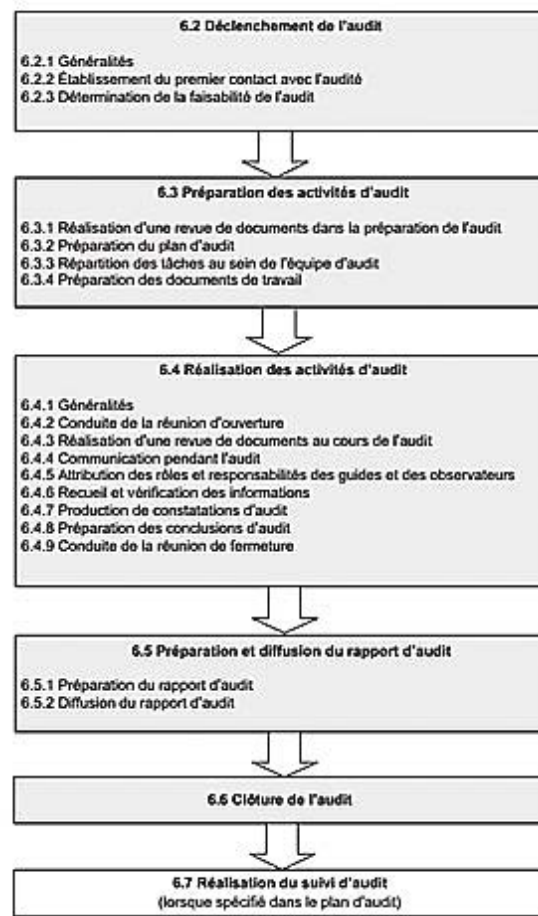
Les démarches d'évaluation fournisseurs s'inscrivent généralement dans un processus d'audit externe dont disposent la plupart des industriels réglementés ; toutefois, le standard industriel GAMP 5⁵ définit une démarche d'évaluation à dimension variable en fonction du niveau du système considéré :

Catégorie GAMP	Type logiciel	Evaluation préconisée
1	Logiciel d'infrastructure	NA
2	Firmware	(abandonné en GAMP 5)
3	Non configuré	Evaluation fournisseur basée sur une évaluation des risques
4	Configuré	Evaluation fournisseur basée sur une évaluation des risques Démontrer que le fournisseur dispose d'un système qualité (QMS) adéquat
5	Sur mesure	Evaluation fournisseur plus rigoureuse avec audit possible

Par ailleurs, ce document préconise l'utilisation d'un audit postal, c'est à dire l'envoi d'un questionnaire succinct permettant, à partir des réponses fournies, d'évaluer la qualité du fournisseur considéré. Cette méthode, si elle a l'avantage d'un moindre coût, ne peut à elle seule être suffisante dans le cas d'un système critique car elle ne se base que sur des affirmations du fournisseur vérifiables que par un audit sur site.

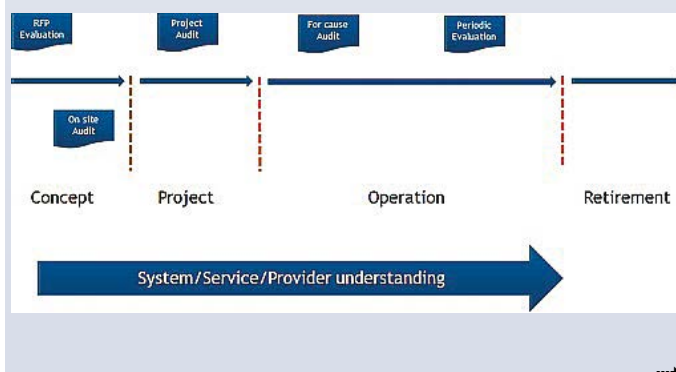
La norme ISO 19011⁶ propose une démarche structurée et rationnelle de l'évaluation des systèmes de management au sens large ; elle intègre la démarche d'audit dans un processus coordonné aux autres processus qualité de l'entreprise et insiste particulièrement sur l'amélioration continue du programme d'audit, la nécessaire compétence des auditeurs et la démarche d'évaluation basée sur des critères d'audit objectifs qui doivent être la référence vis-à-vis de laquelle les preuves d'audit sont évaluées.

Pour une entreprise réglementée, ce processus d'évaluation doit avant tout être intégré dans l'ensemble du cycle vie d'un système informatisé depuis la phase de recherche de solution (Request For Proposal ou RFP) jusqu'au retrait ("decommissioning") du système.



Sur le diagramme ci-dessous, on constate que le processus d'évaluation d'un fournisseur peut être réalisé aux différentes phase du cycle de vie d'un système : l'appel d'offres généralement associé à un cahier des charges peut être suivi d'un audit sur site, puis lors de la mise en oeuvre du système, des audits peuvent être réalisés notamment dans les phases projet, puis sur un système en production en cas de dysfonctionnements ; enfin, dans le cadre des revues périodiques, des compléments d'évaluation peuvent s'avérer nécessaires sur certains points (cas des hébergeurs de solutions notamment).

On voit ainsi que ces évaluations multiples revêtent des motivations différentes et d'approches variables mais que celles-ci ont toutes pour objectif d'approfondir la connaissance des pratiques des fournisseurs de façon à en limiter les risques sur les systèmes et processus du client réglementé.



En pratique

Une des difficultés rencontrées dans l'évaluation des fournisseurs de produits et/ou services informatiques consiste dans le caractère technique de certaines prestations (développement informatique, gestion d'infrastructure...) mais également des différences non négligeables entre les référentiels connus des auditeurs des sociétés réglementées (BPx...) et les référentiels adoptés par ces fournisseurs.

En effet, ceux-ci disposent de plusieurs référentiels à géométrie variable et dont l'intérêt reste à vérifier en fonction des activités réalisées ; citons notamment :

- NF EN ISO 9001 : Systèmes de management de la qualité - Exigences (version 2015)
- FD Z67-910 Décembre 1998 : Ingénierie et qualité du logiciel - Introduction au référentiel ISO/SPICE (ISO/CEI TR 15504) et à son utilisation pour le management de la qualité des processus du logiciel
- NF ISO/CEI 2000x -1 Juin 2012 : Technologies de l'information - Gestion des services
- NF ISO/CEI 2700x Janvier 2015 : Technologies de l'information - Techniques de sécurité - Systèmes de management de la sécurité de l'information

Enfin ces fournisseurs disposent également de "bonnes pratiques" dont certaines peuvent faire l'objet d'une certification de leur personnel (ITIL, PRINCE2⁷ notamment).

La démarche préconisée dans ce cahier pratique consiste donc à tenir compte des exigences applicables tout en préservant une souplesse nécessaire dans l'évaluation des différents types de fournisseurs présents sur le marché, de leurs niveaux d'implication respectifs dans la vie d'un système et enfin de l'importance de l'évaluation basée sur une analyse de risques préalable.

La démarche proposée procède donc par une méthode progressive et itérative qui vise à enrichir progressivement la connaissance du fournisseur ; dans une première phase, généralement lors de la soumission d'un cahier des charges, un questionnaire qualité est envoyé aux différents soumissionnaires pour une évaluation rapide de leur capacité ou niveau de maturité dans les différents processus pour

lesquels le client les a sollicités : développement logiciel, support, hébergement...

Ce questionnaire basé sur des questions ouvertes, c'est à dire n'indiquant pas un choix ou une orientation particulière dans la réponse, permet au fournisseur de présenter avec un minimum d'effort et de contraintes, les caractéristiques de son offre de services, de son système qualité...etc.

Ce questionnaire une fois complété par le fournisseur est revu et, en fonction des réponses apportées et du niveau de risque associé au produit/service que l'on souhaite contracter, une décision de qualification ou de disqualification du fournisseur peut être prise ; si des compléments d'information sont nécessaires pour valider certaines réponses, un audit sur site ou à distance (par vidéo conférence) peut être décidé.

Dans ce dernier cas, le processus suivi est similaire à un processus d'audit classique avec l'information au fournisseur d'un agenda détaillé mentionnant l'objectif, le périmètre, les intervenants, les référentiels utilisés et le déroulement chronologique de l'audit.

La préparation de l'audit implique la création d'un référentiel pratique pour l'auditeur, notamment par la formalisation des critères d'audit argumentés qui vont être la référence des observations éventuelles.

Ces observations doivent faire l'objet d'une évaluation de leur criticité au regard du critère d'audit ; il est alors possible de réaliser un profil qualité du fournisseur tenant compte de la valorisation des écarts en critique, majeur et mineur.

Dans la plupart des cas, un plan d'actions correctives proposé par le client sera soumis au fournisseur pour action ; le suivi de ce plan d'actions peut être intégré dans la gestion des CAPA de la société réglementée ou sous-traité au prestataire en charge de l'audit.

Sujet	ID	Question	Document souhaité	Réponse fournisseur
Produit	EL-01	Décrire le produit faisant l'objet de la proposition : nom, version proposée, historique des versions		
Produit	EL-02	Le produit est-il standard (ne requiert aucune configuration), configurable, modifiable par des développements spécifiques ?		
Produit	EL-03	Le produit est-il la propriété de la société depuis sa création ou a-t-il été intégré suite au rachat d'une autre société ?		
Produit	EL-04	Quel part du chiffre d'affaires représente le produit dans le chiffre d'affaires global de la société ?		
Produit	EL-05	Comment ce chiffre d'affaires se décompose-t-il en revenus de licences (vente, location), maintenance applicative, hébergement, services, ...		
Produit	EL-06	Le développement du logiciel est-il externalisé (sous-traitance) ?		
Produit	EL-07	Quelle est la périodicité typique de mise à jour de l'application ?		
Cycle de vie	EL-08	À quel méthode générale correspond la méthode de développement utilisée par la société (cycle en V, agile, ...) ?		
Cycle de vie	EL-09	Cette méthode ou cycle de vie est-elle documentée ?	Descriptif du cycle de vie	

Audit Agenda

Company audited: [REDACTED]

Audit date: To be defined (webex)

Nature of audit: Supplier selection audit

Objective: Vendor Qualification for [REDACTED]

Scope: Supplier Quality Management System, including Software Development Life Cycle, Software Integration services

Audit team: Jean-Louis JOUVE, Senior consultant, COETIC (lead auditor)

Audit reference documents: cGMPs, 21 CFR part 11, Eudralex vol 4 annex 11, GAMP 5, PIC/S – Good Practices for Computerized Systems in Regulated “GXP” Environments

Topic	Duration (estimated in hour)
Quality System (QS):	1:00
Organization	
QS Manual & procedures	
Documentation/record management	
Training	
Sub-contractor management	
Regulatory expertise	

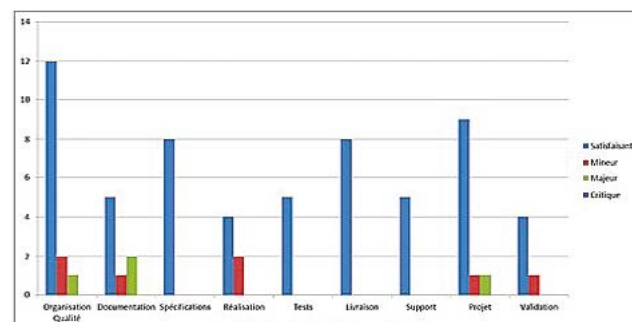


Figure 1 : Profil Qualité

Thème	Critère d'audit	Réf. BPx	Criticité
Locaux	Les accès aux locaux, équipements, services objets de la prestation doivent être maîtrisés ; la création, la modification, la suppression d'une autorisation d'accès doit être enregistrée.	BPF_EU_11 12.3 Forte BPD_EU 3.3.1 US_PART 11 11.10	

Cette approche à la fois simple et pratique permet un enrichissement progressif de la connaissance du fournisseur au travers des différentes phases d'évaluation auxquelles il aura été soumis tout au long de sa relation avec le client.

Il convient toutefois de réactualiser périodiquement cette connaissance par des revues et audits périodiques qui permettent également d'entretenir les échanges sur les pratiques et la confiance nécessaire à un partenariat réussi.

Bibliographie

- (1) AGENCE NATIONALE DE SÉCURITÉ DU MÉDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTÉ, Bonnes pratiques de fabrication, Bulletin officiel No2015/12 bis Fascicule spécial http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/sts_20150012_0001_p000.pdf
- (2) PHARMACEUTICAL INSPECTION COOPERATION SCHEME PI 011-3 25 September 200 http://www.picscheme.org/pdf/27_pi-011-3-recommendation-on-computerised-systems.pdf
- (3) OECD DRAFT ADVISORY DOCUMENT 161, THE APPLICATION OF GLP PRINCIPLES TO COMPUTERISED SYSTEMS, September 2014 <http://www.oecd.org/chemicalsafety/testing/Draft-OECD-GLP-Guidance-Document-computerised-systems.pdf>
- (4) WHO QAS/15.624 GUIDANCE ON GOOD DATA AND RECORD MANAGEMENT PRACTICES http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/Guidance-on-good-data-management-practices_QAS15-624_16092015.pdf
- (5) GAMP® 5: A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computerized Systems - February 2008 <http://www.ispe.org/gamp-5>
- (6) ISO 9011:2011 Lignes directrices pour l'audit des systèmes de management, novembre 2015 http://www.iso.org/iso/fr/catalogue_detail?csnumber=50675
- (7) <https://www.axelos.com/>

OUR TEST, YOUR CURE...



ENSURING A HEALTHY WORLD

YOUR Endotoxin Experts!



ASSOCIATES OF
CAPE COD
INTERNATIONAL

Specialists in Endotoxin and Glucan Detection

www.acciuk.co.uk

Du design à la production

Retour d'expérience du point de vue engineering.

By François DUCLOUX - SILAB
f.ducloux@silab.fr

C'est en mai 2014 que SILAB lance l'étude d'aménagement d'un plateau libre de 700m2 situé dans son Centre De Recherche... un beau défi pour cette entreprise indépendante créée par Jean Paufigue en 1984 à Brive la Gaillarde, France. SILAB développe, fabrique et commercialise, auprès des grands noms de l'industrie cosmétique, **des ingrédients actifs naturels** conformes aux réglementations internationales en vigueur et dont l'efficacité est scientifiquement démontrée. Avec plus de 85 chercheurs pluridisciplinaires hautement qualifiés, usant de technologies et d'équipements de pointe, l'innovation permanente est au cœur de la stratégie d'entreprise.



L'innovation amène les projets. Un projet pour les responsables techniques c'est toujours exaltant... Exaltant car cela signifie que l'entreprise investit, se développe ou se spécifie. Exaltant parce que c'est faire face à de nouveaux défis techniques pour produire mieux, plus, plus rapidement et toujours (voire de plus en plus) conformément aux réglementations internationales en vigueur de plus en plus exigeantes. Les choix techniques doivent impérativement être en ligne avec la production et la qualité tout en satisfaisant le management en terme de capacité, budget, retour sur investissement et maintenabilité.

Notre projet R&D porte sur la création de 7 nouveaux laboratoires d'activités spécifiques regroupés autour d'un pôle "Salles Blanches". La stratégie de la société s'orientant vers le

développement de nouveaux produits à destination de l'industrie pharmaceutique, il apparaît évident, au fil des réunions d'étude, que cet ensemble "Salles Blanches" doit pouvoir répondre aux normes BPF/GMP et ainsi permettre la mise à disposition de locaux et salles propres offrant des classes A/B ou ISO 5. Ces contraintes sont nouvelles pour SILAB et les enjeux sont majeurs. Le développement et la fabrication de ces nouveaux produits se feront dans le centre de recherche et développement de SILAB avant de pouvoir être transférés vers une étape industrielle. SILAB souhaitait faire des choix techniques et de systèmes qui sont directement transférables, exploitables, évolutifs vers l'étape de production industrielle qui doit suivre. **Cet objectif permet de garantir la pérennité, l'efficacité de déploiement et la stabilité éprouvée de**

→

la production dans son environnement.

Pour garantir cet objectif, SILAB s'adjoint les compétences d'une équipe de consultants spécialisés dans les métiers de la santé: le cabinet 5M PARTNER. Avec eux, SILAB élabore le design des salles. Après plusieurs semaines d'échanges, la conception de la ZAC est enfin validée. Rien n'est laissé au hasard: l'étude des flux: matières premières / produits / personnel / déchets, l'agencement des différentes pièces entre elles, la nature des matériaux, les qualités environnementales des classes sont définies. L'étape construction et les spécifications étant définies, SILAB a entamé l'étude du système de surveillance, le monitoring de la ZAC, qui joue un rôle majeur dans l'assurance qualité de la production de nos produits.

SILAB ne disposant pas de ce type d'installation, il a fallu en comprendre sa finalité: définition, couverture, type de monitoring, pré-requis et requis réglementaires, organisation des données, types de données, utilisation et maintenance de ces systèmes, capteurs, sondes, archivage, pilotage de lampes, etc.

A cette fin, des rencontres se sont déroulées sur site avec différents acteurs du secteur. La qualité et la teneur des échanges ont permis la compréhension in fine du besoin et d'alimenter un cahier des charges techniques spécifiques. La consultation, encadrée par la Maîtrise d'œuvre en charge du projet, s'est ainsi orientée vers 3 sociétés.

Le choix de la solution a été réalisé selon les critères suivants:

- la qualité technique: technologies des capteurs, architecture d'acquisition, robustesse de l'infrastructure. La surveillance des pressions et la gestion des cascades automatisées sont particulièrement critiques. Derrière de simples capteurs placés dans les salles, les sas et les couloirs se cachent la complexité de la gestion automatisée des cascades de pression avec comparatifs entre plusieurs points de prise.
- La qualité logicielle: fonctionnalités, évolutivité, qualité, rapport automatique. Exemples: les rapports prouvant le bon respect des cascades de pression, la facilité de calibration de nos capteurs, etc.
- La fiabilité du partenaire: solidité financière, certifications qualités, l'organisation, les références clients, le service après-vente, les compétences métier de l'acquisition et du traitement des données,
- les conditions commerciales : les prix et délais.

A ceux-là se sont ajoutés des critères plus spécifiques du système comme :

- son évolutivité dans le temps: sa maintenance, ses mises à jour;
- son déploiement aisé sans arrêt de production sur les unités de productions actuelles ou futures;
- le choix d'un système "non propriétaire" ouvert à tous types et toutes marques de capteurs;
- la possibilité de rapatrier des mesures d'équipements mobiles (compteurs particuliers) dans le même système pour créer un rapport unique;
- sa facilité de prise en main: l'ergonomie de l'interface "homme/machine", le mode paramétrage "user friendly" c'est-à-dire de pouvoir réaliser des modifications (ajout d'une salle, d'une sonde, d'un compteur particulier, d'un voyant, d'une vue, d'un calcul de tendances, etc.) sans passer par un expert !
- la constitution du rapport de lot avec l'ensemble des informations validées requises
- la gestion des droits d'accès conforme avec certificats et groupes d'utilisateurs.

D'autres critères notamment basés sur les "soft skills" ont également influencé le choix du partenaire et de la solution:

- la capacité d'écoute de l'interlocuteur (pouvoir s'adapter à notre besoin tout en nous challengeant),
- la qualité et la pédagogie dans les explications délivrées,
- la compétence dans l'analyse des systèmes déjà en place.

Tous ceux-ci ont été pris en compte pour le choix final. C'est donc à la société BiiON que le lot "monitoring" a été attribué tant pour sa solution que pour ses compétences techniques, sa disponibilité et son engagement dans le résultat.

Leur prestation "clé-en-main" incluait l'ensemble des capteurs de mesure sélectionnés en fonction de nos besoins, l'armoire automate, le système de surveillance/enregistrement (acquisition, renvoi d'alarmes, signalisation, etc.) et le logiciel d'exploitation des données (rapports, vues, courbes, tendances, etc.) KEOS (aujourd'hui rebaptisé Mirrhia). Il s'agit d'un système qualifié pris en charge par BiiON tant dans les aspects électriques, contrôle, configuration, qualification complète, formation et support. La solution est complète des capteurs au traitement de la donnée pour la surveillance des zones aseptiques, salles blanches et évolutive à tous les locaux ou pour tout équipement qui a besoin d'être monitoré.

Afin de garantir le niveau d'exigences prédéfini et d'assurer à l'exploitant des conditions de production conformes, le logiciel KEOS est complété par un logiciel de report des défauts (ALERT) qui remonte vers l'équipe de maintenance, via une société de télésurveillance, les alertes et alarmes préalablement paramétrées. Une attention toute particulière nécessitant nombre d'échanges et discussions en interne, a été portée sur la détermination de ces seuils de surveillance et tout particulièrement sur les seuils de pressions appliquées à chaque local. Ces dernières permettent de créer un système de barrière aux polluants aéroportés par application crescendo de pressions entre chaque pièce adjacente.

Enfin, un tel projet n'aurait pu réussir sans la participation de prestataires de grande qualité. Ainsi, les principaux intervenants dans la mise en place du monitoring ont tenu leurs engagements d'une manière très professionnelle en multipliant les échanges et en transmettant les informations techniques en temps utile.

En janvier 2016, SILAB crée la société SILTISS, nouvelle filiale du groupe qui a pour vocation le développement, la production et la commercialisation de biomatériaux d'origine naturelle, classés comme dispositifs médicaux de classe III, destinés à la médecine réparatrice pour les secteurs orthopédique, dentaire et la chirurgie maxillo-faciale. Une certification ISO 13485 est en cours d'élaboration avec le lancement des phases pré-cliniques, puis cliniques permettant l'obtention du marquage CE. Cette filiale bénéficie du nouvel outil de production mise en œuvre dans ce projet.

Aujourd'hui, SILAB a acquis une notoriété mondiale dans son domaine, basée sur des valeurs professionnelles sûres telles que l'indépendance, l'excellence et la qualité, tout en cultivant en interne des valeurs humaines fortes.

Glossaire

ZAC : Zone à Atmosphère Contrôlée

BPF/GMP : Bonnes Pratiques de Fabrication Pharmaceutique / Good Manufacturing Practices

Marquage CE : Matérialise la conformité d'un produit aux exigences communautaire conférant à ce produit le droit de libre circulation sur l'ensemble du territoire de l'Union européenne.

Extension, Revamping et Mutualisation de Systèmes de Contrôle Informatisés.

Par Benjamin CONSTANT - Cenexi-Lt, Jean-François DELCOUR - BiiON & Jean-Luc DEWEZ - Cenexi-Lt

Benjamin.constant@cenexi-lt.com

jean-luc.dewez@cenexi-lt.com

Cenexi-Laboratoires Thissen (CX-LT), installé à Braine-L'Alleud en Belgique, est un site pharmaceutique spécialisé dans le façonnage, en développement et en fabrication, de produits stériles injectables hautement actifs (formes flacon, seringue, liquide, lyophilisé...). En particulier, l'entreprise est connue depuis plus de 15 ans pour son savoir-faire et expertise en matière de développement de formulation et de fabrication de produits cytotoxiques lyophilisés pour le marché de l'oncologie.

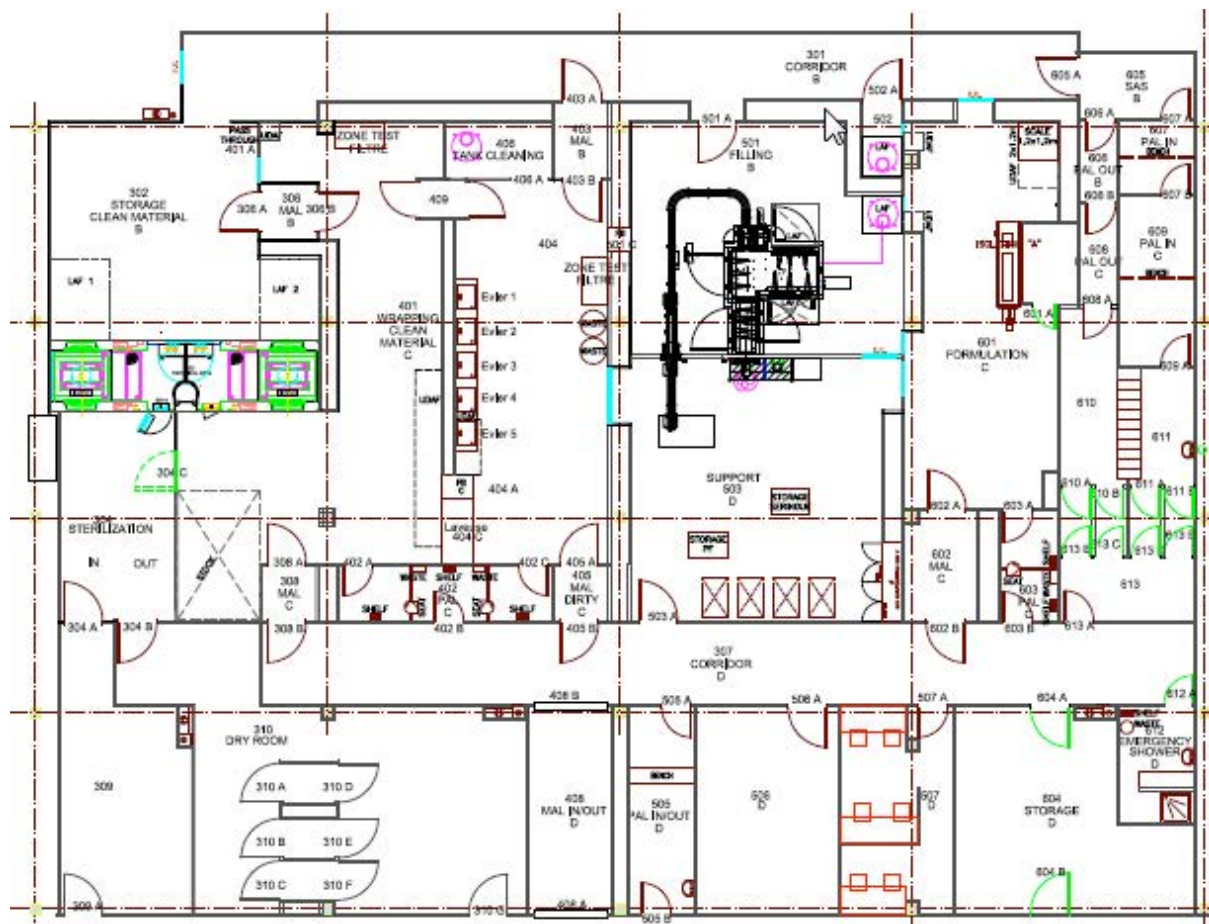


Depuis 2012, CX-LT mène une politique soutenue d'investissement visant à remédier et remettre à niveau certaines installations existantes et à « revamper » complètement certaines autres, voire certains bâtiments complets, dans le but d'y installer de nouvelles technologies de remplissage aseptique ou de faire de l'extension de capacités. C'est dans ce contexte très dynamique de projet engineering que s'est posée pour le site la question du revamping de systèmes de contrôle informatisés et de son intérêt particulier en termes de mutualisation au sein de l'entreprise.

En effet, CX-LT a procédé en 2015 au démantèlement de plus de 3.000 m² d'ancienne zone de production datant des années 80. Cette surface libre est d'ores et déjà en cours de reconstruction pour laisser place à :

- un complexe de remplissage aseptique de 750 m² principalement dédié à de la seringue pré-remplie;
- un complexe de stérilisation terminale de produit de 300 m² ;
- un complexe de remplissage stérile dédié à des formes galéniques "needleless".





Layout du complexe de remplissage aseptique principalement dédié à de la seringue pré-remplie et du complexe de stérilisation terminale de produit

Ces nouvelles zones s'installent en parallèle d'un complexe existant de 1100 m² de remplissage aseptique de flacon et ses 6 lyophilisateurs, dédié à la production cytotoxique ainsi que d'un complexe de développement entièrement équipé de deux suites de fabrication pilote GMP, dédié au développement de produits hautement actifs cyto et non-cyto.

La construction de nouvelles zones est une opportunité unique d'introduire de nouveaux systèmes informatisés et d'une remise à jour complète de l'architecture et des systèmes existants. La réflexion sur l'intégration de ces nouveaux systèmes, tels que l'EMS (Environmental Monitoring System), du SCADA (Supervisory Control and Data Acquisition) et la gestion d'alarmes est réalisée dans le cadre des guidelines du « Data Integrity » et de façon à pouvoir les étendre aux sites complets.

Bien souvent, l'implémentation de nouveaux systèmes est l'occasion d'une remise en cause et de revamping de systèmes vieillissants des anciennes zones encore en production. Ces derniers ne permettent pas toujours de répondre parfaitement aux standards et exigences réglementaires qui évoluent sans cesse.

Si l'étude et l'analyse sont bien menées, la mutualisation de nouveaux systèmes entre les nouvelles et anciennes zones de production induit les avantages suivants :

- **Systèmes informatisés communs pour différentes zones de production qui se traduisent par une uniformisation et un confort pour les utilisateurs tels que les départements production et qualité,**
- **Partage de structure software (licence) et hardware (serveurs, postes clients) qui implique une réduction de l'investissement et des frais de maintenance.**

Ces revampings et mises en commun de systèmes informatisés demandent cependant des efforts importants de qualification et validation. Les aspects de redondance et backup devront être particulièrement bien verrouillés afin de limiter les risques de défaillance.

La plupart de ces systèmes informatisés requièrent des installations sur différents serveurs. L'IT globale Cenexi implémente en parallèle une étude de virtualisation des serveurs qui permettra encore de réduire les coûts de maintenance hardware et de consommation énergétique.

La réussite d'un tel projet passe par le support d'un intégrateur qui se positionne en tant que véritable partenaire. L'étude et l'analyse sont un travail d'équipe entre l'intégrateur et les différents départements tels que l'engineering, la production et la qualité dont la validation.

Le tableau ci-dessous décrit les différents systèmes informatiques qui seront implémentés dans les nouvelles zones. Il met en évidence les revamping et mutualisations d'anciens systèmes des zones de production actuelle.

		Système de monitoring environnemental	Boucle d'eau pour injection et interlock portes	Alarmes techniques
Situation actuelle	Nouvelles extensions : Zone seringues pré-remplies Zone stérilisation terminale Zone « needleless »	Gestion du système de monitoring environnemental par "Mirrhia®" muni de 100 mesures analogiques, 8 comptages particuliers, 14 colonnes lumineuses et sonore	Développement sur "Wonderware®" (standard objet) pour - boucle d'eau pour injection, - Interlock portes et contrôle d'accès	Gestion des alarmes techniques par "Alert®" - 20 alarmes
	Zones actuelles de production et stockages	- Système de monitoring environnemental actuel muni de 60 mesures analogiques, 20 comptages particuliers, 17 colonnes lumineuses et sonores - Réseau "Dupline®" équipé de 70 mesures analogiques / Application software développement interne	- Gestion de la boucle d'eau pour injection avec PLC, interfaces machines localisés et enregistreurs papiers Gestion des interlocks portes et contrôle d'accès par boîtiers individuels localisés	Gestion des alarmes à partir d'un réseau "Dupline®" et d'une application software développée en interne - 90 Alarmes
Situation finale et future	Nouvelles extensions - Zone seringues pré-remplies - Zone stérilisation terminale - Zone « needleless »	Gestion du système de monitoring environnemental par "Mirrhia®" pour TOUTES les zones : - 100 mesures analogiques, 8 comptages particuliers, 14 colonnes lumineuses et sonores, - 60 mesures analogiques, 20 comptages particuliers, 17 colonnes lumineuses et sonores - Réseau "Dupline®" équipé de 70 mesures analogiques	Développement sur "Wonderware®" (standard objet) pour TOUTES les - boucles d'eau pour injection, - Interlock portes et contrôle d'accès.	Gestion des alarmes techniques par "Alert®" pour TOUT le site - 20 alarmes, - Réseau "Dupline®" et 90 Alarmes
	Zones actuelles de production et stockages			

En conclusion, ces revampings vont permettre de :

- Mutualiser différents systèmes informatisés à plusieurs zones du site complet ;
- Etablir des standards de développement pour l'engineering et la validation ;
- Augmenter le niveau de conformité ("compliance") par rapport aux exigences réglementaires ;
- Diminuer les frais de maintenance et fonctionnement.

Glossaire

Revamping : Réaménagement-Rénovation

Cytotoxique : La cytotoxicité est la propriété qu'a un agent chimique ou biologique d'altérer des cellules, éventuellement jusqu'à les détruire, par exemple

Forme galénique : Désigne dans l'industrie pharmaceutique la forme individuelle sous laquelle sont mis les principes actifs et les excipients (matières inactives) pour constituer un médicament. Elle correspond à l'aspect physique final du médicament tel qu'il sera utilisé chez un patient: comprimés, gélules, suspensions injectables, solutions pré-remplies en seringue... etc ;

Needleless : Système d'injection parentéral sans aiguille ;

EMS : Environmental Monitoring System

SCADA : Supervisory Control and Data Acquisition

Data Integrity : L'intégrité des données se réfère à maintenir et à assurer l'exactitude et la cohérence des données sur toute sa durée de vie, et est un aspect essentiel à la conception, la mise en œuvre et l'utilisation de tout système qui stocke, traite ou récupère les données

POUR LA QUALITÉ DE VOS ANALYSES NOUS INVESTISSONS

NOUVEAU LABORATOIRE ET TESTS PERFORMANTS

BPF & INSPECTÉ PAR LA FDA



SGS Life Science Services est reconnu pour son expérience analytique dans le développement, le transfert et la validation de méthodes ainsi que le contrôle de la qualité des médicaments et de ses matières premières.

D'une surface totale de 2 100 m², situé à proximité immédiate des principaux hubs logistiques, notre nouveau laboratoire BPF situé à Villeneuve-la-Garenne (92) a pour objectif de réduire le délai de traitement analytique des échantillons grâce à une efficacité technologique et opérationnelle accrue, mais aussi de soutenir scientifiquement ses clients dans la production et le développement des produits biologiques. Avec un réseau international de 20 laboratoires de contrôle qualité, de bioanalyse, de sécurité virale et de caractérisation cellulaire situé dans 11 pays, SGS, votre partenaire Santé-Qualité, vous propose des solutions performantes personnalisées.

Pour plus d'informations : 01 41 06 95 85 - fr.pharmaqc2@sgs.com - www.sgsgroup.fr/lifescience

SGS EST LE LEADER MONDIAL DE L'INSPECTION, DU CONTRÔLE, DE L'ANALYSE ET DE LA CERTIFICATION

WHEN YOU NEED TO BE SURE

SGS

BioCloud4.0

A patient-centric global IT solution of the new generation, designed for biotech organizations.

By Anne CASSART & Pierre KAYENBERGH - BiiON
pierre.kayenbergh@biiion.com

How an integrated IT solution will enable the biotech manufacturing units to drastically reduce the costs of producing advanced therapy medicinal products (ATMP).

The health sector sees the emergence of new generations of innovative therapies, among which promising approaches are related to gene and cell therapies. This evolution often leads to the deployment of patient-centric processes, implying not only dramatic changes

in the bio-production processes but also significant increases of the treatment costs.



Specific needs of biotherapy companies

Contrarily to traditional therapeutic approaches for which companies of the pharmaceutical sector are structured for producing standard treatments (product-centric), some of the new biotherapy strategies are characterized by the individualization of the treatment production (patient-centric). As a result, traditional IT solutions (integrated management IT, product-centric) that are used by the companies of the pharmaceutical sector are no longer adapted to the needs of new generation biotechnological companies (patient-centric).

Those new companies also go through a structure and size transformation linked to their progression through clinical phases. They evolve from a “research lab” stage to the “industrial company” stage. Consequently, those companies are facing the complex challenge of creating the IT and technical infrastructure supporting the management, manufacturing and environment monitoring tools of their production sites. Ideally, the capacity of this infrastructure should scale to the evolution of the company activity volume. The transformation process is both difficult and risky. The adoption of a global, centralized, scalable solution verticalising all IT support functions will simplify that process, reducing risks and removing potential growth brakes.

More particularly, the specific needs of relatively young companies dealing with patient-centric production processes include the need to produce at an affordable cost, very flexible production rooms, the full integration of the treatment administration chain, and, last but not least, GxP¹ compliant document management and qualification of the software solution.

Currently these companies have to deal with a series of limitations. The cleanrooms are highly wired, which reduces their flexibility and agility in adapting the production schedule. Sensors are rarely configurable remotely and do not allow for sufficient flexibility in data capture frequency variations, while management systems can only cope with a limited number of sensors. Traditional wireless communication technologies (Wi-Fi) generate largely inhomogeneous electromagnetic fields with a strong intensity in some areas and do not ensure a proper function guarantee (SLA) within a clean room (Faraday cage effect).

The limitations also apply to software solutions. Traditional GxP compliance solutions lead to unmanageable systems for autologous bio-producers, for example. Market-available ERP solutions are “product-centric” and not easily customizable (and probably would not be efficient) for supporting many asynchronous parallel patient-centric processes.

In order to address those major challenges, the biotech industry will need to adopt and deploy the principles of lean manufacturing and of the Industry 4.0 concept.

The proposition

Lean manufacturing and Industry 4.0 principles are the most promising approaches to address the above-described challenges: continuous supply chain management, connected machines, mass individualization, continuous follow-up and control, augmented operator, intelligent products... All these elements are likely to bring tremendous benefits to bio-manufacturing actors, as in other industrial sectors.

Internet of Things, wireless communication, Cloud technologies are the foundation technological building blocks that the BioCloud4.0 Consortium is going to adapt, extend, improve and integrate in order to build the BioCloud4.0 product.

BioCloud4.0 is an integrated system solution consisting of a new generation of hardware and software products (and associated services) enabling revolutionary bio-production methods, thanks to sensor miniaturization, a specific and reliable wireless technology, a technology integration box and patient-centric IT functions.

BioCloud4.0 aims at deploying the principles of lean manufacturing and Industry 4.0 within the production processes within small and large biotech and pharma actors facing patient-centric processes challenges. There is, anyhow, no doubt the whole pharmaceutical industry will also benefit from these developments.

The main development axes

- Create, develop and validate a new « Patient Centric » IT solution tuned to the specific requirements related to bioproduction processes within clean rooms.
- Develop, optimize and validate a wireless radiating cable² communication technology with high reliability, extremely low electromagnetic field intensity and wide broadband capacity.
- Develop and validate new intelligent, wireless, miniaturized, energy-autonomous sensor generations optimized to clean room conditions.
- Create and validate an integrated solution consolidating electronic and IT technologies (measurement, transmission, processing, and management) for bio-production companies.
- Initiate a strong regional ecosystem of industrial and academic partners for a long-term innovation strategy.

BioCloud4.0 research activities will be driven by the requirements of advanced-therapy medicinal products (based on genes, cells or tissues) production in clean rooms, as these companies combine the most technical challenges for the BioCloud4.0 solution.

The approach

The Sapristic group (ERP specialist and IT supplier for clean room environmental control through its daughter company BiiON) has led a strategic thought process which was extended in the framework of a working group coordinated by Agoria³ (with the participation of SEE Telecom and UCL – Université catholique de Louvain), and benefited from an Innofaster⁴ guidance proposed by the OpenHub of Louvain-la-Neuve.

Extensive discussions with target users have helped to clearly identify a market opportunity as well as the specific needs that are currently unsatisfied. This work has led to the strategic vision of what this project BioCloud4.0 implements: the development of a new integrated solution for information capture, transfer, processing and management structured around the patient (patient-centric), based on the principles of Industry 4.0, exploiting Cloud, IoT⁵ and innovative wireless technologies and suited to the specific needs of the new biotechnological companies.

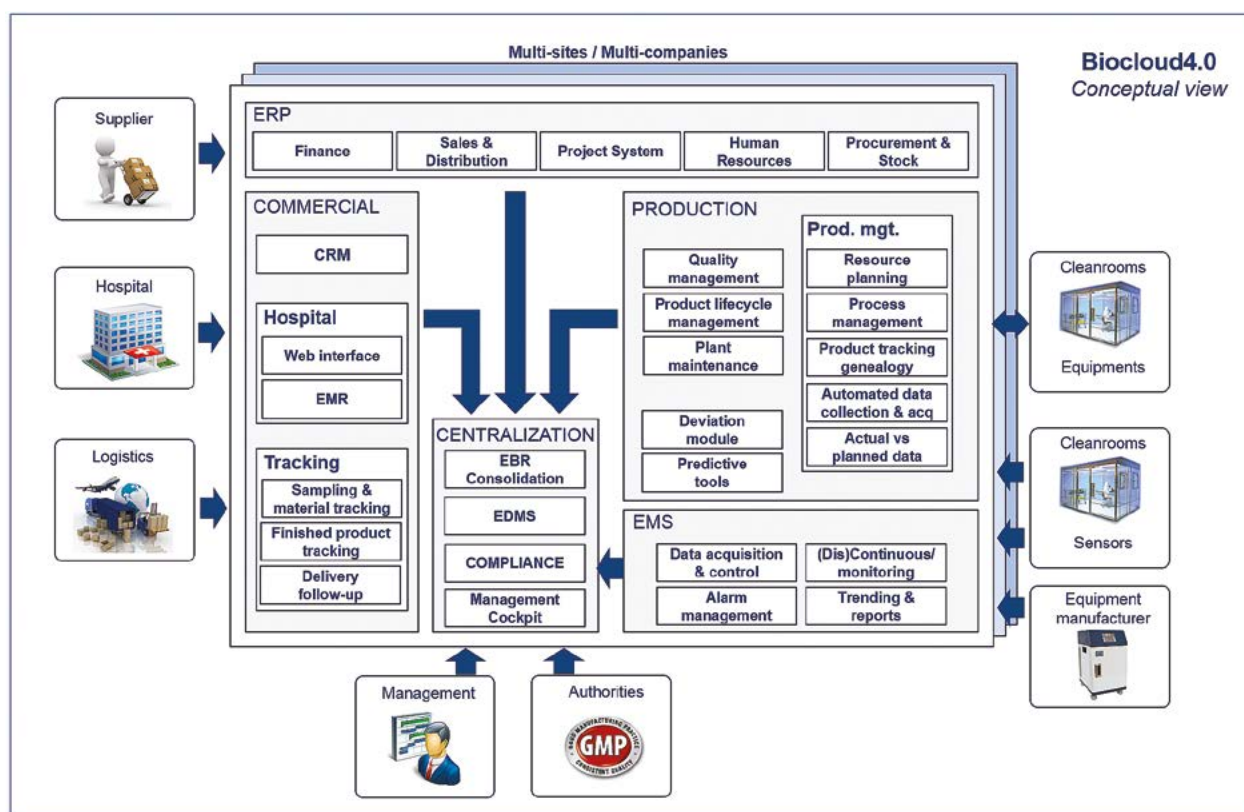


Table 1. Description of affinity resins used in Fab binding evaluation.

To implement this strategic vision, the initial partnership has been extended to JUMO Automation and UCL for their expertise in industrial sensors, to ISSEP for their expertise in the analysis of electromagnetic fields and in particular the radiating cable⁶ technology and to UMONS (Université de Mons) for the network expertise.

The specific end-user viewpoint is represented by MaSTherCell (a Contract Development and Manufacturing Organisation) and Novadip Biosciences (a biopharmaceutical company focused on new generation of autologous therapies from adipose stem cells adapted to hard and soft tissues reconstruction), target SME for BioCloud4.0, and complemented by the contribution of an external Advisory Board.

Expected deliverable: the BioCloud4.0 solution

The main project outcome consists of an integrated solution (here referred to as the BioCloud4.0 solution) for information capture, transfer, processing and management centered around the patient, based on the principles of Industry 4.0, and adapted to the specific needs of biotechnological companies dealing with patient-centric bio-production processes.

The BioCloud4.0 solution consists of the following modules:

- A new generation of geo-localized wireless sensors meeting the needs of the pharmaceutical sector.

- A wireless telecom solution suited for the health sector, based on the radiating cable technology, with high reliability, high throughput and low electromagnetic field.
- A cloud-based, integrated biopharmaceutical-oriented, patient-centric Enterprise Resource Planning (ERP) solution supporting the whole production chain up to treatment delivery and administration including:
 - ✓ A Customer Relationship Management (CRM) tool
 - ✓ A Quality Management System (QMS)
 - ✓ Modules for production management, Human Resources, Finance, Accounting, Supplier, Stock and Third-party management.
- A Manufacturing Operation Management System.
- An Environment Monitoring System (EMS); evolved from Mirrhia, which is currently commercialised.
- A centralization module (data base) allowing advanced reporting to management and authorities.
- The Mirrhia Box and an integration layer, allowing to easily connect all hardware and software components of BioCloud4.0.

The project BioCloud4.0 will stretch over 3 years. The project management strategy has been designed in an agile and evolutionary way in order to progressively integrate and validate the intermediary versions of BioCloud4.0 alongside the development. This allows

making sure that validation operations can be done on partial (or “hybrid”) solutions during the project lifetime, so that these intermediary versions of BioCloud4.0 can go to market even before the project end.

Quality requirements for Life Sciences

To conclude, developing a software for the Life Sciences sector (especially the pharmaceutical sector) translates into specific quality constraints. These relate not only to the way the software has to behave but also how it has to be developed and tested. Respecting GAMP5 rules and V-shape quality framework are a must in this regard. A SaaS architecture will carry out other types of rules and constraints to comply with, rising the challenge at higher level of qualification.

Bibliographie :

- [1] GxP: Good (Anything...) Practice as a generic way to designate GMP (Good Manufacturing Practice) and any other types of Good Practices relevant for the addressed business.
- [2] The radiating cable (or leaky cable, or leaky feeder) is a communication system, that presents significant advantages as compared to Wi-Fi technology (see https://en.wikipedia.org/wiki/Leaky_feeder).
- [3] Agoria (<http://www.agoria.be/>) is the Belgian federation of the technology industry.
- [4] See <http://www.openhub.be/>.
- [5] IoT: Internet of Things.
- [6] The radiating cable (or leaky cable, or leaky feeder) is a communication system, that presents significant advantages as compared to Wi-Fi technology (see https://en.wikipedia.org/wiki/Leaky_feeder).



VARIOSYS®

PSI-L s'adapte comme un caméléon

Un isolateur de production flexible

Grâce aux modules rapide et facile à échanger, adaptés aux machines de remplissage de flacons/seringues, aux processus de formulation et d'assurance qualité.

Difficultés du management des SI sur un site pharmaceutique.

By Olivier CORRIGER - Recipharm Monts
Olivier.Corriger@recipharm.com



Même si les Systèmes Informatiques apportent des gains significatifs (vision d'entreprise, sécurité, traçabilité, temps, ...), le management de ces S.I. n'est pas toujours un long fleuve tranquille et doit être intégré tout au long de leurs vies.

De nos jours, l'outil informatique est omniprésent dans le monde industriel et les sites pharmaceutiques n'échappent pas à la règle. Toutes les activités de production (qualité, fabrication, conditionnement, contrôles, logistique, maintenance...) sont supportées par des systèmes informatisés.

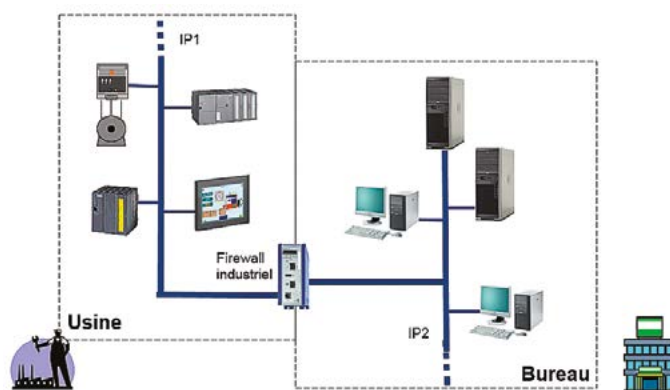
Les points clefs des S.I.

a. Les data

L'informatisation de nos process demande une organisation pour la sécurisation de ces données, ainsi que la mise à disposition pour les services qui en ont besoin dans leur prise de décision. En exemple, nous pouvons citer les compteurs particuliers. Une évolution de la technologie nous a permis d'améliorer notre sécurité en installant des compteurs avec une mémoire tampon. En cas d'une éventuelle coupure réseau, il nous est possible de récupérer les données et de poursuivre la production.

b. Les accès aux S.I.

La gestion des accès à des systèmes multiples nécessitent autant que possible une administration centralisée afin d'éviter tout blocage d'accès sur des plages horaires étendues. En effet, un PRID et un code d'accès centralisé permettent de soulager la mémoire de chacun. De plus cela facilite le changement régulier et obligatoire de ce mot de passe.



c. La mise en réseau

Avantages

Les principaux avantages d'une mise en réseau sont :

- une administration centralisée,
- une maintenance à distance permettant d'accéder à toutes les zones même les plus inaccessibles,
- le transport des données pour l'archivage.

Inconvénients

Les principaux risques sont :

- les points d'entrée sur le réseau,
- les maintenances (réalisées avec un mauvais paramétrage...)
- l'interconnexion avec un autre réseau type bureautique.

Il est primordial de séparer les réseaux industriels et usines afin que chacun ait leur propre infrastructure, avec des produits adaptés à leur environnement.

La gestion des S.I.

a. La restauration

La restauration des systèmes est une étape obligatoire afin de garantir la pérennité du process. Des tests doivent régulièrement être effectués en conditions réelles car nous pouvons rencontrer des problèmes de licences, de support matériel ou de version de logiciel.

b. La maintenance des SI

La maintenance des bases de données est un vrai problème pouvant bloquer un SI. En particulier, la purge pour certains anciens systèmes (Standalone) doit se faire manuellement avec une fréquence d'intervention importante.

Nous pouvons rencontrer des incidents d'impression automatique de rapport. Le problème est que, ne disposant pas de son rapport, l'opérateur peut être bloqué dans la suite de son process. Les conséquences pour un problème (banal) peuvent être considérables.

Le Bug ou le plantage, une situation à laquelle nous avons tous été confrontés peut être difficile à expliquer auprès des services qualité.

Les systèmes permettant de pouvoir récupérer les données brutes peuvent permettre de se sortir d'une situation bien souvent compliquée.

Au vu de ces quelques exemples, la maintenance d'un S.I. demande un suivi, par des fiches d'incident par exemple et un monitoring des paramètres de performances du système qui feront partie intégrante du plan de maintenance préventive.

Une revue périodique du S.I. est nécessaire pour faire un bilan avec l'administrateur (accès, monitoring, incidents...). L'ensemble de ces opérations sera archivé dans un dossier de vie. Cela peut nécessiter des ressources significatives pour un parc important de SI GXP.

→



c. L'obsolescence

L'obsolescence du matériel ainsi que des OS demandent une anticipation et une veille permanente afin d'anticiper le changement car cela a pour conséquence de ne plus avoir ni de support technique ni la possibilité de développement complémentaire.

Afin d'établir un plan de gestion de l'obsolescence, il ne faut pas hésiter à consulter les sites des fabricants afin d'avoir la durée de vie de leur matériel. Ce plan peut bien sûr tenir compte de la criticité du S.I.

Parfois le manque d'un simple câble permettant le transfert de programme sur un pupitre, peut vous empêcher de redémarrer une machine. Par expérience, conservez vos anciens matériels sinon, petite astuce pour trouver d'ancien composants (carte, CPU, PC), consultez vos amis Google ou EBay.

A titre d'exemple pour un atelier installé en 1998 comprenant un système de supervision et son automatisme nous avons upgradé le logiciel et remplacé le matériel en 2005.

De 2005 jusqu'en 2015 différentes montées de version ont été réalisées.

En 2015, suite à la fin de vie du produit, nouveau changement de logiciel de supervision et dématérialisation du matériel par des machines virtuelles.



Glossaire

PRID : Référence d'identification personnel

OS : Système d'exploitation

Standalone : Autonome

GXP : Bonne pratique

Conclusion

Une des problématiques principales est de gérer la durée de vie de ces systèmes qui peut être courte d'un point de vue industriel. Cela est lié à l'évolution technique de plus en plus rapide du matériel, des réseaux et des logiciels. Le management des S.I. est devenu crucial dans notre métier pour garantir une fiabilité et une sécurisation de nos process.



OPTIMIZE YOUR CLEANING PROCESSES

Cleaning processing equipment can be a time- and utility-consuming process. STERIS Life Sciences is the global leader in providing solutions to the most difficult cleaning challenges in regulated industries. Through our Process and Cleaner Evaluation (PACE®) Program, we can optimize the chemistry, temperature, and application method to make your cleaning process as efficient as possible. STERIS Life Sciences also offers an unmatched documentation package to support the implementation of our solutions, and a Technical Support team dedicated to ensuring your cleaning process operates smoothly.

For more information on how to optimize your cleaning process, please contact us at

www.sterislifesciences.com

Science & Solutions for Life

L'agenda

Événements A3P 2016

Forum A3P Belgique
20 OCTOBRE
BELGIQUE

Conférences, visite de site, exposition

Particules Visibles
5 JUILLET
Le Vaudreuil, FRANCE

Conférences, tables rondes, exposition

Forum A3P Suisse
27 SEPTEMBRE
SUISSE

Conférences, visite de site, exposition

Endotoxines
20 SEPTEMBRE
Lyon, FRANCE

Conférences, tables rondes, exposition

Congrès international A3P
15, 16 & 17 NOVEMBRE
Biarritz, FRANCE

Conférences, ateliers, exposition

Forum A3P Algérie
20 OCTOBRE
Oran, ALGERIE

Conférences, exposition, visite du site de Sophal

Forum A3P Maroc
DÉCEMBRE
Casablanca, MAROC

Conférences, ateliers, exposition


 PROGRAMMES ET INSCRIPTION
 SUR WWW.A3P.ORG



Près de **30 sujets** abordés,
répartis en **5 domaines** spécifiques
au "Propre et Stérile"
animés par **15 experts** reconnus dans
chacun de leur domaine.



Toutes nos formations se déroulent
au 30, rue Pré-Gaudry à Lyon 7^{ème}.



Systèmes Informatisés

- Cloud Computing et réglementation pharmaceutique
Date : 29 septembre // SIO1
- Évaluation des fournisseurs IT/IS : Outils et pratiques
Date : 20 octobre // SIO4



Maîtrise de la Contamination

- Elaboration d'un programme de bio-nettoyage en salles propres en environnement BPF
Date : 6 septembre // MC07
- La nouvelle version de la norme ISO 14644-1
Date : 8 septembre // MC06
- Analyse du risque particulière dans les produits stériles et injectables : analyse, points critiques et maîtrise, gestion de la criticité des déviations / OOS associés
Date : 13 & 14 septembre // MC10
- Les contrôles d'environnement en ZAC : « Réglementation et méthodes pour garantir la recevabilité des contrôles
Date : 27 et 28 octobre // MC01
- Validation des procédés de nettoyage des équipements de production en industrie pharmaceutique
Date : 13 et 14 décembre // MC02



B.P.F.

- L'Annexe 1 des GMP Eu : les points critiques, leur analyse et leur interprétation
Date : 27 et 28 septembre // BPF05
- Gestion du risque qualité (ICH Q9) des procédés stériles
Date : 29 et 30 novembre // BPF03



Process

- Stérilisation par la chaleur : principes, validation et production Fondamentaux et aspects pratiques
Date : 20 et 21 septembre // PROC05
- Travail en campagne en isolateurs de production
Date : 19 octobre // PROC07
- Lyophilisation 3 : expertise et maîtrise des procédés et de la qualité
Date : 25 et 26 octobre // PROC03

Un espace Formation unique en plein cœur de Lyon



Situés à 15 mn de la gare de La Part Dieu, au cœur du quartier Biodistrict Lyon-Gerland, territoire phare de l'innovation en Biotechnologies et Santé de la métropole, les locaux offrent d'excellentes conditions de travail :

- salles éclairées par la lumière naturelle, climatisées et insonorisées
- mobiliers neufs et ergonomiques
- rétroprojecteurs HD pour les présentations
- accès wi-fi, connexion haut débit
- café, thé et boissons de qualité
- accessible aux personnes en fauteuil roulant.

Informations & inscriptions sur www.a3p.org



EXPERTS DANS LA GESTION DE DONNÉES
DE PRODUCTION EN TEMPS RÉEL

Sapristic

ILISTRIA®
Gestion complète intégrée



DRELLIA®
Gestion flexible
des ressources



KERRHIA®
Efficience & Qualité
des processus opérationnels



WISTRIA®
Notification universelle



MIRRHIA®
Monitoring environnemental



**PARTENAIRE D'EXCELLENCE POUR LE SECTEUR
DES SCIENCES DE LA VIE.**

PRODUITS DE HAUTE TECHNOLOGIE & SERVICES SUR MESURE
EN AUTOMATION ET INFORMATIQUE INDUSTRIELLE.