

# La Vague

LE MAGAZINE DE LA PHARMA ET DES BIOTECHS

N° 45 | Avril 2015  
Trimestriel



## Bioproduction



**Congrès international Bioproduction , 26 & 27 mai 2015 à Lausanne**

- **Cahier Pratique : Les outils de résolution de problèmes dans le cadre d'un programme d'amélioration continue de la Qualité**
- **Stratégies de mise en place et de gestion de la bioproduction selon les BPF**

# Sommaire

<b>L'édito</b>   Biotechnologies, Biothérapies, Bioéthique, Biomatériaux, Biomarqueurs, Bioproduction, Bioéconomie ... Comme le monde est Bio ! .....	3
<b>Ils ont participé à ce numéro</b>   .....	4
<b>Actualités</b>   .....	5
<b>Billet d'humeur</b>   .....	6
<b>Stérédico</b>   DBS comme ... ..	7
<b>Technologie/Process</b>   Les systèmes de confinement : Sources de sécurité et d'un business amélioré ..	9
<b>Évènement A3P</b>   Forum A3P Belgique, 5 & 6 mai à Charleroi .....	11
<b>Évènement A3P</b>   Bioproduction, 26 & 27 mai à Lausanne .....	12
<b>Évènement A3P</b>   Passerelle StartUp .....	14
<b>Innovation</b>   Stratégies de mise en place et de gestion de la bioproduction selon les BPF .....	15
<b>Technologie/Process</b>   Désinfectant Validation : a roadmap for regulatory compliance .....	19
<b>Cahier Pratique</b>   Des outils de résolution de problèmes dans le cadre d'un programme d'amélioration continue de la Qualité .....	23
<b>Retour d'expérience</b>   Collaboration pour le développement d'un procédé.....	29
<b>Technologie/Process</b>   De l'importance des intégrations dans LIMS .....	31
<b>Technologie/Process</b>   Freeze drying with collapse is not necessarily bad for stability and can reduce cost .....	33
<b>Technologie/Process</b>   Prenez-vous trop de risques ? Adoptez la nouvelle approche qualité « QbD » pour vos cycles de lyophilisation .....	35
<b>Management</b>   « Partage d'expérience et de petits trucs... » / épisode2 .....	37
<b>Agenda</b>   .....	39

**La Vague**  
 Revue trimestrielle et gratuite, de liaison des adhérents de l'Association A3P.

A3P Association  
 30, rue Pré Gaudry- 69007 Lyon  
 Tél. 04 37 28 30 40  
 E-mail : a3p@a3p.asso.fr

• 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

• Membres du Comité de rédaction :  
 G. ECOTIERE, F. MOREL, J. NAVELLOU,  
 E. PETAT

• Coordinateur technique :  
 Frédéric ESTASSY  
 E-mail : festassy@a3pservices.com

• Graphisme : A3P Services  
 E-mail : storgue@a3pservices.com

• Imprimeur / Routeur :  
 2PRINT - 42000 Saint-Étienne

• ASSOCIATION RÉGIE PAR LA LOI DE 1901.  
 DÉPÔT LEGAL : Janvier 2014  
 ISSN 1298-0471  
 N° de siret 388 277 923 000 40

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



## ANALYTICAL SERVICES

Provider for the pharmaceutical, chemical, cosmetic, biotechnological and medical devices industries

### MICROBIOLOGY



- Sterility test (isolator)
- Rapid Sterility Test (5 days)
- Bioburden, Microbial limit test
  - Challenge test
    - Antibiotics
    - AMES test
- Disinfectant efficacy & validation
  - Integrity tests (CCIT, MIT)
  - D-Value



### MOLECULAR BIOLOGY

- Identification of bacteria, yeasts and moulds by DNA sequencing (by MicroSEQ®)
- Mycoplasma detection by real time PCR (EP 2.6.7)
- Quantification of residual DNA by real time PCR (CHO, E.coli, HEK,...)
- Development and validation of assays for quantification of residual proteins (HCP)

### PHYSICO/CHEMICAL ANALYSIS



- Analytical Services for Small Molecule Drugs
  - Analysis of Biopharmaceuticals
- Solid-State Development : Polymorphism, Salts & Crystallization
  - Extractables & Leachables
    - Particles
      - Trouble shooting
    - Heavy metals (ICP-MS)
      - Pesticides
  - Cleaning validation



### TOXICOLOGY & CELL BIOLOGY

- Biocompatibility studies under ISO 10993 & USP<87> and <88>
- Pyrogen testing (endotoxins & in-vitro pyrogen quantification)
- Cell based assays
- Potency, Characterization & Cell culture testing
- Cytotoxicity
- Genotoxicity

### Confarma a Solvias group business unit

STABILITY STUDIES ACCORDING TO ICH GUIDELINES GMP, cGMP (FDA approved), GLP, ISO 17025, ISO 9001

CONFARMA FRANCE SAS - Z.I. rue du Canal d'Alsace - F-68490 Hombourg

Tel.: +33 (0) 389 83 37 20 - Fax: +33 (0) 389 83 37 29 - E-Mail: info@confarma.fr - Internet : www.confarma.eu

## L'édito

# Biotechnologies, Biothérapies, Bioéthique, Biomatériaux, Biomarqueurs, Bioproduction, Bioéconomie ... Comme le monde est Bio !

**L**es biotechnologies prennent une place de plus en plus prépondérante dans notre environnement.



Patrick Mahieux  
Transgène  
mahieux@transgene.fr

Les biotechnologies traditionnelles basées sur la fermentation connues empiriquement depuis des millénaires dans l'alimentaire se sont développées dans les sciences du vivant pour donner des médicaments de première importance avec les antibiotiques.

Les biotechnologies modernes apparaissent à la fin du XXème siècle avec la connaissance de l'ADN et de l'ARN où protéomique et génie génétique prennent leur expansion.

Dans les années 1980, les techniques basées sur la transgénèse révolutionnent les biotechnologies et sont à la base des nouvelles innovations. En sélectionnant un gène d'intérêt et en l'introduisant dans le patrimoine génétique d'un organisme, il devient alors possible de conférer à cet organisme des propriétés particulières: produire une protéine, résister à l'environnement, etc.

Ces technologies ont apporté au domaine de la santé des nouveaux médicaments comme les insulines, les vaccins recombinants, les protéines recombinantes, les facteurs de croissance, les anticorps monoclonaux, la thérapie cellulaire, la thérapie génique et les vecteurs viraux mais aussi des nouveaux outils de diagnostic en permettant de détecter des acides nucléiques, des protéines et des anticorps dans un prélèvement sanguin par exemple.

Aujourd'hui, la combinaison médicament et outil de diagnostic est en train de devenir un standard notamment en oncologie avec le développement du **couple médicament/biomarqueur**. On parle aussi de test compagnon. Le biomarqueur va sans nul doute constituer la base de la médecine du XXIème siècle qui sera de plus en plus

personnalisée. Un nombre important de marqueurs moléculaires a été étudié dans le but d'établir un pronostic ou encore de déterminer la réponse à un traitement ou les deux. Ces marqueurs biologiques ou moléculaires sont utilisés en routine dans certains cancers, comme par exemple HER2 (une protéine membranaire), et ils sont déjà commercialisés.

L'importance des biotechnologies dans la recherche et le développement de nouvelles molécules est très sensible aujourd'hui. Les biomédicaments représentent une part croissante des médicaments accessibles aux patients. En 2014, la part des biomédicaments enregistrés auprès de la FDA représentait plus de 35%. Sur cette même période a eu lieu via l'EMA le premier enregistrement dans le monde d'une thérapie à base de cellules souches.

Les biomédicaments sont omniprésents dans notre arsenal thérapeutique et la bioproduction est en train de supplanter la chimie de synthèse. La biorévolution est en marche et la bioéconomie prend une part croissante dans la production de richesse mondiale.

***A tous ceux qui souhaitent mettre le cap sur la bioéconomie via la bioproduction, A3P vous donne rendez-vous à Lausanne les 26 et 27 Mai prochains à son congrès international Bioproduction.***

=> Toutes les informations page 12 et 13

## Ils ont participé à ce numéro

### Technologie / Process

p.33

**Dr Sophie Declomesnil** is the manager of Research and Development at LYOFAL (SYNERLAB group) leading collaborative research activity of client projects. Over the past 19 years, she has been working at Lyofal and is responsible for the lyophilisation development of the company focusing on formulation, freeze drying cycle development and thermal properties of the products and also tech transfer.



After graduating in science and engineering in the graduate Agrosup DIJON, a French National Institute of technology for Life, Food and Environmental Sciences, she received a Doctorate in Biotechnology from the University of Picardie (France).

### Retour d'expérience

p.29



**Monsieur Pierre Heimendinger**  
Responsable du Développement, Transgene



**Monsieur Antony Da Silva**  
Ingénieur Développement des Procédés, Transgene



**Mademoiselle Margaux Desnoyer**  
Ingénieure Développement des procédés, Transgene



**Monsieur Jean-Christophe Drugmand**  
Responsable Développement culture cellulaire, Pall Life Sciences

Ils se sont prêtés à une série de questions-réponses afin d'apporter leur retour d'expérience dans le cadre d'un projet de développement et d'industrialisation de bioprocédés en culture cellulaire.

### Technologie / Process

p.19

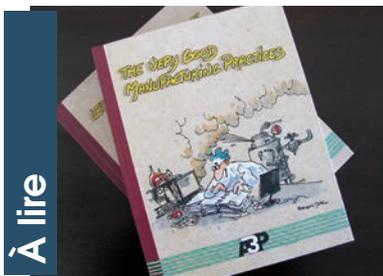
**Carol A. Bartnett** is a Senior Scientist in the R&D Microbiology Laboratory at STERIS Corporation. She has over 25 years of experience as a microbiologist in the FDA-regulated pharmaceutical and medical device industries. Her expertise includes USP testing of pharmaceuticals, Quality Control/Quality Assurance laboratory operations, disinfectant efficacy testing and contamination control in critical environments. Ms. Bartnett holds a B.S. in Microbiology and is a NRCM registered Specialist Microbiologist in Consumer and Industrial Microbiology—Pharmaceutical/Medical Device/Cosmetics.

**Jim Polarine, Jr.** is a technical service manager at STERIS Corporation. He has been with STERIS Corporation for over fourteen years. His current technical focus is microbial control in cleanrooms and other critical environments. He has lectured in North America, Europe, Asia, and Latin America on issues related to cleaning and disinfection in cleanrooms. Mr. Polarine is a frequent industry speaker and published several book chapters and articles related to cleaning and disinfection and contamination control. He is active on the PDA task force on cleaning and disinfection and the PDA task force on Microbial Deviations and a co-author on the technical reports. He is also active with the IEST Special Topics Committee on Cleaning and Disinfection and is also part of the faculty at the University of Tennessee Parenteral Medication course. Mr. Polarine graduated from the University of Illinois with a Master of Arts in Biology, and is a member of the PDA, SIMB, ISPE, IEST, ASM, ASTM, AAAS, AOAC, and ACS.

**Elaine Kopis Sartain** is the Sr. Director of Global Marketing and Technical Services for the Life Sciences Division of STERIS Corporation, manufacturer of contamination control and prevention equipment and products. In this position her focus area is microbial control in cleanrooms and other critical environments, and selection and validation of CIP cleaning agents. Elaine is responsible for providing assistance to STERIS customers in selection and application of disinfectants and cleaners and for providing educational seminars and literature to customer groups. Elaine has lectured on microbial control in cleanrooms throughout North America, Europe and Asia, and has numerous published articles on contamination control related topics. Elaine is a member of the Association of Official Analytical Chemists, the American Chemical Society, the Institute of Environmental Sciences and Technology, and the Parenteral Drug Association. She has a B.S. degree in Chemistry from Southern Illinois University.

**David J. Shields** has been with Biotest Laboratories, Inc., a subsidiary of STERIS Corporation, for five years and has over ten years of industry laboratory experience. He currently holds the positions of Laboratory Supervisor and Biosafety Officer, focusing upon disinfectant efficacy qualifications, re-usable device cleaning and method and process development and validation. He is an ISO 13485 Lead Auditor. Dave has a B.A. in Biology and an M.S. in Management.

## Actualités A3P



À lire

### À découvrir, à offrir !

The Very Good Manufacturing Practices de François Morel / TOME 2 intégralement traduit en anglais.

Coup de crayon incisif, humour décapant, le regard aux aguets ; il traque la situation cocasse, la procédure inapplicable ou l'énormité technique. Mais attention, ici tout est en douceur : la vulgarité est proscrite et la méchanceté n'est pas de mise.

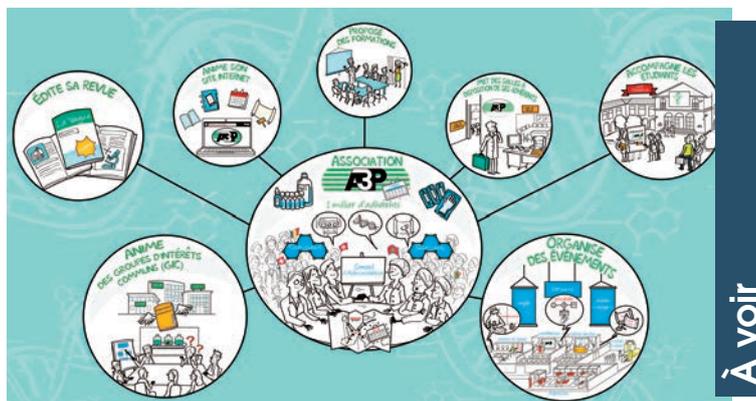
✓ Livre relié 121 pages / 35€ TTC disponible sur [www.a3p.org](http://www.a3p.org)

### A3P, qu'est ce que c'est ?

L'Association A3P, au coeur de l'industrie pharma et des biotechs.

Film d'animation pédagogique de 3 minutes qui a pour but d'expliquer simplement l'association, son fonctionnement, son rôle et ses actions.

✓ [www.a3p.org](http://www.a3p.org)



À voir

## FOCUS

### Besoin d'un bureau, d'une salle de réunion à Lyon?

Simplifiez l'organisation de vos rendez-vous : 150 m<sup>2</sup> lumineux et confortables, entièrement équipés : bureau de passage et salles modulables climatisés (capacité : jusqu'à 20 personnes.) dans les locaux de l'association.

✓ **Contactez Marion Provini**  
[mprovini@a3pservices.com](mailto:mprovini@a3pservices.com)



À suivre



### Salon étudiants 2API.

Dans le cadre de son programme Tremplin, A3P était présent au 8<sup>ème</sup> salon 2API de Tours les 13, 14 et 15 mars derniers. Organisé par l'association étudiante Interpharmatours, plus de 300 étudiants ont répondu "présent". Eric Petat et Jérôme

Donon ont pu animer une conférence sur la microbiologie ainsi qu'une table ronde sur la réglementation.

✓ [www.a3p.org](http://www.a3p.org) et [www.facebook.com/2API2015](http://www.facebook.com/2API2015)

Dans le prolongement du programme Tremplin, A3P, par l'intermédiaire de son président Gérard Écotière, prend contact avec 4 écoles d'ingénierie en biotechnologie.

✓ **IUT de Cergy, UTC de Compiègne, l'ENSTBB de Bordeaux et la junior entreprise de l'ENSCT à Toulouse**



En bref

Intervention des représentants des GIC A3P Annexe1 et GIC A3P "Particule visible" aux Journées de la Qualité Pharmaceutique du LEEM. Restitution des avancées des travaux auprès de la profession.

## Billet d'Humeur

# La Réglementation évolue et nous devons la suivre sans nous essouffler...



Jérôme Donon  
A3P  
Jerome.donon@gmail.com

Notre industrie pharmaceutique est une industrie très réglementée et de nombreux textes ont évolué et vont évoluer.

Au cours de l'année 2014, sont ainsi apparus des évolutions et mises à jour pour la partie I des Bonnes Pratiques de Fabrication, le chapitre 2 sur le Personnel et le chapitre 6 sur le Contrôle de la Qualité et pour la partie II : Exigences de base pour les substances actives utilisées comme matières premières.

En 2015, viennent d'être mis en application au premier mars 2015, trois chapitres des Bonnes Pratiques de Fabrication, chapitre 3: Locaux et Matériels, chapitre 5 : Production et chapitre 8 : Réclamations et rappels des médicaments.

En 2013, les nouvelles Bonnes Pratiques de Distribution ont été publiées.

Il est intéressant de noter qu'en 2014 sont apparus des textes explicatifs sur ce texte officiel des Bonnes Pratiques de Distribution: texte de la Communauté : Questions et Réponses. En 2014 l'ECA a également publié d'utiles Guides explicatifs sur certains chapitres de ce texte : Chapitre 5 Opérations, Chapitre 2 Personnel, Chapitre 1 Management de la Qualité, Chapitre 7 : Activités Externalisées et Chapitre 9 Transport.

De plus en plus des annexes explicatives sur les nouveaux textes officiels apparaissent permettant ainsi une meilleure interprétation de ceux-ci et simplifiant la tâche des fabricants. Ainsi de nombreux textes explicatifs sont apparus et vont apparaître pour l'utilisation des guides de l'ICH, nous avons eu par exemple de nombreux textes sur l'application des ICH Q8, Q9 et Q10 avec des documents de Questions et Réponses et de points à considérer, des documents de formation et le pack de présentations de l'ICH Q9. Un texte ICH Q12 concernant le cycle de vie des produits viendra en complément des ICH Q8,9,10 et 11 dans un futur proche ainsi qu'un texte Q&A concernant le Q11.

De nouveaux textes ou des évolutions sont également en cours comme par exemple l'annexe 1 pour laquelle un concept paper a été publié par l'EMA avec l'objectif d'avoir un projet pour la fin de l'année 2015 et une publication du texte final en 2016. Cette annexe a été largement discutée au cours du dernier congrès A3P.

L'annexe 15 Qualification et Validation et l'annexe 16 Certification par une personne qualifiée et libération des lots ont vu leur projet diffusé et seront rapidement mises à jour. Un « concept paper » est publié pour la révision de l'annexe 17 : Libération Paramétrique.



Ces évolutions ne sont que des exemples récents d'évolution, il y a lieu de suivre en détail ces modifications actuelles et futures utiles en précisant mieux l'utilisation des textes entre eux, avec l'incorporation de la gestion des risques et du management de la Qualité au long du cycle de vie du produit pour la sécurité des patients.

A3P et son réseau [www.a3p.org](http://www.a3p.org) permettent des discussions et des approfondissements sur toutes ces évolutions, ainsi des formations sont mises en place et un groupe de travail se consacre également à la revue des projets afin de répondre aux autorités et de faire des propositions constructives sur le contenu des textes en cours d'élaboration.

# Stéridico D.B.S. comme



# ou ...



Dominique Weill  
DoW.e.l.i pour STERIGENE  
dominique.weill@sterigene.com

**B**ien qu'il fut aussi agréable d'évoquer l'agent 007 et l'acronyme de son dernier ou futur bolide, STERIdico surfe plutôt sur la Vague de la lutte contre les agents tout aussi secrets mais indésirables qui chagrinent nos procédés.



Quelques précisions sur l'arsenal **Désinfection – Bio décontamination et Stérilisation**. Un triptyque à suivre en 2 épisodes : aujourd'hui examinons les définitions pour la **Désinfection**.

**P**armi les plus pertinentes, nous citons l'officielle en Terminologie issue de la norme ISO 11139 (2006) qui devrait être optimisée dans le draft en cours de révision (2015) :

- Elimination, destruction ou inactivation de microorganismes viables sur des objets, surfaces ou produits jusqu'au seuil préalablement déterminé comme approprié pour leurs usages ultérieurs. (Ref 2.29 *Disinfection Removal, destruction or de-activation of viable microorganisms on objects or surfaces on a product to a level previously specified as appropriate*) citée dans les ISO 14644-5:2004 ; ISO 13408-1:2008 ; ISO 15883-1:2006

Soumis aussi aux règles normées des définitions et aux besoins de satisfaire à l'approbation de plus d'une centaine de pays, de nombreux compromis ont fini par en appauvrir le sens. Pour avoir une vision exhaustive, cette dernière définition devrait être complétée par des nuances utiles telles qu'on pourra les trouver dans d'anciennes normes ou textes de référence accessibles sur le net.

1. La NF EN 14 885 (2007) remplaçant la NF T72-101 soulignait le caractère : Opération volontaire ayant des résultats momentanés. (ndla : sinon on évoquerait la stérilisation !!.) Parfois des interprétations des termes "germes présents" ou "résultats momentanés" laissent penser que seuls les "revivifiables" sont concernés par ce procédé « or viables » inclut bien aussi les sporulés.

NB : Rappelons cette anecdote américaine où l'industriel demandait : un résultat "momentané" c'est qualifiable comment M. l'inspecteur ?? et la réponse fut à juste titre : A vous de me dire !!

2. ....à stopper ou prévenir une infection ou le risque d'infection ou surinfection par des microorganismes ou virus pathogènes et/ou indésirables. (<http://fr.wikipedia.org/wiki/Désinfection>)

(ndla : appréciation médicale orientée grand public mais inutile de préciser « virus pathogènes ou indésirables : bien que n'étant pas des micro-bes (littéralement « petite vie » les virus restent de petits (micro) organismes profitant / nécessitant des hôtes pour assurer leur métabolisme et reproduction.)



3. ....ou de tuer les microorganismes et/ou d'inactiver les virus indésirables sur des milieux inertes contaminés en fonction des objectifs fixés. (NF T 72-101 mars 1983)

En termes normatif et réglementaire, un milieu ou surface « inerte » sans réaction avec son environnement, se définit aussi par

opposition « aux surfaces/parties externes du corps humain : peaux, muqueuses, pilosité et phanères ) ; ce qui prend tout son sens car pour l'homme l'antisepsie s'opère a posteriori de l'infection (cf antiseptique) tandis que la désinfection (cf désinfectant) présente souvent un caractère préventif.

(NB : prévention de la contamination = asepsie et non antisepsie)

4. C'est un procédé, un traitement, une opération (suffixe en -tion) donc l'action de et non le résultat obtenu : l'état désinfecté, à défaut de terme comme « désinfectiosité » par analogie aux fameuses : stérilisation / stérilité.

5. La filtration ne détruisant pas les microbes, n'assure pas à elle seule un processus de "désinfection"

6. L'absence de précision dans les définitions quant à la qualité et la quantité de microorganismes à éliminer n'implique pas que celles-ci soient indéfinies et donc que n'importe quelle réduction numérique de quelques souches soit qualifiable de "désinfection". Ce doit être conforme à un objectif justifié et prédéterminé. Le calcul de la valeur désinfectrice A0 (cf Steridico F comme valeurs) peut aider à comparer des efficacités.

NB : un désinfectant certifié doit garantir, dans des conditions données, une réduction logarithmique minimale de 2 à 5 log selon les activités microbicides revendiquées mais le choix est laissé à l'exploitant pour la désinfection.

7. Le procédé de désinfection peut donc être aussi bien bactéricide que fongicide, sporicide, lévuricide ou virucide.

L'opération peut donc combiner un ou plusieurs de ces traitements selon le besoin de l'usage final.

NB : Pour mémoire, étant donné l'amalgame dans certains textes de l'USP et de la FDA, précisons que l'activité fongicide dégrade assez aisément les spores de champignons : leurs organes de multiplication tandis que les sporicides dégradent les spores bactériennes, résultant après déshydratation d'un processus de sporulation et donc extrêmement thermo-radio- voire antibiorésistantes.

8. Plusieurs normes reprennent la Note : L'usage du terme « désinfection » en synonyme de "décontamination" est prohibé. Le terme de "décontamination" doit être réservé au risque "décontamination radioactive ou chimique".

Pour rappel : le terme de pré-désinfection utilisé dans les Etablissements de Santé consiste au premier traitement effectué par adjonction d'un produit détergent-désinfectant sur les objets et matériels afin de réduire la biocharge microbienne, pour protéger le personnel opérationnel et faciliter le nettoyage final.

**En conclusion** : une définition complète à défaut de perfection pourrait être : Opération aux résultats momentanés d'élimination, destruction ou inactivation de microorganismes viables présents sur des produits ou surfaces inertes ou jusqu'au seuil préalablement déterminé comme approprié pour leurs usages ultérieurs.

Mais alors Quid de la Bio Décontamination et de la Stérilisation ?

Si on élimine les définitions de la Décontamination, qui selon les ISO 8690 et 9271 sont réservées à juste titre au "traitement d'élimination totale ou partielle de contaminants ou radionucléides en dépôt ou à faible profondeur d'une surface", l'opération destinée à éliminer les microbes, ou à en réduire le nombre sur des tissus vivants et sur des objets inertes à des taux considérés comme sans danger, de manière à respecter les normes d'hygiène et de santé publique relève plutôt de la Bio Décontamination, elle, trop souvent improprement mal nommée et mal normée y inclus dans les textes officiels.



**Bien des définitions avoisinent celles de la désinfection, et bien des industriels bio décontaminent leurs zones, leurs sas et utilisent des autoclaves de bio décontamination ; quant à la stérilisation certains comprendront pourquoi on n'évoque pas sa passion en quelques mots.**

**Aussi chers amis lecteurs appréciant la rigueur des mots, et pour "éviter de mal nommer les choses et aggraver les malheurs du monde" (A. Camus), nous vous proposons de sortir la grande loupe et examiner ces termes de plus près, ensemble, très prochainement en surfant sur une nouvelle Vague.**

**Et n'oublions pas !**

**"Le vin est le breuvage le plus sain et le plus hygiénique qui soit !"**

*Louis Pasteur*

**Amis lecteurs, l'important est de contribuer !  
Si vous souhaitez réagir, enrichir, participer : bienvenus au Steridico  
DoW.e.l.i pour STERIGENE : dominique.weill@sterigene.com**



© C. Creutat-MERCK

Technologie / Process

# Les systèmes de confinement : Sources de sécurité et d'un business amélioré



Franck Pavan  
Pierre Fabre CDMO  
franck.pavan@pierre-fabre.com

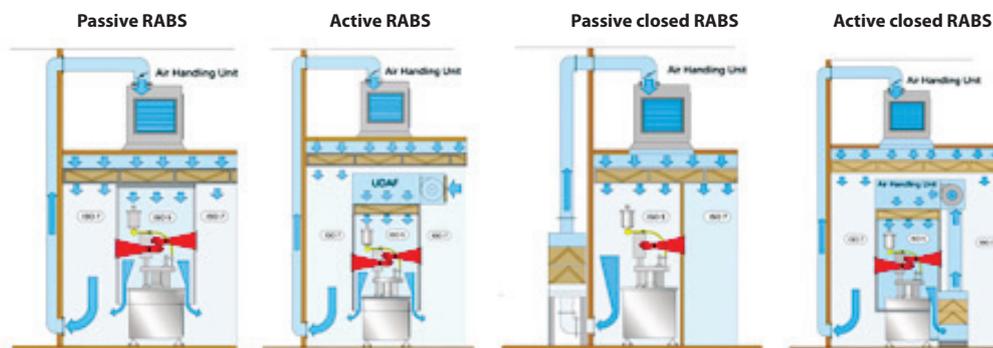
Les systèmes de confinement représentent, dans l'industrie pharmaceutique mondiale, une des avancées technologiques majeures des trois dernières décennies. La fabrication des molécules en environnement aseptique est passée de l'ère de la maîtrise de la contamination humaine à l'ère de la maîtrise des systèmes automatisés. Ce phénomène a été initié par des précurseurs qui ont eu la conscience de mettre en œuvre des technologies issues de l'industrie énergétique et de l'industrie de la micro-électronique alors en pleine croissance à cette époque.

Les premiers systèmes de confinement montraient les balbutiements d'une technologie en devenir. Les systèmes de stérilisation et les systèmes de confinement faisaient l'objet d'études longues et coûteuses et les matériels étaient inadaptés à l'utilisation que l'on voulait en faire. **C'est grâce à la mise en œuvre de ces systèmes de confinement pour des produits toxiques que l'essor des isolateurs et autres RABS (Restricted Access Barrier Systems) ont pu se concrétiser.**

## Les pièces du puzzle

Les systèmes de confinement ne sont pas seulement des boîtes empêchant les opérateurs des zones de fabrication d'intervenir directement dans les zones considérées critiques. C'est justement l'erreur des pionniers de cette technologie d'avoir cru que ces systèmes n'étaient que cela. Les systèmes de confinement sont en fait une agrégation de plusieurs technologies connues des pharmaciens en charge des productions stériles depuis des années :

1. Le traitement de l'air
2. Le confinement de la stérilité
3. La stérilisation des environnements



On peut voir sur ce schéma de fonctionnement que les technologies et les façons de travailler en environnement confiné sont en perpétuelle remise en question. Ce qu'il est important de comprendre, c'est que nous sommes passés en trente ans d'un modèle de technologies agrégées à un modèle de technologies intégrées. La plupart des fabricants d'isolateurs et de RABS ont pris conscience de la nécessité de la maîtrise des technologies du traitement d'air et de la stérilisation des environnements.

Il ne s'agit plus de pièces rapportées sur un équipement standard mais bien d'une machine de remplissage ou de conditionnement complètement intégrée dans un environnement de travail

ergonomique maîtrisé et globalement pensé pour la fabrication aseptique.

De fait, cette intégration représente désormais une alternative aux procédés de remplissage aseptiques conventionnels dans les environnements de salle blanche ISO 5. Les contraintes financières de l'investissement en capital initial se réduisent de plus en plus du fait de la standardisation de ces équipements chez les fabricants et de la généralisation des procédés afin d'augmenter l'assurance de stérilité des produits.

### Les conséquences financières

Quel paradoxe d'avoir une demande des agences de santé mondiales d'assurance de stérilité à 6 logs pour les isolateurs alors que les opérateurs n'ont pas accès à la zone critique, lorsque les environnements classiques de travail n'ont une demande d'assurance de stérilité que de 3 logs sans recommandation aussi claire que pour les systèmes de confinement !

Pourtant tous les industriels ont bien compris que la mise en place des systèmes de confinement modernes représentent désormais une augmentation de leur rentabilité et une diminution des coûts de fonctionnement ainsi que des problèmes de contamination. Une présentation de Johnson & Johnson était déjà faite en 2006 au « Barrier System User Summit » à Colledgeville dans le New Jersey (U.S.A.)

montrant que l'investissement de ce type de technologie était environ 40 % plus lourd que la technologie de RABS classique mais que les coûts de fonctionnement étaient plus faible de 40% par an. Cette étude fut menée par l'atelier n°4 de l'A3P Biarritz en 2011 et le résultat montre une forte réduction de cet écart. En effet, l'atelier met en évidence une différence dans l'investissement de seulement 15 % en faveur des RABS classiques mais un retour sur investissement de 1,6 an pour les isolateurs du fait des gains de frais de fonctionnement.

Source : Pierre FABRE CDM

**Conclusion :** Plus la technologie avance, plus **les systèmes de confinement** représentent une alternative intéressante qui donne chez les fabricants de produits pharmaceutiques stériles, **une assurance de stérilité inégalée et devient un facteur de sécurité pour la production.** Ceci du fait de la maîtrise grandissante de cette technologie à la fois par les utilisateurs mais aussi par les fabricants.

La standardisation des équipements chez les fabricants et l'intégration des technologies de stérilisation et de traitement d'air augmentent la potentialité de ces systèmes à devenir le standard des modes de fabrication de la pharmacie des futurs produits stériles qui seront mis sur le marché. Il faut

cependant que les agences et les acteurs de cette industrie prennent en compte les systèmes de confinement non pas comme un système de protection des contaminants humains mais plus comme **un système de manipulation intégré** maintenant la zone de remplissage critique dans un environnement contrôlé.

#### Bibliographie :

- FDA Guidance for Industry Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing / Current Good Manufacturing Practice - September 2004
- Pharmaceutical and Healthcare Sciences Society – PHSS Restricted Access Barrier Systems – RABS, development of definition & specification - August 2010
- PDA Technical Report n°34 : Design and Validation of Isolator Systems for the manufacturing and testing of Healthcare products - September / October 2001
- Acceptance Criteria In the Validation of VPPH Decontamination Dr. James E. Akers / A3P 22nd Congress, October 2010
- BPF 2011

#### Et pour ce qui est des congrès :

- A3P Biarritz 2011 : Atelier n°4
- Isolated parenteral Facilities User Summit 2006 - Colledgeville, NJ, USA - Isolators and RABS: Evolution, Devolution, and Revolution - Les Edwards from Advanced Barrier Process USA and John Chester from J&J Global Pharma supply group.



## Solutions for Contamination Control



Learn More at  
[STERISLifeSciences.com](http://STERISLifeSciences.com)

Science & Solutions for Life

 **STERIS**

Life Sciences

Contact : Frédéric Bar / Mobile: +33 (0)6 19 32 04 28 / E-Mail: [frederic\\_bar@steris.com](mailto:frederic_bar@steris.com)

Événement

# Forum A3P Belgique



José Blairon  
A3P Belgique  
blaironj@yahoo.fr

Pour fêter ses 10 années d'activité en tant qu'organisateur d'événements destinés aux représentants de l'industrie pharmaceutique, tant producteurs que fournisseurs, A3P Belgique a le plaisir de vous convier à son 21<sup>ème</sup> forum qui se tiendra le mardi 5 mai, dès 13h, et le mercredi 6 mai à la Ferme de La Pitance à Charleroi, sur le thème "Product and Process Robustness".



À travers une conférence inaugurale, ce forum sera l'occasion de faire une réflexion sur le thème "Mais où va donc le monde pharmaceutique ? Quels sont les défis auxquels est confrontée l'industrie pharmaceutique en 2015 ?"

Cette introduction sera suivie des présentations de nos 4 premiers conférenciers puis se clôturera par une soirée de gala en toute convivialité. Le lendemain après 4 autres conférences, la journée se terminera par une visite des installations de la firme



MaSTherCell, société de services (CDMO) focalisée sur la production de cellules à but thérapeutique.

Par le biais des conférences proposées, notre objectif durant ces 2 journées est de veiller à répondre à un certain nombre de questions que se posent quotidiennement tous les acteurs de l'industrie pharmaceutique : Pourquoi avons-nous rejeté tant de lots ? Pourquoi avons-nous ouvert tant de déviations ? Est-ce uniquement dû à des erreurs humaines ? Comment puis-je évaluer le coût de la "non Qualité" ? Est-ce si difficile de faire "bien du premier coup" ?

Via des exposés basés sur des expériences professionnelles et par le biais du "Fil rouge" du forum, des outils permettant de combiner l'analyse des paramètres critiques des processus et les aspects de qualité du produit vous seront proposés.

**Nous vous invitons à vous associer à ces 2 journées afin d'échanger et de confronter vos idées et vos expériences ... c'est avec plaisir que nous vous accueillerons nombreux les 5 et 6 mai prochains à Charleroi.**

Informations & inscription [www.a3p.org](http://www.a3p.org)

## Évènement

# BIOPRODUCTION - 26 & 27 mai 2015 à Lausanne



Vincent Griffoul  
Président AP Suisse  
vincent.griffoul@debiopharm.com

Switzerland continue to play a key role in the sustainable development in biotechnology.

The EPFL campus strengthen an academic output which create a strong bio economy moving forward. Those considerations lead A3P to organize the coming congress at Lausanne (SwissTech convention Center - EPFL) in the heart of the health valley.

The choices of conferences are becoming more and more difficult. But the agenda elaborated by the A3P editorial committee, represent original works of key interest at the cutting edge of development and manufacturing.

The biopharmaceutical industry needs to be able to reduce the cost of some biotech drugs products 10 fold. This major industry challenge has been the driver for the proposed agenda.



### Companies participating in 2014

- |                       |                            |                      |                           |
|-----------------------|----------------------------|----------------------|---------------------------|
| 3M PURIFICATION       | BIOPRACTIS TRAINING CENTER | INFYNITY BIOMARKERS  | RING AG PROTEINSIMPLE     |
| ACCINOV               | BIOQUELL                   | INNATE PHARMA        | PX THERAPEUTICS           |
| ADIT                  | BOCCARD                    | INSERM               | QUALITY ASSISTANCE        |
| ADVANCED              | BRACCO SUISSE SA           | KIMBERLY CLARK       | RD-BIOTECH                |
| BIODESIGN             | CELL & CO BIOPRODUCTORY    | LABIOTECH            | RECIPHARM                 |
| AFIPRAL               | CELLON                     | LAPORTE EURO         | RGMP COMPLIANCE           |
| AGILENT TECHNOLOGIES  | CHARLES RIVER              | LFB BIOMANUFACTURING | ROCHE DIAGNOSTICS         |
| AKKA INGENIERIE       | CONFARMA                   | LFB BIOMEDICALS      | ROOT LINES                |
| PROCESS               | DEBIOPHARM                 | LIFE TECHNOLOGIES    | TECHNOLOGY                |
| AKTEHOM               | ETABLISSEMENT              | MERCK CHIMIE         | SAINT GOBAIN              |
| ALK ABELLO            | FRANCAIS DU SANG           | MERCK MILLIPORE      | SANOFI                    |
| ALTRAN TECHNOLOGIES   | EUROFINS PHARMA            | MERCK SERONO         | SANOFI AVENTIS            |
| AMSONIC HAMO          | QUALITY CONTROL            | BIODEVELOPEMENT      | SANOFI CHIMIE             |
| ANABIOTEC             | EUSA PHARMA                | MERIAL               | SANOFI PASTEUR            |
| ANSM                  | EVEON                      | NOVARTIS PHARMA      | SANOFI WINTHROP           |
| ARECOR LTD            | FAB'ENTECH                 | SAS                  | INDUSTRIE                 |
| ASEPTIC PROCESS       | FINESSE SOLUTIONS          | OCTAPHARMA           | SARTORIUS STEDIM          |
| EQUIPMENT             | AG                         | QUATI                | FMT                       |
| ASSOCIATES OF         | FLAMEL TECHNOLOGIES        | OXO PHARMA           | SEPPIC                    |
| CAPE COD              | FONDATION                  | PALL FRANCE          | SGS LIFE SCIENCE SERVICES |
| ASSYSTEM EOS          | CAMPUS BIOTECH             | PAPASPYROU           | SGS M-SCAN                |
| AUCTRIS LIFE SCIENCES | GENETHON                   | BIOTECHNOLOGY        | SGS VITROLOGY             |
| AXYS NETWORK          | GENETHON                   | PARKER HANNIFIN      | SPC MANUFACTURING         |
| BAXTER                | BIOPROD                    | FRANCE               | STERIGENE                 |
| BIOSCIENCE            | GENZYME POLYCLINALS        | PERKINELMER          | SUP'BIOTECH               |
| BCMI                  | GERFLOR                    | PHARMA BIOT'EXPERT   | SYNTHELIS                 |
| BE VACCINES           | GLYCOTOPE                  | PHARMA SHIFT         | SYSTEM C                  |
| BECTON DICKINSON      | BIOTECHNOLOGY              | CONSULTING           | INDUSTRIE                 |
| BEKER LABORATOIRES    | GROUPE NOVASEP             | PHARMADEC            | TECHNIP                   |
| BELIMED               | GSK VACCINES               | PHARMTEC             | THERMO FISHER             |
| BERGAMOTE             | GTP TECHNOLOGY             | PIERRE FABRE         | SCIENTIFIC                |
| BIOADVISE             | HTL                        | MEDICAMENT           | TOLERY'S BIOLABS          |
| BIOMERIEUX            | HUDSON GLOBAL              | PRODUCTION           | TRANSGENE                 |
| BIOPHARM              | RESOURCES                  | PIERRE GUERIN        | UCB PHARMA                |
| SERVICES Ltd          | IDMYK                      | PIXON ENGINEE-       | UNIVERSITE LYON1          |
| Biopole Clermont      | IMAXIO                     |                      |                           |
| Limagne               |                            |                      |                           |

### Friday 27th may, visiting the choice of Vevey bioproduction plant or Aubonne.

The Merck Serono Biotech Center (MSBC) in Corsier-sur-Vevey, Switzerland is one of the largest and most technologically advanced biotech manufacturing plants in the world.

The MSBC complies with the strictest quality and environmental standards for manufacturing facilities. It has successfully passed multiple inspections from regulatory authorities from several countries including



the United States, the European Union and Switzerland.

The Merck Serono Aubonne plant has the capability to release all bioproduction drug steps.





## Conferences



- **Modulation of mAb quality attributes using microliter scale fed-batch cultures //**  
Matthieu STETTLER, Merck Serono
- **Characterisation of single-use bioreactors: Possibilities, limitations and recommendations from an engineering point of view //**  
Sören WERNER, Zurich University of Applied Sciences
- **Approach of PAT : Development of a new tool for Bioprocess //**  
Pierre HEIMENDINGER, Transgene
- **Standardisation of production processes for multi-manufacturing-site companies //**  
Volker WEIMAR, Octapharma
- **Continuous Chromatography: towards an Integrated Process Solution //**  
Henri KORNMANN, Merck Serono
- **ADC Purification: Research vs. Manufacturing Techniques //**  
Laurent DUCRY, Lonza
- **Case Study: Design Principles for Single Use Manufacturing Facility //**  
Gregor DUDZIAK, io-consultant GmbH & Co.KG
- **Bulk Cold Chain Transfer Challenges //**  
Fabian DE PAOLI, GSK Vaccines
- **Synthetic Virus Like Particles (SVLPs) for the development of prophylactic and therapeutic vaccines //**  
Armando ZUNIGA, Virometrix AG

## Workshops

- 1 - Set-up and optimization of a perfusion cell culture process
- 2 - Passerelle Start Up : First batches, make the right choice
- 3 - Process validation for biotechnology-derived products
- 4 - Biosimilar Development and Characterisation trends and Challenges
- 5 - Bioprocess and facility design enabling fast, efficient, scaleable and highly flexible manufacturing in a multi-product CMO environment
- 6 - Quality by Design approaches to Viral Safety of Biopharmaceuticals
- 7 - Case Study: Process analysis technology in Biotech Product Development
- 8 - What strategy for biomanufacturing of clinical batches ?

## Visit of Bioproduction plant

Corsier-sur-Vevey / Aubonne



## Exhibition

SwissTech Convention Center  
Quartier Nord de l'EPFL / Route Louis-Favre 2 - CH - 1024 Ecublens  
Informations & inscription [www.a3p.org](http://www.a3p.org)



## Évènement

# «Passerelle Start-Up»



Informations et inscriptions :

[www.inartis.ch](http://www.inartis.ch)

[www.a3p.org](http://www.a3p.org)

**P**asserelle Start-Up est une série d'événements organisés à Lausanne à destination des start-up de la pharma et des biotechs. Un format court en fin de journée, pour développer son réseau professionnel et enrichir ses connaissances avec 2 types de conférences ayant pour thèmes principaux les problématiques d'investissement, de montage de dossiers et le développement des méthodes de fabrications et de contrôles.



«Passerelle Start-Up» est né du rapprochement de la délégation A3P Suisse et de l'association Inartis (association de promotion de l'innovation). Un rapprochement que l'on pourrait presque qualifier de naturel lorsque l'on connaît les deux entités. Inartis a pour objectif de favoriser l'innovation dans les sciences de la vie en Suisse. Pour cela, l'association adopte une approche transdisciplinaire et se repose sur un fort réseau d'experts, qu'ils soient académiques ou bien issus de l'industrie. Il s'agit de partager ses connaissances, pour créer des synergies. Une vision partagée depuis toujours par A3P. De plus, les deux associations évoluent dans une région favorable au développement des entreprises actives dans les sciences de la vie. A ce jour, on compte plus de 750 entreprises et 500 laboratoires de recherche, soit près de 25'000 personnes actives dans ce secteur ! Une grande diversité règne autour de ces entreprises actives dans les secteurs des biotech, medtech et de la pharma. Ce riche écosystème est également composé d'un grand nombre de start-ups. C'est face à ce constat qu'Inartis et A3P Suisse ont décidé de monter ensemble un projet d'événements, en apportant chacune leur expertise.

Les événements « Passerelle Start-Up » ont pour vocation de fournir des réponses et des contacts aux start-up qui désirent faire le pas du milieu de la recherche fondamentale à celui de la clinique et de la production pharmaceutique. Les deux types de conférences proposés permettent en effet à ces jeunes pousses d'établir des

référentiels facilitant le transfert des étapes du développement vers une fabrication GMP (CMC, aspects réglementaires), ainsi que d'aborder d'autres spécificités inhérentes au monde des start-up (financement, propriété intellectuelle, recherche). Toujours clôturés par un cocktail « networking », ces courts événements organisés en semaine, favorisent les discussions et offrent la possibilité de nouer des contacts.

### A vos agendas !

#### 4 rendez-vous incontournables en 2015

- mardi 24 mars
- mardi 26 mai
- mardi 15 septembre
- mardi 3 novembre

Le 1<sup>er</sup> rendez-vous Passerelle start-up aura lieu le mardi 24 mars 2015, avec pour thématique : «**Maximiser la valorisation de la start-up par la qualité de son développement**». Cette édition proposera un zoom sur «**Les premiers lots : faire le bon choix**» et accueillera les conférenciers Peter Cyril (Lonza), Christophe Reymond (Anergis) et Yann Dean (Fondation Ecllosion). Après un état de l'art, les conférences seront orientées sur le retour d'expérience et le témoignage d'une start-up. Les participants sont invités à partager leurs expériences lors de questions réponses, qui se poursuivront autour du cocktail networking.

**Le 2<sup>ème</sup> événement organisé le mardi 26 mai 2015, lors d'un atelier au Congrès de Bioproduction de Lausanne, viendra compléter le 1<sup>er</sup> et aura pour thème « Les premiers lots : leur pureté, leur caractérisation ».**

## Innovation

# Stratégies de mise en place et de gestion de la bioproduction selon les BPF



André Dupont  
Accinov  
andre.dupont@accinov.com

## Nouvelles perspectives pour le développement clinique

*L'industrie pharmaceutique a connu des transformations majeures au cours des quinze dernières années qui ont considérablement modifié la gestion des opérations de production. De grands sites centralisant l'ensemble des processus, nous sommes passés à une approche coordonnée multi-sites, optimisant ainsi les capacités disponibles dans les usines. Par ailleurs, les modèles de recherche se sont adaptés pour étendre les axes de recherche et minimiser les risques, avec de nombreux partenariats extérieurs. Cette approche de l'innovation a permis l'émergence d'une offre de sous-traitance large reposant sur des technologies et des savoir-faire spécifiques.*

*Désormais, la biopharmacie représente l'essentiel de la croissance dans le secteur pharmaceutique. Ce dynamisme repose sur un grand volume de produits en cours de développement souvent portés par des PME et de jeunes start-up. En se concentrant sur les travaux cliniques, ces entreprises optent le plus souvent pour la production en sous-traitance de leurs produits biologiques. Cette démarche permet d'amener en phases cliniques des candidats médicaments, en limitant les investissements, que souvent ces petites entreprises ne peuvent pas financer.*

*Cependant, si la production intégrée et la construction d'un site n'apparaissent comme une option qu'aux stades de développement les plus avancés, je suis aujourd'hui convaincu que les solutions telles que les équipements à usage unique, les infrastructures modulaires et de nouvelles offres de services comme celle proposée par Accinov, permettent aux structures qui le souhaitent de porter plus loin le développement de leur produits et d'acquérir un savoir-faire de valeur pour la société.*

André DUPONT, Pharmacien Responsable, Directeur Général Délégué.



Sylvain Peyrache  
Accinov  
sylvain.peyrache@accinov.com

## Enjeux et défis de la bioproduction

L'avènement des biotechnologies a entraîné de profonds changements dans l'industrie pharmaceutique au cours des trente dernières années. Le travail complexe avec des microorganismes vivants a succédé à la simple réaction chimique A+B. Le plastique et les technologies à usage unique tendent à remplacer les cuves en inox. Appuyée par des outils analytiques toujours plus puissants, la réglementation a elle aussi connu une évolution rapide. Enfin, l'arrivée de nouveaux acteurs et la croissance des marchés émergents ont fortement intensifié la pression sur les coûts de fabrication.

Certes, il est particulièrement difficile d'évoluer pour rester compétitifs, mais cela étant, ces changements se sont également accompagnés de spectaculaires avancées. Les technologies de production et les sciences analytiques rendent désormais possible la création de nouvelles lignées et de nouveaux clones cellulaires en quelques semaines, le séquençage de génomes entiers en quelques jours ainsi que la réalisation d'analyses en quelques minutes.

Si, les échecs restent nombreux et le taux d'attrition élevé durant les premières phases cliniques, le processus de développement a globalement accéléré et les besoins de

grandes quantités de matériel biologique apparaissent rapidement dans le planning des projets. En conséquence, la bioproduction - la culture de bactéries, levures et autres cellules eucaryotes - est devenu un enjeu important pour les petites entreprises qui atteignent les phases cliniques, mais aussi pour les grands groupes pharmaceutiques, qui cherchent à optimiser leurs capacités et l'utilisation de leurs ressources. Pour répondre à ces besoins de production et à des enjeux de flexibilité, de qualité et de coûts, de nouvelles technologies et offres de services ont permis l'émergence de modèles alternatifs, hybrides, entre le tout internalisé ou externalisé.

## Critères stratégiques pour la bioproduction clinique

De nombreux risques pèsent sur les étapes précoces du développement clinique et les ressources financières à ce stade sont souvent limitées. Il apparaît alors difficile d'engager et de justifier d'importantes dépenses pour des investissements non productifs tels que les bâtiments et infrastructures. Cependant, les opérations industrielles s'avèrent difficiles à relocaliser en interne à des stades de développement plus avancés. En conséquence, la flexibilité, les coûts et les délais sont les critères clés pour évaluer les meilleures solutions de bioproduction.

<b>Flexibilité</b>			
<b>Critères</b>	<b>Interne</b>	<b>Façonnage</b>	<b>Accinov</b>
<b>Choix d'équipements spécifiques aux processus</b>	Liberté dans la sélection des équipements en fonction des besoins	Complexe	Liberté dans la sélection des équipements en fonction de la conception d'Accinov
<b>Maitrise du savoir-faire</b>	Maitrise totale des connaissances et du savoir-faire	Transfert de savoir-faire et d'expertise	Maitrise totale des connaissances et du savoir-faire
<b>Maitrise de la planification</b>	Maitrise totale des opérations	En fonction de la charge du sous-traitant et des projets	Maitrise totale des opérations
<b>Ajustement des capacités</b>	En fonction de la conception des installations	En fonction des ressources du sous-traitant	Solution modulaire
<b>Souplesse globale du modèle</b>	<b>Réorganisation/Réaménagement complexe d'une unité</b>	<b>En fonction des clauses contractuelles</b>	<b>Transition facile entre une bioproduction en interne ou en externe</b>
<b>Échéancier / Duré</b>			
<b>Critères</b>	<b>Interne</b>	<b>Façonnage</b>	<b>Accinov</b>
<b>Construction des installations</b>	Projet long (15 à 24 mois)	Non applicable	Immédiatement disponibles
<b>Formation/Recrutement d'experts internes</b>	Intégralité du personnel à former/recruter	Non applicable	Personnel pharmaceutique et Qualité géré par Accinov
<b>Agrément réglementaire</b>	Nouveaux dossiers à soumettre aux autorités	Autorisation du site disponible	Dossiers déjà traités/Autorisation du site disponible
<b>Transfert de technologies</b>	Transfert de site/extensions uniquement	Transfert technologique total	Transfert de site/extensions uniquement
<b>Délai global de traitement</b>	<b>Long délai de mise en service</b>	<b>En fonction de la complexité du transfert de technologies/des processus</b>	<b>Mise en œuvre rapide</b>
<b>Coûts</b>			
<b>Critères</b>	<b>Interne</b>	<b>Façonnage</b>	<b>Accinov</b>
<b>Construction des installations</b>	Investissement important	Aucun investissement	Aucun investissement
<b>Équipements liés aux installations (CVC, eau hautement purifiée, etc.)</b>	Investissement et maintenance	Aucun investissement	Aucun investissement
<b>Équipements spécifiques aux processus</b>	À acheter/louer	Coûts afférents facturés au client	À acheter/louer
<b>Personnel dédié à la bioproduction</b>	Intégralité du personnel à recruter	Coûts afférents facturés au client	Personnel opérationnel à recruter uniquement
<b>Coûts globaux</b>	<b>Élevés – Totalemment maîtrisés</b>	<b>Modérés – Partiellement maîtrisés</b>	<b>Modérés – Totalemment maîtrisés</b>
<b>Modèles économiques associés</b>	<b>Dettes / Crédit / Introduction en bourse pour financer le projet</b>	<b>Rémunération au service / Paiements échelonnés / Redevances / Rémunération au résultat</b>	<b>Frais mensuels</b>

Tableau 1 : Comparaison des critères clés pour une bioproduction de lots cliniques certifiée BPF

La flexibilité est synonyme d'ajustement de la capacité en fonction de l'évolution des besoins. Cela peut intégrer une souplesse technique permettant la mise en œuvre de technologies différentes à des échelles variées. C'est également une flexibilité organisationnelle pour répondre rapidement à toute modification dans le programme de développement du médicament. Aucun compromis n'étant acceptable sur la qualité ou la sécurité des produits, les critères financiers sont tout aussi cruciaux. Les opérations doivent être menées dans un environnement hautement qualifié et par une main d'œuvre compétente. Il faut également garder à l'esprit, le coût des marchandises et de la logistique ; une attention particulière est requise à ce propos en raison de l'obligation de mettre en place des procédures de traçabilité et de contrôle de l'ensemble des matières.

Le dernier critère est le temps. La livraison

d'un produit conforme dans les délais et en respectant les coûts est un enjeu majeur lors du développement d'un médicament. Mis à part, la construction d'un site, qui est en soi un projet sur plusieurs années (conception des installations, construction et processus d'autorisation réglementaire), le contrôle qualité et certains tests libératoires peuvent représenter des délais importants par rapport aux seules étapes de production et si des méthodes alternatives rapides existent, toutes ne sont pas encore forcément reconnues par les autorités. En amont, le développement analytique représente également une part importante des activités.

### Mise en œuvre des opérations

Les modèles opérationnels classiques s'appuient sur la fabrication en interne et le façonnage. Cela étant, de nouveaux modèles sont disponibles et fournissent plus de flexibilité et de contrôle. Il est aujourd'hui

possible, par exemple, de concevoir des unités de bioproduction dans un conteneur et de les expédier à destination de votre site ou ailleurs. Il est aussi envisageable d'avoir recours à des isolateurs de petite dimension pour réaliser une bioproduction certifiée BPF même dans des espaces restreints de zones classées. Outre ces options, Accinov propose une solution complète pour la fabrication basée sur un modèle hybride innovant : la plateforme associe des infrastructures à des services de support qualité et réglementaire pour permettre la mise en œuvre d'opérations de bioproduction conformes aux BPF. Cette offre innovante constitue réellement un modèle alternatif pour maîtriser la planification et les coûts tout en conservant le contrôle du savoir-faire en interne.

Le tableau 1 souligne et résume les différences entre les trois modèles : fabrication en interne, façonnage et ce nouveau modèle de conduite des opérations. Le choix d'un

modèle doit s'appuyer sur l'évaluation de critères fondamentaux ; la structure des coûts, l'investissement en capital, l'expertise et la réactivité sont des paramètres stratégiques.

La conception et la maintenance des installations pharmaceutiques demandent de grands efforts et des ressources dédiées. Opter pour un tel projet se révèle donc généralement difficile pour les premières étapes cliniques d'un programme de développement, les capitaux étant plutôt consacrés à la R&D et aux études précliniques/cliniques. Néanmoins, l'expertise associée à des développements nouveaux est souvent unique et spécifique au produit. Dans ce cas, il

peut être préférable de réaliser les opérations en interne. Cela permet notamment un retour d'expérience important sur le comportement des produits et une meilleure connaissance des attributs qualités ayant potentiellement un impact lors des essais cliniques.

Actuellement, le recours à des façonniers est l'option privilégiée par les petites entreprises et les start-ups. En effet, ce modèle économique apparaît plus pratique pour des équipes orientées vers la recherche, dans la mesure où il permet de disposer des produits biologiques sans devoir recruter des équipes entièrement dédiées à la production ou aux fonctions supports (CQ, AQ, ...). Cela

étant, ce modèle implique un transfert de technologies susceptible d'être long en cas d'innovation de rupture et une moindre maîtrise du savoir-faire, partagé avec un partenaire. Par conséquent, une attention particulière doit être portée aux accords techniques et contrats commerciaux liant les deux partenaires.

**Solution alternative et hybride,** Accinov facilite la mise en place d'une bioproduction conforme aux BPF en utilisant des ressources internes, dès les premières étapes cliniques, et sans compromis sur la qualité et le contrôle du savoir-faire.

→



## UNE PASSION POUR L'INNOVATION

### Vos produits. Notre passion.

Depuis plus de trente ans, nos clients font confiance à la qualité d'écoute de Charles River. Les réponses que nous vous apportons pour faire face aux challenges spécifiques de la production permettent de toujours assurer la sécurité des médicaments disponibles sur le marché.

Nous sommes ainsi en mesure de proposer une gamme croissante de solutions pour le management des risques microbiens et de satisfaire les besoins de l'industrie. Avec nos innovations comme les tests de dosage rapide d'endotoxines Endosafe®, la détection rapide de charge microbienne (bioburden) et l'identification microbienne Accugenix®, nous sommes toujours à l'avant-garde de la technologie et aidons vos établissements en matière de contrôle.

Apprenez-en plus sur nos solutions de contrôle qualité sur [www.criver/emd](http://www.criver/emd).

**charles river** A PASSION FOR INNOVATION | [www.criver.com](http://www.criver.com)



Microbial Bioburden Detection



Microbial Identification and Strain Typing



Rapid Endotoxin Testing

### Modèle hybride innovant pour la bioproduction BPF

Le nouveau modèle proposé s'appuie sur un bâtiment neuf de 6 500 m<sup>2</sup>, conçu pour répondre aux exigences du développement clinique (Figure 1). L'accès à l'infrastructure est fourni dans le cadre d'une offre de services plus large, comprenant la gestion d'installations conformes aux BPF ainsi qu'un support et une expertise pharmaceutiques. En effet, le Pharmacien Responsable et le service d'assurance qualité du site garantissent la conformité avec les BPF des activités réalisées par les entreprises.

Avec un système de management de la qualité déployé et géré en interne, c'est le service pharmaceutique et qualité qui libère les matières premières et se charge de la certification des lots de médicaments pour les entreprises accueillies sur place. Ils assurent également la qualification des fournisseurs et l'audit des tiers impliqués dans les opérations. Le personnel permanent prend aussi en charge la gestion du site, incluant la maintenance technique et la coordination des services comme la sécurité, le nettoyage et les livraisons. Le personnel des entreprises hébergées peut alors se consacrer aux activités stratégiques, sans se soucier des contraintes liées à l'exploitation d'un site de production pharmaceutique.

Les unités de bioproduction d'Accinov peuvent permettre à trois entreprises différentes de travailler en parallèle, au même moment et de façon totalement séparée. La gestion du site conformément aux BPF permet la production de médicaments dans un environnement qualifié et maîtrisé grâce à des installations industrielles.

Ce nouveau modèle est à même de répondre à différents besoins, en fonction de la maturité de l'entreprise, du type de produits ou de son stade de développement (Tableau 2). En effet, les petites organisations pourront trouver un environnement de travail complet pour produire elles-mêmes leurs premiers lots cliniques. Les sociétés expérimentées pourront quant à elles rapidement initier leurs activités BPF, comme elles l'auraient fait dans leurs propres usines. Par ailleurs, les services à des tiers peuvent également être assurés, sans risque, grâce à la possibilité d'auditer les dossiers du site.

**Ainsi, ce modèle hybride proposé constitue une réelle opportunité pour les entreprises développant des bio-médicaments. Il permet de gérer les opérations, depuis la R&D jusqu'à la fabrication, avec ses propres ressources, en maîtrisant pleinement les coûts et délais. Cette approche nouvelle permet de mettre en place des opérations conformes aux BPF et d'envisager des modèles économiques et de partenariats nouveaux.**

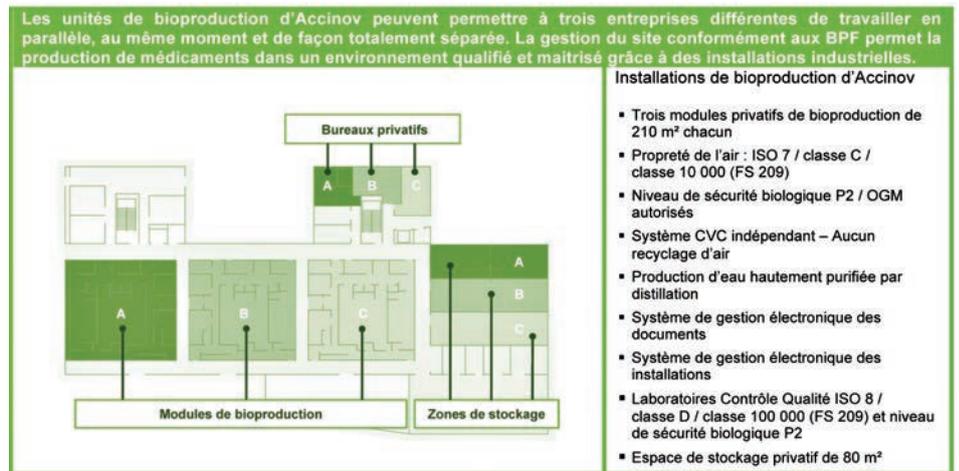


Figure 1 : Installations de bioproduction et données clés d'Accinov

Type de bioproducteurs	Scénarios et situations	Avantages
<b>Entreprises de biotechnologies, petites entreprises &amp; start-ups</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Travail sur des produits ou systèmes d'expression innovants</li> <li>• Choix stratégique de fabrication en interne</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>→ Développement du savoir-faire et de la connaissance produit</li> <li>→ Démarrage de la fabrication dans un environnement de facilitateur et adapté</li> </ul>
<b>Grandes entreprises biopharmaceutiques</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Absence de capacité disponible dans l'usine pilote conforme aux BPF</li> <li>• Besoin de production de petits lots commerciaux</li> <li>• Évaluation d'une nouvelle technologie non réalisable en interne</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>→ Accès à des capacités supplémentaires pour les projets cliniques</li> <li>→ Limite l'arbitrage concernant la production entre des projets en phase préliminaire</li> <li>→ Possibilité de collaboration avec d'autres entreprises</li> </ul>
<b>Façonniers</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Saturation de la capacité</li> <li>• Risque d'entrave des nouveaux projets par les autorisations produits actuelles</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>→ Accès à des capacités supplémentaires</li> <li>→ Réalisation de produits nouveaux ou dépendants de réglementations différentes</li> <li>→ Travail avec des technologies ou processus différents de ceux mis en œuvre en interne</li> </ul>

Tableau 2 : Scénarios et avantages de la nouvelle solution proposée par Accinov pour une fabrication conforme aux BPF bioproduction de lots cliniques certifiée BPF

#### À propos

Accinov est une infrastructure de Lyonbiopôle, le pôle de compétitivité Santé de la région Rhône-Alpes. Le pôle de compétitivité Lyonbiopôle se positionne aujourd'hui comme l'animateur et le guichet unique de la santé en région Rhône-Alpes. Depuis sa création en 2005, le pôle mène une politique d'infrastructures forte dans le but de fournir aux entreprises le support le plus complet possible. Lyonbiopôle gère ainsi un business center et l'accès à des laboratoires de R&D P2 et P3.



Technologie/Process

# Disinfectant Validation : a roadmap for regulatory compliance



Jim Polarine  
Steris Corporation  
jm\_polarine@steris.com

The U.S. FDA (United States Food and Drug Administration), MHRA (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency), HPRC (Health Products Regulatory Authority) and CFDA (China Food and Drug Administration), amongst others, routinely make observations about disinfectant validation studies and disinfectant practices. The U.S. FDA Guidance for Industry, Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing (Aseptic Processing Guide September 2004) states "Each manufacturer must have a formal program governing the qualification, use and disposal of disinfectants." The current United States Pharmacopeia, USP 37 <1072> chapter gives some guidance on selection, use and qualification of disinfectants. There is no question that drug manufacturers should provide evidence that room decontamination programs achieve and maintain desired contamination control levels. This paper will provide considerations and discuss best practices for validating disinfectants used in drug manufacturing areas.

It is important to understand that disinfectant validation is a process that includes three distinct components. These components are: disinfectant qualification testing or in vitro studies, in situ evaluations, and environmental monitoring with trending during routine operation. In vitro (Latin for "in glass") studies are those that are conducted in a laboratory or artificial environment. Because there are a number of variables that can impact disinfectant performance under actual use conditions, it is important to conduct in vitro studies to demonstrate that a particular product is inherently effective against a particular organism under well-defined conditions, such as concentration and contact time. Most countries require in vitro testing in order to register and market a disinfectant or sporicidal product. The product labeling reflects the particular organisms (e.g. American Type and Culture Collection or ATCC strains) that were included in these studies, and the specific conditions under which testing was conducted (e.g. temperature, concentration, contact time, etc.). However, the testing required for product registration typically does not meet the needs of pharmaceutical manufacturers who must comply with regulatory expectations.

## Regulatory expectations include:

demonstrating effectiveness on materials of construction that are representative of actual manufacturing surfaces (e.g. epoxy flooring, Lexan™ polycarbonate curtains, etc.), demonstrating effectiveness against environmental isolates, and demonstrating effectiveness when applied following the organization's Standard Operating Procedures (SOPs) e.g. dilution water quality, wet contact time, expiration dating of use-solution, soil loading, application techniques, etc..

The condition and composition of the surface can have an adverse impact on the performance of the disinfectant for a number of reasons, e.g. reactivity to disinfectant, porosity, etc. Warning Letter January 29, 2013: "The coupons used in the "Disinfectant Efficacy Verification for Hard Surfaces..." were not representative of the surfaces found in the tissue processing laboratories (TPL) and BioAdhesive laboratories. For example, \_\_\_ was used in the study to represent biological safety cabinets, laminar flow hoods, and tables in the processing and manufacturing areas. However, the equipment is comprised of \_\_\_" "All surfaces that are used in critical processing and manufacturing areas were not evaluated..."

Environmental isolates are of particular interest simply because they were isolated from the manufacturing environment, which clearly indicates that they are being introduced into the facility with some degree of regularity and therefore, may pose a risk to the product. As far back as the early 1990's, there has been an expectation that pharmaceutical manufacturers include environmental isolates in validation studies. GMP TRENDS, November 15, 1993, "The Firm's sanitizing agents have not been validated with environmental microorganisms which have been observed to be part of the firm's environmental bioburden."

SOPs should include specific details for preparation of the disinfectant (e.g. use-dilution concentration, water quality, water temperature, etc.), required wet contact time for the surface, application devices and instructions (e.g. mopping direction and room grid) and expiry dating of both the use-dilution and the opened source container of disinfectant or sporicide.

FDA Warning Letter October 31, 2008, "However your response to our FDA-483 is inadequate because the following were not addressed: Effectiveness of \_\_\_\_\_ solution at the dilution used, and 2) effectiveness of \_\_\_\_\_ throughout the shelf life (up to the expiry date)."

### In vitro testing

When considering several potential disinfectants or sporicidal agents, it may be prudent to begin in vitro testing with suspension studies. A suspension study in its most simple form involves exposing a known inoculum of a specific organism to a known concentration of disinfectant or sporicide, for example, for a specified period of time. This type of assessment offers a relatively quick read on whether or not a particular product and/or set of use conditions (e.g. water

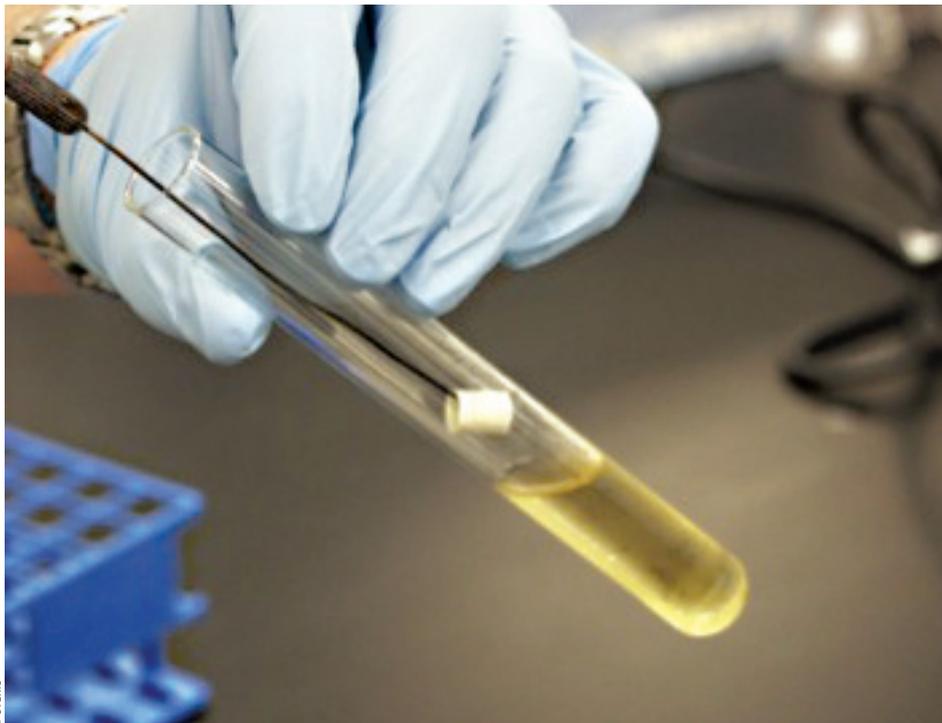
quality, temperature) is effective against a particular organism or group of organisms. Once the suspension studies are complete, a comparison of effectiveness of various products should allow selection of a limited number of highly effective products that can then be included in more rigorous testing, including coupon studies representing the materials of construction (MOC) of areas or equipment to be treated.

A number of recent FDA Warning Letters have been focused on coupon studies. In particular, the regulators have expressed

concern about the selection and condition of MOC failing to represent both the actual MOC and the condition of such materials in manufacturing areas. A recent FDA warning letter stated: "All surfaces that are used in critical processing and manufacturing areas were not evaluated." (FDA Warning Letter January 29, 2013). "There is no evaluation of the effectiveness of cleaning and chemical agents used to control microbial populations on approximately 15 different hard surfaces (e.g. Aluminum) found in classified areas used to manufacture sterile products." (GMP Trends November 1, 2013). When developing a testing matrix, it is important to consider MOC that fairly represent the manufacturing surfaces and that represent the condition of the surfaces. In an ideal world, damaged surfaces would be immediately repaired or replaced. However, this is not always possible, and if damaged surfaces are to be kept in use for an extended period of time (e.g. until the next scheduled maintenance event), then damaged surfaces

must be represented in coupon studies. "The materials that were tested in the Disinfectant Efficacy study were not representative of all the surfaces present in the Aseptic Processing Area." "The stainless steel coupons tested did not represent these damaged surfaces." (Warning Letter May 25, 2011)

In addition to the MOC and condition of coupons, selection of environmental isolates to include in testing is a key consideration. Selection should include organisms most commonly isolated from manufacturing surfaces and personnel (e.g. gram positive



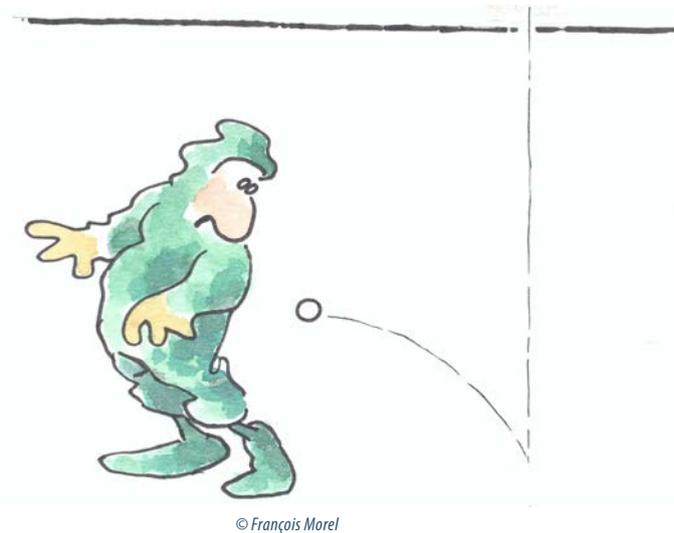
© STERIS

and gram negative bacteria), organisms that are known to demonstrate resistance to decontamination or otherwise harsh conditions (e.g. spore-formers, mold), and organisms that are introduced into the area via known vectors, such as raw materials. In the event that a facility is newly operational and a substantial body of isolates has not yet been established, inclusion of a broad spectrum of organisms sourced from ATCC, for example, may be considered.

In addition to MOC and isolate selection, regulators will also scrutinize other aspects of the in vitro work including, log reduction goals and results, recovery and neutralization studies, and controls. A recent FDA Warning Letter stated: "Your disinfectant qualification for (b)(4) and (b)(4) bi-spore disinfectants documented that the log reduction criteria (Bacteria  $\geq 4$ , Fungi  $\geq 3$ ) was not met when challenged with multiple organisms in a variety of surfaces." (FDA Warning Letter, October 7, 2011). "There is no assurance that the disinfectant is effective against mold, since it did not meet your established recovery rate acceptance criterion in the December 2001 "Disinfectant Validation and Efficacy Study by the Surface Test Method" study." (FDA Warning letter, May 24, 2007)

The study design and method used for in vitro testing of disinfectants by a pharmaceutical manufacturer must be carefully planned and be scientifically justifiable to the regulatory authorities. USP <1072> provides very little guidance on how these studies should be performed. While USP <1072> does refer to AOAC (Association of Official Analytical Chemists) methods, these are not necessarily appropriate when qualifying a disinfectant for use in a pharmaceutical facility and moreover, some AOAC tests, such as Use-Dilution Method require exceptional expertise as they are very technique dependent and often difficult to perform consistently. Unfortunately, there is not one perfect testing method. However, there are several published methods that do provide good general information for performing these studies and that can be modified and adapted for use in disinfectant qualification testing.

Such examples include, the ASTM E2197-02(American Society for Testing and Materials) Quantitative Carrier Test (QCT) and the European Norm EN13697. These methods utilize stainless steel disks (other surfaces can be adapted) inoculated with the challenge microorganism that are treated with the disinfectant followed by neutralization and quantitation of survivors in order to establish the activity of the product.



### In situ testing

In situ testing demonstrates that the disinfectant or sporicidal agent in conjunction with preparation procedures and application procedures used by the facility and employees are effective at maintaining the environmental microbial levels deemed necessary for production of the target product. Efficacy of the disinfection program is demonstrated through evaluation of environmental monitoring data both over time and during "worst-case" remediation events. For example, many firms will compare environmental data pre and post decontamination after a preventative maintenance shut-down, when the room is more likely to show relatively high levels of environmental contamination. It is critically important that the procedures used to decontaminate the area during the in situ evaluation reflect the written SOPs, as evidenced by regulatory feedback, "There

is a lack of written procedures assigning responsibility, providing cleaning schedules, and describing in sufficient detail the method, equipment and materials to be used for sanitation. Specifically, your firm does not maintain written and approved procedures for the cleaning/disinfection of equipment and materials." (FDA 483, June 11, 2013). Clearly, the personnel who are assigned to perform these functions, must have sufficient training and oversight. Failure to

have and/or to follow written procedures, problems with cleaning, sanitization, and maintenance, and failure to provide sufficient training are amongst the most frequently occurring FDA 483 observations.

USP 1072 provides some general guidance for in situ testing, "To demonstrate the efficacy of a disinfectant within a pharmaceutical

manufacturing environment, it may be necessary to conduct the following tests...a statistical comparison of the frequency of isolation and the numbers of microorganisms isolated prior to and after the implementation of a new disinfectant." Further, the FDA Aseptic Processing Guide from 2004 states, "the effectiveness of these sanitization procedures should be measured by their ability to ensure that potential contaminants are adequately removed from surfaces (i.e., via obtaining samples before and after sanitization)." It is clear that evaluation of surfaces in order to compare contamination levels before and after sanitization or disinfectant treatment is an expectation in substantiating disinfectant performance.

### Environmental monitoring and trending

Environmental monitoring practices, including frequency, location, and number of samples per sampling interval, should be

based upon best available guidance documents and a valid scientific rationale suited to the type of product being manufactured. That being said, a single day of environmental monitoring data is but a snapshot in time, and cannot, alone, convey much useful intelligence about the state of control of a manufacturing area. Ongoing environmental monitoring, with data trending, is further validation that a holistic contamination control program is effective. It is recommended that any organisms detected be identified to the species level, and that they be stored for inclusion in future in vitro studies. Data should be reviewed periodically for negative trends; once a month is a common frequency. Additionally, criteria must be established for identifying a negative trend. "Procedures do not define how data must be presented in the (b) (4) trend reports generated by... The investigations include environmental data for the aseptic area that is reviewed for trends. However, there is no procedure that defines the search criteria for trending. No evaluation of environmental monitoring data for the support areas within the aseptic core were conducted during the investigations." FDA 483 March 01 2013.

### Summary

Disinfectant validation is a process that includes in vitro studies, where the disinfectant or sporicidal agent can be evaluated under highly controlled conditions; in situ evaluations which demonstrate how effective the disinfectant or sporicidal agent is under actual use conditions (typically conducted in a worst-case environment); and routine environmental monitoring with trending and assessment of negative trends. While there is no single regulatory or advisory document available that offers a blueprint for development of a disinfectant validation study, there are several documents and references, including FDA 483 observations and Warning Letters, which both highlight pitfalls and offer solid input on study design.

### Références

Sutton SVW, et al. Validation of Microbial Recovery from Disinfectants. *PDA J Pharm Sci and Tech* 2002, 56 255-266.

*Guidance for Industry Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing – Current Good Manufacturing Practice*, September 2004. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) Office of Regulatory Affairs (ORA).

United States Pharmacopeia Convention *United States Pharmacopeia and National Formulary*, (USP 37-NF 32). Supplement 2, 2014. Rockville, MD; General Chapter <1072> Disinfectants and Antiseptics.

United States Pharmacopeia Convention, *United States Pharmacopeia and National Formulary*, (USP 37-NF 32). Supplement 2, 2014. Rockville, MD; General Chapter <1116> Microbiological Control and Monitoring of Aseptic Processing Environments.

MHRA, Annex 1, Manufacture of Sterile Medicinal Products, *Rules and Guidance for Pharmaceutical Manufacturers and Distributors*. January 2 2014: 74-85.

European Standard, EN 13697. Chemical disinfectants and antiseptics – Quantitative non-porous surface test for the evaluation of bactericidal and/or fungicidal activity of chemical disinfectants used in food, industrial, domestic, and institutional areas – Test method and requirements without mechanical action (phase 2/step 2). August 2001.

FDA Inspections, Compliance, Enforcement and Criminal Investigations, Warning Letter WL 320-12-01, October 7, 2011. Available at : <http://www.fda.gov/ICECI/EnforcementActions/WarningLetters/2011/ucm275960.htm>.

FDA Inspections, Compliance, Enforcement and Criminal Investigations, Warning Letter WL 13ATL-07, January 29, 2013. Available at : <http://www.fda.gov/iceci/enforcementactions/warningletters/2013/ucm341423.htm>.

FDA Office of Global Regulatory Operations and Policy, 483 Observation, FEI Number 1021343 2/12/2013-3-01/2013. Available at : [www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofGlobalRegulatoryOperationsandPolicy/ORA/ORAElectronicReadingRoom/UCM344785.pdf](http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofGlobalRegulatoryOperationsandPolicy/ORA/ORAElectronicReadingRoom/UCM344785.pdf).

FDA Inspections, Compliance, Enforcement and Criminal Investigations, Warning Letter WL October 7, 2011. Available at : [www.fda.gov/iceci/enforcementactions/warningletters/2011/ucm275960.htm](http://www.fda.gov/iceci/enforcementactions/warningletters/2011/ucm275960.htm).

FDA Inspections, Compliance, Enforcement and Criminal Investigations, Warning Letter WL May 24, 2007. Available at : [www.fda.gov/ICECI/EnforcementActions/WarningLetters/2007/ucm076398.htm](http://www.fda.gov/ICECI/EnforcementActions/WarningLetters/2007/ucm076398.htm)

FDA Inspections, Compliance, Enforcement and Criminal Investigations, Warning Letter WL October 31, 2008. Available at : [www.fda.gov/ICECI/EnforcementActions/WarningLetters/2008/ucm1048078.htm](http://www.fda.gov/ICECI/EnforcementActions/WarningLetters/2008/ucm1048078.htm).

483 Observation, 11/15/93. GMP Trends, Inc. at : [www.gmptrends.com](http://www.gmptrends.com).

483 Observation, 11/1/13. GMP Trends, Inc. at : [www.gmptrends.com](http://www.gmptrends.com).

ASTM International, ASTM E2197-11 Standard Quantitative Disk Carrier Test Method for Determining The Bactericidal, Virucidal, Fungicidal, Mycobactericidal and Sporicidal Activities of Liquid Germicides. West Conshohocken, PA 2011.

Cahier Pratique

# Des outils de résolution de problèmes dans le cadre d'un programme d'amélioration continue de la Qualité



Luc Dubois  
Validapro  
l.dubois@validapro.com



Bernard Rioux  
Validapro  
b.rioux@validapro.com

L'application des exigences réglementaires en matière d'investigation suite à une non-conformité ou à une déviation se complexifie dès que cette problématique implique des zones à atmosphères contrôlées impactant potentiellement le ou les produits fabriqués.

Cet article reprend une des études de cas, présentée lors d'un atelier du Congrès A3P International en octobre 2014 à Biarritz. Cet atelier avait pour objectif de confronter les participants à des situations basées sur des cas réels de l'industrie et de mettre en évidence, les facteurs décisionnels pour chacune des étapes d'un processus de résolution de problèmes.

Cet atelier a été réalisé dans un contexte d'apprentissage où une approche structurée faisant appel à des outils de résolution de problèmes performants a d'abord été exposée aux participants de l'atelier, approche que ces derniers devaient appliquer pour trouver des solutions aux situations choisies.

## Description de la démarche proposée.

La méthodologie de résolution de problème présentée au cours de l'atelier s'inspire de différentes techniques reconnues et appliquées dans l'industrie.

Les étapes typiques d'un processus de résolution de problème sont les suivantes : (les outils utilisés pour l'analyse de chacune des étapes sont mis entre parenthèses)

- Étape 1 - Identifier le problème à résoudre et définir son périmètre d'action (méthodes QQQCC et IS NOT)
- Étape 2 - Évaluer l'impact du problème et l'objectif à atteindre (AMDEC)
- Étape 3 - Identifier les causes du problème – Investiguer (méthode des 6M, diagramme Ishikawa, méthode 5 pourquoi).
- Étape 4 - Définir et implanter un plan d'action
- Étape 5 - Évaluer l'efficacité du plan d'action

Les résultats issus de la démarche obtenue, lors de l'application par les participants de l'atelier des outils/méthodes proposés, sont présentés dans les sections suivantes.

## Résultats de l'application de la démarche proposée sur un cas pratique de l'industrie.

Un des cas étudiés au cours de l'atelier fut celui d'une biocharge initiale récurrente dans une cuve de fabrication liquide. Le 26 février 2014, un rapport de non-conformité a été émis par le superviseur du service de production Liquides. L'échantillon prélevé, sur la cuve de mélange # 2 pendant la fabrication du produit ABC (lot 20140226) avant filtration stérilisante, a présenté une biocharge initiale supérieure à la valeur limite permise. La biocharge trouvée était "Indénombrable" (TNTC) alors que la valeur spécifiée interne est de < 100 CFU / 100 ml.

L'Analyste Qualité du service a observé, après investigation, que des non-conformités similaires avaient été observées à trois autres occasions au cours des deux dernières semaines au service des Liquides sur les lots 20140222, 20140219 et 20140218 du même produit ABC.

Ceci constituant l'ensemble des lots de produit ABC fabriqués au service des Liquides. Les trois lots furent rejetés faute d'explications satisfaisantes puisque la filtration stérilisante n'avait été qualifiée qu'avec une biocharge initiale de < 100 CFU / 100 ml lors de la validation du procédé. Une investigation plus poussée a été initiée pour déterminer la ou les causes de ces non-conformités. L'analyse de ce cas a été réalisée selon la méthodologie de résolution de problèmes décrite aux sections précédentes. Les résultats de ce processus d'analyse sont repris ici. →

## Étape 1 – Identifier le problème à résoudre et définir son périmètre d'action

### 1. Outil mis en application: méthode QQQQCC

Cette étape est réalisée afin de bien identifier, décrire et comprendre le problème sous investigation et d'en déterminer son périmètre d'intervention.

Les faits dégagés, lors de l'application de cette méthode, par les participants sont présentés au tableau 1.

Question	Faits dégagés
Qui ?	<ul style="list-style-type: none"> <li>Les opérateurs du service de fabrication liquides</li> <li>Les techniciens d'analyse</li> <li>L'Analyste Qualité du service des Liquides</li> <li>Responsable du laboratoire d'analyse</li> <li>Client</li> </ul>
Quoi	<ul style="list-style-type: none"> <li>Contrôle de la biocharge initiale</li> <li>Produit ABC</li> <li>Solution avant la première filtration</li> <li>Cuve de mélange # 2 du service Liquides</li> <li>Filtre jetable utilisé pour la fabrication</li> </ul>
Où ?	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sur la cuve 2 du service Liquides, endroit où l'échantillon a été prélevé.</li> <li>Laboratoire microbiologique, où l'analyse a été réalisée et où la non-conformité a été observée.</li> </ul>
Quand ?	<ul style="list-style-type: none"> <li>26, 22, 19 et 18 février 2014 : dates des prélèvements</li> <li>3 mars 2014 + 27, 24 et 23 février 2014 : dates des observations des résultats non-conformes</li> </ul>
Comment ?	<ul style="list-style-type: none"> <li>Après les analyses microbiologiques et après qu'un opérateur eut réalisé un prélèvement sur la cuve # 2 du service Liquides Filtration de l'échantillon avec 100 ml (et rinçage) sur un filtre déposé sur une gélose.</li> <li>Lecture des comptes après incubation</li> </ul>
Combien ?	<ul style="list-style-type: none"> <li>Biocharge trouvée: indénombrable sur les 4 lots</li> <li>1 prélèvement réalisé par lot fabriqué</li> <li>4 lots impactés (lots 20140226, 20140222, 20140219 et 20140218)</li> <li>Limite interne à respecter : &lt; 100 UFC/100 ml.</li> </ul>

Tableau 1 : Faits dégagés suite à l'application de la méthode QQQQCC

### 2. Outil mis en application: IS NOT

Tout comme pour la méthode QQQQCC, l'outil qualité IS NOT est utilisé afin de bien cerner le problème, surtout lorsqu'il n'y a seulement qu'une connaissance partielle de la situation. Cet outil est utilisé pour mettre en évidence ce qui ne fait pas partie du problème, ceci afin de restreindre le périmètre de l'investigation.

Ainsi, la problématique des non-conformités décelées au service de production Liquides n'implique pas (IS NOT) :

- Les produits fabriqués aux ateliers de formes sèches et de conditionnement,
- Les autres produits de l'atelier 2,
- Les autres lots de produit ABC,
- Les autres tests microbiologiques (i.e., autre que celui concernant la détermination de la biocharge initiale),
- Les opérations en aval de la première filtration, (remplissage/répartition conditionnement, stockage).

### 3. Définition du problème

Après examen des faits dégagés lors de l'application de la méthode QQQQCC et de la méthode IS NOT, l'énoncé suivant a été rédigé et adopté pour décrire la situation problématique :

“Les prélèvements au cours des deux (2) dernières semaines sur la cuve # 2 du service Liquides avant filtration de produit ABC ont présenté une biocharge initiale hors-norme (indénombrable) alors que la valeur interne attendue devait être inférieure à 100 UFC/100ml, causant ainsi le rejet des lots fabriqués”.

## Étape 2 – Évaluer l'impact du problème et l'objectif à atteindre

### 1. Outil mis en application : AMDEC

Le niveau de criticité de la problématique des biocharges élevées, sur les lots de produit ABC fabriqués, a été évalué à l'aide de la méthode AMDEC en prenant comme cadre de référence la qualité du produit et les BPF européennes. L'application de cette méthode, au cas présent, a donné les résultats suivants :

Défaillance	Cause	Récurrance	Impact	Détection	Niveau de criticité	Commentaires
Voir énoncé du problème	Inconnues pour l'instant	3	4	2	24	Risque inacceptable - Actions correctives requises

Le niveau de criticité est tel, que le risque est jugé inacceptable, d'un point de vue qualité. Des actions correctives doivent être rapidement mises en place.

### 2. Établissement des objectifs à atteindre

Considérant le haut niveau de criticité que représente la problématique des biocharges élevées sur les lots de produit ABC fabriqués, l'objectif suivant a été élaboré :

Après l'implantation des mesures correctives, la totalité des dix (10) prochains lots de produit ABC fabriqués par le service des Liquides devront présenter une biocharge initiale < 100 CFU / 100 ml avant filtration stérilisante.

### Étape 3 – Identifier les causes du problème – investiguer

#### 1. Outil mis en application : méthode des 6M avec diagramme d’Ishikawa

Après discussion entre les membres de l’équipe, les causes potentielles suivantes ont été ciblées et consignées dans le tableau suivant (Tableau 2):

Famille	Causes potentielles
Matière	<ul style="list-style-type: none"> <li>Eau pour injection contaminée - trop grande charge microbienne*</li> <li>Utilisation d’un flacon contaminé pour le prélèvement de la solution*</li> <li>Contamination microbiologique d’une des matières premières utilisées (la matière première est arrivée contaminée)*</li> <li>Gants pour le prélèvement non-stériles</li> <li>Eau peptonée utilisée pour les analyses microbiologiques non-stérile*</li> </ul>
Mesures	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sonde de conductivité utilisée lors du nettoyage-en-place de la cuve # 2 défectueuse ou hors-étalonnage</li> <li>Poste de sécurité biologique défectueux</li> <li>Sondes de température utilisées lors de la stérilisation-en-place de la cuve # 2 défectueuses ou hors-étalonnages</li> <li>Témoin de stérilisation du matériel de filtration (faux positif)</li> </ul>
Main-d’œuvre	<ul style="list-style-type: none"> <li>Contamination des matières premières par l’échantillonneur lors des contrôles CQ</li> <li>Contamination de l’échantillon prélevé par l’analyste lors de l’analyse*</li> <li>Contamination des matières premières lors des pesées</li> <li>Contamination de l’échantillon lors du prélèvement de la cuve par l’opérateur*</li> <li>Raccord entre le filtre et la cuve exécuté de manière non-aseptique</li> </ul>
Méthodes	<ul style="list-style-type: none"> <li>Transfert et prélèvement de l’échantillon non adapté*</li> <li>Contamination des matières premières au stockage, après prélèvement pour le contrôle qualité</li> <li>Contamination des matières premières après pesée</li> <li>Procédure de prélèvement avant la première filtration non-adaptée</li> </ul>
Milieu	<ul style="list-style-type: none"> <li>Environnement du poste de sécurité microbiologique non-conforme (compte microbiologique trop élevé)</li> <li>Environnement de prélèvement contaminé (compte microbiologique trop élevé sous la hotte laminaire)*</li> </ul>
Machine/Matériel	<ul style="list-style-type: none"> <li>Matériel utilisé pour le prélèvement contaminé (charge microbienne élevée)*</li> <li>Matériel utilisé lors de l’analyse contaminé (charge microbienne élevée)*</li> <li>Défaut sur les cycles de NEP et/ou SEP*</li> <li>Matériel de transfert mal nettoyé</li> <li>Défaut d’intégrité de la ligne de fabrication</li> <li>Autoclave utilisé au laboratoire microbiologique défectueux</li> </ul>

Tableau 2 : Causes potentielles identifiées suite à l’application de la méthode des 6M

Un diagramme d’Ishikawa (Figure 1) a ensuite été construit avec les causes ciblées comme étant les plus probables. Elles sont identifiées par un astérisque (\*) dans la liste précédente. Ces causes ont été déterminées par sondage auprès des participants après que certaines informations complémentaires leurs aient été fournies pour enrichir la simulation du cas<sup>1</sup>.

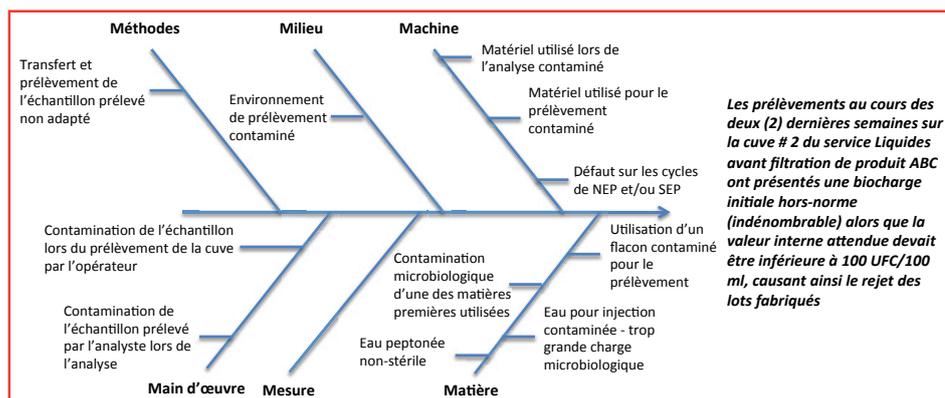


Figure 1 Diagramme d’Ishikawa consignant les causes les plus probables identifiées par les participants du groupe de travail.

<sup>1</sup> Dans le cadre de cette simulation, certaines informations qui auraient pu être trouvées en initiant un processus d’investigation plus poussé ont été fournies aux participants de l’atelier

## 2. Outil mis en application : les 5 Pourquoi

Après analyse des nouvelles informations reçues, les causes probables suivantes ont été identifiées et retenues pour la suite de l'investigation avec la méthode des **5 Pourquoi** pour en dégager les causes racines :

- Contamination de l'échantillon lors du prélèvement de la cuve par l'opérateur
- Eau peptonée utilisée pour les analyses microbiologiques non-stérile

Ainsi : "Les prélèvements au cours des deux (2) dernières semaines sur la cuve 2 du service Liquides avant filtration de produit ABC ont présenté une biocharge initiale hors-norme (indénombrable) alors que la valeur attendue devait être inférieure à 100 UFC/100 ml, causant ainsi le rejet des lots fabriqués **(P1) parce que l'échantillon a été contaminé par l'opérateur lors du prélèvement sur la cuve 2.**"

(P2) POURQUOI ?		
Parce que l'opérateur n'a pas respecté la procédure. Il a omis de désinfecter ses gants avant de réaliser le prélèvement (fait constaté après investigation).		
(P3) POURQUOI ?		
Par ce qu'il n'a pas compris la procédure	Parce qu'il n'a pas été habilité à la procédure	Parce que la procédure n'était pas disponible à son poste de travail
(P4) POURQUOI ?		
Parce que la procédure n'est pas claire pour un opérateur sans expérience et sans formation microbiologique.*	Parce que le processus d'habilitation n'existe pas pour le prélèvement en atelier.*	Parce que les supports ne sont pas adaptés aux différents ateliers.*
(P5) POURQUOI ?		
Parce que jugé non-prioritaire.		

Et de la même façon :

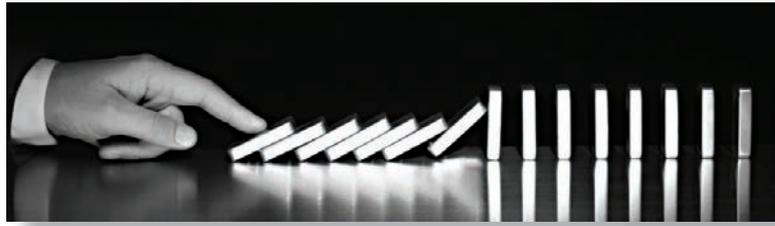
"Les prélèvements au cours des deux (2) dernières semaines sur la cuve 2 du service Liquides avant filtration de produit ABC ont présenté une biocharge initiale hors-norme (indénombrable) alors que la valeur attendue devait être inférieure à 100 UFC/100 ml, causant ainsi le rejet des lots fabriqués **(P1) parce que l'eau peptonée servant au rinçage de l'échantillon était non-stérile et contenait une importante charge microbiologique**".

Les causes identifiées par un astérisque (\*) sont les causes choisies par les membres de l'atelier pour définir les solutions et élaborer le plan d'action.

(P2) POURQUOI ?		
Parce que l'eau peptonée n'a pas été stérilisée adéquatement.	Parce que le flacon utilisé au laboratoire et ayant servi pour stériliser l'eau peptonée n'était pas étanche.	
(P3) POURQUOI ?		
	Parce que le flacon était fissuré.	Parce que la bague anti-goutte sous le bouchon était absente.
(P4) POURQUOI ?		
Parce que la procédure n'est pas claire pour un opérateur sans expérience et sans formation microbiologique.*	Parce que le flacon et le bouchon ont été utilisés à plusieurs reprises, ce qui peut être très sollicitant pour ce matériel à long terme.*	

## Étape 4 – Définir et implanter un plan d'action

L'élaboration du plan d'action vise à définir et à déterminer la mécanique pour implanter des solutions permettant de mieux maîtriser les causes racines du problème analysé.



Le plan d'action doit permettre de définir:

- les tâches à accomplir,
- qui aura la responsabilité de les accomplir,
- quand auront-elles lieu,
- les ressources nécessaires.

Pour chacune des causes racines identifiées, les participants se sont concentrés sur la définition des actions correctives à implanter. Ces dernières furent les suivantes:

- **La procédure de prélèvement n'est pas claire pour un opérateur sans expérience et sans formation microbiologique.**

**Actions correctives proposées :**

- Modifier certaines sections de la procédure pour clarifier les termes utilisés aux opérateurs.
- Expliquer dans la procédure, les raisons qui expliquent pourquoi chacune des manipulations est réalisée, afin de sensibiliser les opérateurs sur l'importance de chacun des gestes qui sont posés dans le cadre de cette opération.

- **Parce que le processus d'habilitation n'existe pas pour le prélèvement en atelier.**

**Actions correctives proposées :**

- Implanter un processus d'habilitation des opérateurs pour le prélèvement en atelier.
- S'assurer que ceux qui devront réaliser les prélèvements avant la première filtration pour évaluer la biocharge initiale soient pleinement habilités à réaliser cette opération.

- **Parce que les supports ne sont pas adaptés aux différents ateliers.**

**Actions correctives proposées :**

- Rendre plus accessible la procédure de prélèvement en atelier aux opérateurs. La procédure doit se trouver près des postes opérateurs.
- Mettre des affiches plastifiées sur le mur des ateliers près des opérations qui décrivent/ résumement de façon claire et précise les étapes à suivre pour réaliser le prélèvement.

- **Parce que le flacon et le bouchon ont été utilisés à plusieurs reprises, ce qui peut être très sollicitant pour ce matériel à long terme.**

**Actions correctives proposées :**

- (selon le nombre) : Remplacer tous les flacons utilisés pour la stérilisation de l'eau peptonée. Considérer l'usage unique pour ces flacons.
- Inspecter visuellement les bouchons afin de s'assurer que la bague anti-goutte y soit toujours et qu'il n'y a aucune fissure visible. Jeter si la bague est absente ou s'il y a fissure visible.

## Conclusion

L'une des étapes importantes du processus de résolution de problème est celle de l'évaluation de l'efficacité du plan d'action. Cette étape est une partie importante du processus de résolution de problème puisqu'elle permet d'évaluer si les objectifs définis ont été atteints et de s'assurer que l'ensemble des actions du plan d'action ont été complétées (y compris la rédaction de toute la documentation se rattachant à ces actions).

Il existe une multitude d'approches/outils pour analyser et solutionner un problème. Ce cours vous a fourni une approche simple, facilement applicable qui convient dans la très grande majorité des cas à analyser.

Peu importe l'approche, on retrouve toujours les mêmes étapes de résolution de problèmes exposées au cours de cette formation.

Cette étude de cas permet de se familiariser avec un processus rigoureux de détermination et d'évaluation d'une problématique basée sur un cas concret.

Les résultats obtenus ne sont que quelques-uns parmi plusieurs résultats potentiels.

Les processus d'investigation étant subjectifs, une méthodologie structurée basée sur l'utilisation d'outils qualité performants et simples d'utilisation apporte une aide précieuse pour la résolution de problèmes dans un environnement contrôlé.

# Formation

## PROGRAMME 2015



Infos &  
inscription sur  
[www.a3p.org](http://www.a3p.org)  
rubrique "formations"

Toutes nos formations sont éligibles au titre de la "formation professionnelle"

### Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF)



- L'annexe 1 des GMP Eu : les points critiques, leur analyse et leur interprétation  
Date : 19 & 20 mai
- Validation des procédés de nettoyage des équipements de production en industrie pharmaceutique  
Date : 27 & 28 mai
- Procédés aseptiques : simulations et filtration stérilisante  
Date : 9 & 10 juin
- Gestion du Risque Qualité (ICH Q9) des procédés aseptiques  
Date : 16 & 17 juin
- BPF et BPD - Produits biologiques  
Date : 1<sup>er</sup> octobre 
- Mise à jour réglementaire et état de l'art pour la fabrication des produits pharmaceutiques stériles  
Date : 20 octobre 

### Process



- Lyophilisation II : Perfectionnement des connaissances  
Date : 22 & 23 avril 
- Stérilisation par la chaleur : principes, validation et production Fondamentaux et aspects pratiques  
Date : 3 & 4 juin
- Procédés aseptiques : simulations et filtration stérilisante  
Date : 9 & 10 juin
- Analyse des risques sur la chaîne du froid : maîtrise en production, en distribution et gestion des excursions de températures  
Date : 23 & 24 juin
- Lyophilisation III : Développement expertise et maîtrise de la qualité  
Date : 22 & 23 septembre 

### Maîtrise de la Contamination



- Analyse du risque particulière dans les produits stériles et injectables : analyse, points critiques et maîtrise, gestion de la criticité des déviations / OOS associés  
Date : 14 & 15 avril
- Maîtrise de la contamination en ZAC (stérile et non stérile)  
Date : 28 & 29 avril / 3 & 4 novembre
- Validation des procédés de nettoyage des équipements de production en industrie pharmaceutique  
Date : 27 & 28 mai
- Analyse des risques dans la maîtrise de la contamination microbienne en production aseptique et stérile  
Date : 29 & 30 septembre 
- Elaboration d'un programme de bio-nettoyage en salles propres en environnement BPF  
Date : 13 octobre 

### Qualification



- Validation des procédés de nettoyage des équipements de production en industrie pharmaceutique  
Date : 27 & 28 mai

### Systèmes Informatisés



- L'audit et l'inspection des SI : outils et méthode  
Date : 5 mai
- Validation des systèmes informatisés efficace et efficiente: outils et méthodes  
Date : 15 octobre 

## Retour d'expérience

# Collaboration entre Transgene & Pall Life Sciences pour le développement d'un procédé

Véritable fleuron de l'industrie biopharmaceutique française, la société Transgene qui fait partie de l'Institut Mérieux, conçoit, développe et fabrique des produits d'immunothérapie ciblée contre les cancers et les maladies infectieuses. Le "business model" de Transgene est basé sur son expertise et ses capacités pleinement intégrées en matière de Recherche et Développement de nouveaux vecteurs viraux ciblés en immunothérapie. En tant que pionniers dans la thérapie génique et dotées d'une expertise unique, les équipes de Transgene ont une stratégie scientifique à long terme et poussent l'innovation technologique afin de faire avancer la recherche et le progrès médical.

*Propos recueillis par :*

*Pascale Berthet, Responsable Europe des Ventes en technologies de culture cellulaire, Pall Life Sciences, Nicole Fontourcy, Responsable Marketing, Pall Life Sciences et Cécile Laburte, Responsable de projets MarComs, Pall Corporation.*

### Pourriez-vous nous présenter Transgene en quelques mots ?

Basée à Illkirch Graffenstaden, près de Strasbourg, « ancienne » start-up il y a 30 ans, Transgene emploie aujourd'hui 280 salariés, et mène des activités opérationnelles non seulement à Strasbourg mais également aux Etats Unis et en Chine.

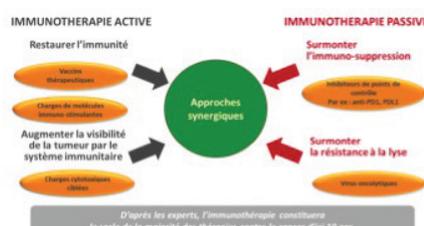
Transgene a développé un important portefeuille de produits d'immunothérapie pour le traitement des cancers et des maladies infectieuses chroniques comme les hépatites virales ou encore la tuberculose. Ces produits sont basés sur des approches technologiques innovantes – actives ou passives – consistant à stimuler le système immunitaire des patients au moyen de vecteurs viraux permettant d'exprimer les antigènes tumoraux ou infectieux dans les cellules cibles. Le service de développement pharmaceutique se compose de 2 groupes d'activités : les procédés de fabrication,



depuis la conception du biomédicament jusqu'à la formulation du produit pharmaceutique et le développement et la validation des méthodes analytiques associées à ces procédés de fabrication. Les équipes de Transgene mettent à profit leur savoir-faire sur différents programmes de recherche sur la plateforme technologique historique MVA (Modified Virus Ankara) mais aussi dans le domaine des virus oncolytiques et anticorps monoclonaux.

### Pourriez-vous décrire le contexte et la problématique de votre projet ?

Nous co-développons à l'heure actuelle un produit appelé PEXA-VEC avec une société coréenne. Ce vecteur est un virus oncolytique fabriqué sur une plateforme de production qui nous permet de fabriquer un nombre limité de doses. Il nous a été demandé de développer une nouvelle



plateforme de production permettant d'accroître la productivité de ce vecteur. Le projet a démarré en 2012 et nous arrivons dans la phase de pré-industrialisation de cette plateforme. C'est dans ce cadre-là que nous avons lancé des consultations l'année dernière auprès de plusieurs fabricants, dont Pall afin de déterminer les équipements et consommables adéquats à notre problématique.

### Pourquoi avoir choisi l'usage unique ?



Système PadReactor® – Volumes de travail de 25L à 1200L

La réponse est assez simple, nous sommes une société de taille moyenne et nous n'avions pas la possibilité d'investir dans un équipement en inox car cela supposait la mise en place de phases de nettoyage et de stérilisation importantes. Par ailleurs, la configuration restreinte de nos locaux ne nous permettait pas d'envisager d'équipements en inox en y intégrant les utilitaires. C'est tout d'abord une contrainte économique qui a guidé notre choix vers l'usage unique. D'autre part, il a été aussi guidé par le fait que l'usage unique est de plus en plus répandu à l'échelle de production, notamment pour les bioréacteurs de 1000L-2000L.

### Pourquoi avoir choisi de collaborer avec Pall pour le développement de votre procédé ? Quel avantage avez-vous tiré de ce partenariat ?

Suite aux différentes consultations menées auprès des fournisseurs, nous avons réalisé une première sélection des bioréacteurs disponibles sur le marché. Nous sommes ensuite passés à une phase de test comparatif sur 2 bioréacteurs de deux fournisseurs différents. A l'issue de cette période d'essai, nous avons sélectionné le PadReactor® de 125L de Pall grâce notamment aux résultats de croissance cellulaire obtenus.

Dans un deuxième temps, nous avons également décidé de sous-traiter une partie de l'activité. Il s'agissait de réaliser des essais pour définir le meilleur spargeur pour ce bioréacteur. Nous avons le choix entre un macro et un microspargeur. Nous ne pouvions pas réaliser les essais sur le bioréacteur de 125L car cela nécessitait trop de volume de milieu de culture. Nous ne pouvions également pas faire d'essai comparatif car nous ne disposons que d'un seul équipement. Nous avons alors décidé de sous-traiter cette activité à Pall afin de réaliser ces essais comparatifs à plus petite échelle, dans un bioréacteur équivalent au bioréacteur de 125L et de même géométrie. Nous avons pu mener deux phases de tests qui nous ont permis de conclure que le microspargeur était le plus adapté à nos cellules.

D'autre part, la possibilité de sous-traiter certaines activités nous a permis d'aller au-delà de nos contraintes en terme de ressources et de pouvoir travailler en parallèle sur le développement sans perte de temps.

### Pourquoi ne pas avoir choisi une CMO classique ?

Pall a la connaissance et l'expertise dans le domaine de la culture cellulaire et du PadReactor. Nous avons vite senti le besoin de travailler avec un fabricant qui dispose non seulement d'un laboratoire mais aussi de services compétents pour réaliser cette prestation afin de gagner en efficacité, en résultat et en temps par rapport à nos besoins.



Système PadReactor® mini – Volumes de travail de 5L à 13L

### Pourquoi ne pas avoir loué le matériel ?

C'est principalement une question de ressources et de coûts. En effet, nous étions engagés en interne par le développement de la première étape de la culture et n'aurions pu mener ces essais en parallèle. Pall dispose des compétences et du savoir-faire pour prendre en charge rapidement ce type de projet. Nous avons également constaté au-travers

de la prise en charge de cette prestation que notre besoin avait été compris dès le début. Il s'est instauré une collaboration forte entre les deux équipes d'ingénieurs, un véritable suivi du projet avec des rencontres, la transparence des essais, le suivi et la réactivité.



Equipe de développement chez Pall Life Sciences, Belgique

### Jean-Christophe Drugmand : comment met-on en place ce type de partenariat avec vos clients ?

Au début de la collaboration, nous sommes à leur écoute. Le but est de cerner la problématique et d'analyser comment y répondre le plus judicieusement. Ensuite nous définissons avec eux le cadre et les objectifs du projet.

Nous gérons chaque projet de manière individuelle. Ainsi, nous nommons un expert technique qui en tant que « Project Manager » devient le point de contact principal du client. Celui-ci gère aussi bien les aspects scientifiques qu'opérationnels du projet et s'assure de respecter les délais et les objectifs préalablement établis.

En fonction des besoins, certains projets sont internalisés dans l'un de nos laboratoires de développement, d'autres sont supervisés chez le client.

Lorsque le projet est internalisé, nous débutons par un transfert de procédés.

Ensuite nous restons en contact étroit avec notre client tout au long du projet via de nombreuses réunions technico-scientifiques (par téléphone et en face-à-face). En fonction de la durée et complexité du projet, des comités de pilotage sont également mis en place pour la prise de décision.

A la fin du projet, nous délivrons un rapport détaillé de notre étude et nous nous assurons du bon transfert des informations aux équipes du client. Une fois le procédé implanté, nous poursuivons ensuite notre collaboration tout au long de la vie du procédé, ce qui peut durer de nombreuses années.

Technologie / Process

# De l'importance des intégrations dans LIMS



David Jones  
Rapid Micro Biosystems  
djones@rapidmicrobio.com

**A**u cours des dernières décennies, la plupart des industries sont passées de l'utilisation de technologies informatiques « autonomes », vers des systèmes plus intégrés. Les initiatives de type « Lean », les approches « zéro papier » et le désir de transparence entre services sont les catalyseurs de cette transition.

Alors que les systèmes intégrés vont croissants dans l'industrie pharmaceutique, leurs laboratoires de contrôle qualité de microbiologie ont tardé à s'intégrer dans cette démarche, ceci étant souvent dû à un manque de technologies disponibles pour le laboratoire. Les techniciens de laboratoire entrent encore eux-mêmes les résultats des tests dans le système de gestion de l'information du laboratoire (LIMS). Des technologies innovantes sont à présent disponibles. Elles permettent l'automatisation d'une grande partie du processus de test au laboratoire de contrôle qualité ainsi que l'intégration des résultats dans LIMS avec peu, voire aucune, intervention humaine, et fournissant de manière transparente les résultats au reste de l'entreprise.

Ces connexions peuvent être établies en interfaçant des méthodes automatisées de microbiologie rapide basées sur la croissance à des systèmes de gestion de l'information de laboratoire (LIMS). L'alliance de ces deux technologies permet au laboratoire de contrôle qualité d'en tirer les bénéfices suivants :

- **L'élimination de la saisie de données :** de nos jours, les techniciens sont souvent tenus de consigner les résultats des tests directement dans le système LIMS en saisissant les données manuellement. Cette étape est chronophage et parfois source d'erreurs qui peuvent ensuite conduire à des investigations coûteuses. En intégrant automatiquement les résultats de tests dans LIMS, cette étape de saisie devient inutile.



- **Une plus grande efficacité:** Moins on consacrera de temps à la saisie des données, plus on en disposera pour la conception des essais, pour les investigations et pour d'autres tâches à valeur ajoutée.
- **Un accès élargi aux données QC :** L'intégration dans un système LIMS permet aux parties prenantes extérieures au laboratoire d'accéder aux données en utilisant des technologies qui leur sont familières, permettant d'éliminer bien des appels téléphoniques au laboratoire pour prendre connaissance des résultats des tests.
- **Un laboratoire « zéro papier »:** Le papier ne s'avère plus nécessaire lorsque les résultats sont automatiquement transmis vers les systèmes LIMS. L'élimination du papier permet non seulement d'économiser de l'argent et des ressources environnementales, mais aussi de rationaliser les flux de travail sans en perdre la traçabilité, conduisant ainsi à un laboratoire plus efficace et rentable.

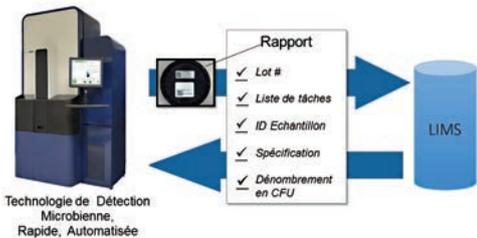


Fig. 1 : Exemple d'échange d'informations entre la technologie de détection microbienne rapide automatisée et LIMS

### Critères de mise en œuvre

L'intégration entre un système automatisé de détection rapide de microorganismes et LIMS peut être un facteur déterminant lors de la mise en place d'une telle technologie. L'intégration des systèmes étant en général gérée par le service informatique de l'entreprise, il est important de prévoir les ressources informatiques nécessaires dès la mise en œuvre du système. Le département informatique sera un partenaire précieux dans la réussite de l'intégration des deux technologies.

Un laboratoire de contrôle plus efficace permet potentiellement de générer une meilleure rentabilité et une plus grande flexibilité au sein d'une industrie pharmaceutique. **L'intégration entre le système automatisé de détection rapide de microorganismes et LIMS réduit les besoins en ressources, augmente l'efficacité et diminue les erreurs.**



Fig. 2: Exemple de flux d'un échantillon lors de l'intégration LIMS avec une méthode rapide automatisée.



# Sécurité





## Solutions de Transfert Aseptique Sécurisé

**Large Gamme de Systèmes de Transfert Sécuritaire type RTP (Rapid Transfer Port) de Produits Stériles et de Déchets :**

- Portes de Transfert de Ø 50, 105, 150, 190, 270 & 350 mm  
Dispositif d'ouverture manuel ou automatique
- Conteneurs rigides de transfert de déchets liquides (5 Litres) et solides (35 ou 50 Litres) - Matière PEHD
- Conteneurs rigides de transfert de Ø 105 et 270 mm  
Matière : PE et/ou Inox
- Conteneurs souples de transfert aseptique de 50, 100 et 150 Litres - Matière : PU, PE ou EVA
- Autres dimensions et matières, nous consulter.

# Flexibilité




# Innovation



**JCE BIOTECHNOLOGY**



**JCE BIOTECHNOLOGY**  
 Bioparc Vichy Hauterive - Avenue de Saint-Yorre - F - 03270 Hauterive - France  
 Tél. +33 (0) 470 595 140 - Fax +33 (0) 470 591 112  
 contact@jcebiotechnology.com  
[www.jcebiotechnology.com](http://www.jcebiotechnology.com)

**FABRICANT DE SOLUTIONS PERSONNALISÉES EN ISOTECHNIE**  
 SÉCURITÉ ET PRÉVENTION DE LA CONTAMINATION

Technologie / Process

# Freeze drying with collapse is not necessarily bad for stability and can reduce cost



Sophie Declomesnil  
LYOFAL  
sophie.declomesnil@synerlab.com

Lyophilization is often used to increase the stability and shelf life of proteins which are physically and/or chemically unstable in aqueous solution. Freeze drying removes water from protein solutions, including water from the protein surface which plays a major role within the protein structure, and this frequently causes damage. An appropriate choice of stabilising additives is necessary to protect the protein from the denaturing during both the freezing and the dehydration. The components of the excipients displace water by replacement, which makes the drying possible without causing damages to the proteins. In addition the solidification of the excipients forms a matrix around the particles which keeps the protein in their native structures.



Concerning the process, the cycle is usually running below collapse temperature to avoid a loss of physical structure, an incomplete drying (high moisture content), a decrease of solubility (or increase of aggregation), or a decrease of activity and/or stability. In addition, the best freeze drying cycles are those that have been optimised to be as short as possible: run at high temperature to run fast. In that case, formulation should have a high glass transition temperature to facilitate freeze drying. Some disaccharides like sucrose are often good stabilisers for proteins but unfortunately they have a low collapse temperature.

Recent studies seem to indicate that drying above the collapse temperature is not necessarily bad; the protein stability is not always damaged. Our objective was to

study the activity and stability of a freeze dried protein in vials which shows signs of collapse. The protein selected was the alkaline phosphatase (from Sigma Aldrich) which is used to help detecting liver disease. The enzyme may catalyse the hydrolysis of various monophosphate esters at alkaline pH, the method for the measurement of alkaline phosphatase specific activity was based on the conversion of para-nitrophenylphosphate (p-NPP) to para-nitrophenol and the colorimetric determination of the resulting coloured product.

A formulation by combining alkaline phosphatase, Tris HCL buffer and sucrose was defined. The collapse temperature ( $T_{coll}$ ) was measured using freeze drying microscopy (cf. figure 1) →

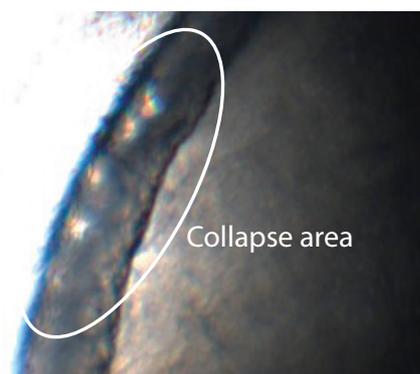


Fig. 1:  
Microscopic observation of formulation by combining alkaline phosphatase, Tris HCL buffer and sucrose

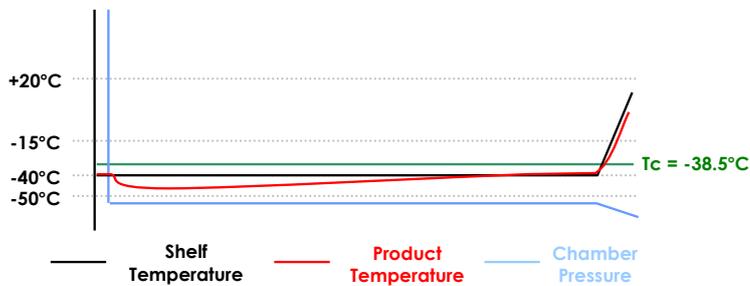


Fig. 2: Conservative cycle

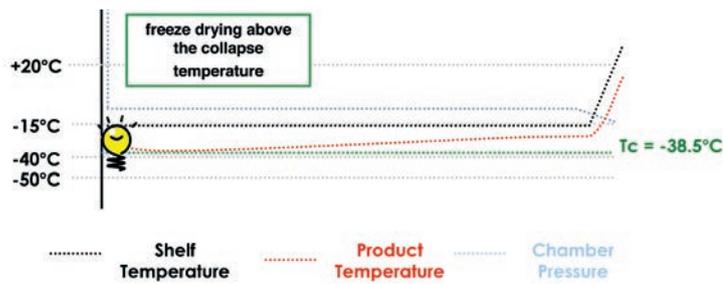


Fig. 3: Aggressive cycle



Fig. 4: macroscopic view of freeze dried formulation by combining alkaline phosphatase, Tris HCL buffer and sucrose, on the left collapse structure, on the right no collapse structure

The formulation was poured into a vial and loaded in a freeze drier. Two cycles were running: one with a "conservative" freeze drying protocol which maintains the product temperature below collapse temperature (time of cycle : 72 hours, cf. figure 2) and an "aggressive" freeze drying protocol carried out at higher temperature and higher pressure which does not maintain the product temperature below collapse temperature (time of cycle : 48 hours, cf. figure 3).

In the first case the appearance of the freeze dried products were good, in the second case they showed signs of collapse but the cycle was shorter (cf. figure 4).

These measurements are performed in accordance with a TO and after storage at a 25°C temperature conditions. The results of storage stability in dried state (cf. figure 5) confirm that sucrose stabilizes the protein conformation against denaturing but more particularly the results suggest that the freeze dried product with signs of collapse did not damage the alkaline phosphatase quality. The specific activity recovery of alkaline phosphatase is quite the same with a collapse macroscopic structure than with none.

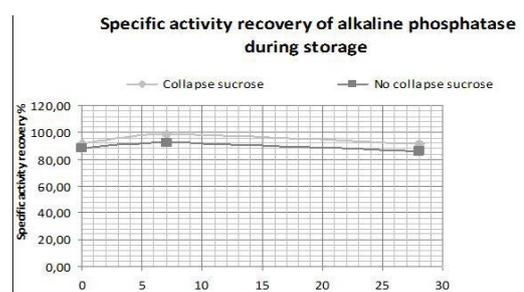


Fig. 5: Specific activity recovery of alkaline phosphatase as a function of the storage with or without collapse structure

This presentation is for informational purposes only and it is not about new guidelines for stabilization of proteins by freeze drying but it suggests that in some cases, not generally speaking, we can freeze dry above the collapse temperature to have a short cycle which implies lower costs without causing damages to the product if we do not care to have a not elegant product, if the product aspect is not that important.

Technologie / Process

# Prenez-vous trop de risques ? Adoptez la nouvelle approche qualité « QbD » pour vos cycles de lyophilisation



Elysabeth Sheppard  
Biopharma Technologies  
elysabeth@biopharmatech.fr

En lyophilisation, le nouveau protocole « Qualité Par Conception » ou QbD (de l'anglais « Quality by Design ») consiste à créer un processus fiable qui détecte à l'avance les points critiques et garantit un produit fini de qualité.

La lyophilisation est une technique de conservation couramment utilisée pour les produits pharmaceutiques. Les solvants y sont éliminés par sublimation sous pression réduite, ce qui permet d'éviter les températures élevées utilisées par d'autres méthodes de séchage et qui souvent peuvent endommager le produit.

Il existe trois phases de lyophilisation : **la congélation, la dessiccation primaire et la dessiccation secondaire**. Chaque phase implique des variations de températures et de pression et dure plus ou moins longtemps (fig.1). Ces variables ont toutes un impact sur l'efficacité du séchage et sur la qualité du produit fini. Un produit bien séché se comportera de façon prévisible pendant son stockage et au moment de sa reconstitution.

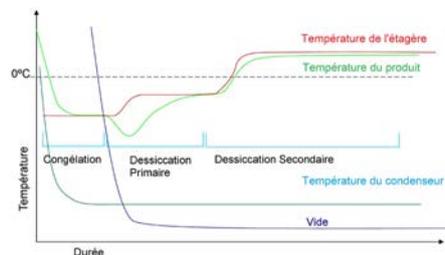


Fig. 1

Plus important encore, il pourra être reconstitué sans perte d'activité biologique.

## Les bénéfices d'une approche QbD en lyophilisation

En lyophilisation, la « Qualité Par Conception » ou QbD est une approche où dès la conception on crée un processus robuste en déterminant à l'avance les points critiques pour garantir un produit fini de la meilleure qualité possible.

L'importance de la QbD est de garantir la conformité aux normes. Pour homologuer un produit ou valider un cycle de lyophilisation, il faut généralement produire un rapport détaillé aux organismes de contrôle, que ce soit le ministère de la Santé en France, la FDA au Etats-Unis ou le MHRA au Royaume-Uni. Un cycle bien conçu peut aussi avoir des avantages économiques. En effet, les cycles de meilleure qualité sont ceux qui économisent du temps et de l'énergie. Une différence de température de quelques degrés pendant le séchage peut faire perdre ou gagner plusieurs heures sur le temps de production.

## La famille QbD en lyophilisation

Dans le secteur des produits lyophilisés pharmaceutiques, les Attributs Critiques de Qualité (ACQ) comprennent : l'apparence du produit fini, l'humidité résiduelle dans le produit séché, le comportement du produit au moment de sa reconstitution, la conservation de son activité biologique, la stabilité et la stérilité du produit séché. Chacun de ces attributs ou ACQ, peut s'associer à un Profil Qualité du Produit Cible (PQPC) et se combiner aux variables qui ont une influence sur la qualité du cycle. Le tableau suivant résume les attributs et profils clés (ACQs et PQPC), ainsi que quelques variables que l'on peut maîtriser pour limiter le risque d'avoir de mauvais résultats.

**Minimisation des risques : choisir les excipients en pensant au séchage**

Le choix des excipients et de leurs proportions dans une formulation aura un impact considérable sur les paramètres du cycle de lyophilisation. Chaque additif protège différemment contre les stress variés infligés au produit pendant le cycle. Le but de la formulation est de trouver l'équilibre qui permettra de produire le meilleur lyophilisat possible. Mais en fait c'est la composition précise de cette formulation qui va définir les paramètres du processus en amont. C'est donc pour cette raison que la formulation et le cycle devraient, autant que possible, être développés en parallèle.

**Minimisation des risques : comprendre votre équipement**

Pour que votre lyophilisateur soit aussi efficace que possible, suivez au mieux les instructions du fabricant : combien d'espace faut-il laisser entre les étagères, quel est le bon niveau de remplissage pour les vials, quelle quantité de produit faut-il charger dans le lyo ?

On peut déterminer les limitations de l'équipement grâce au test du glaçon. Cette méthode aide à déterminer la capacité de piégeage et le flux évaporatoire de la machine, c'est-à-dire la quantité maximale de vapeur d'eau que le condenseur peut extraire efficacement et la vitesse à laquelle il le fait. Il faut aussi tenir compte des différences de températures suivant les emplacements dans le lyophilisateur. La température peut varier d'une étagère à l'autre ou d'un côté à l'autre des étagères. Une cartographie des étagères permettra de localiser les zones de changements de températures qui risquent d'avoir un impact sur le séchage.



Grâce au microscope à lyophilisation Lyostat, un chercheur peut déterminer précisément la température d'effondrement d'un produit.

**Minimiser les risques : identifier les températures critiques**

Grâce à certaines méthodes scientifiques on peut déterminer les températures critiques d'une formulation et par conséquent concevoir un cycle de haute qualité. Les technologies clés sont la cryomicroscopie ou microscopie à lyophilisation (aussi appelée FDM en anglais), l'analyse thermique différentielle (ATD) et l'analyse d'impédance.

Attributs Critiques de Qualité (ACQ)	Profils Qualité du Produit Cible (PQPC)	Variables à Maîtriser pour Réduire les Risques
Apparence	Type de lyophilisation - Uniformité - Rétrécissement - Cohésion	Choix des excipients
Humidité résiduelle	Pourcentage d'humidité avec l'analyse de Karl Fisher	Conditions de dessiccation primaire et secondaire, type de structure, vitesse de congélation, profil thermique, choix des récipients, choix des excipients
Reconstitution	- Porosité - Pré-connectivité - Croûte - Cristallinité / Structure amorphe	- Choix des excipients - Tests de transition vitreuse - Usage du recuit pour contrôler la taille des cristaux
Conservation de l'activité	Dosage et tolérance requis par le client	- Température de dessiccation secondaire (pour les produits sensibles à la température) - Choix de l'excipient
Stabilité du produit séché	- Stabilité à longue échéance - Conditions de stockage - Rotation des stocks	- Niveau d'humidité - Tg (Température de transition vitreuse à l'état séché) - Choix de l'excipient
Stérilité	- Modes de transport et d'utilisation du produit - Tension / résistance - Applications du produit	- Conditions de production - Contrôle des composants

Tableau : Famille QbD

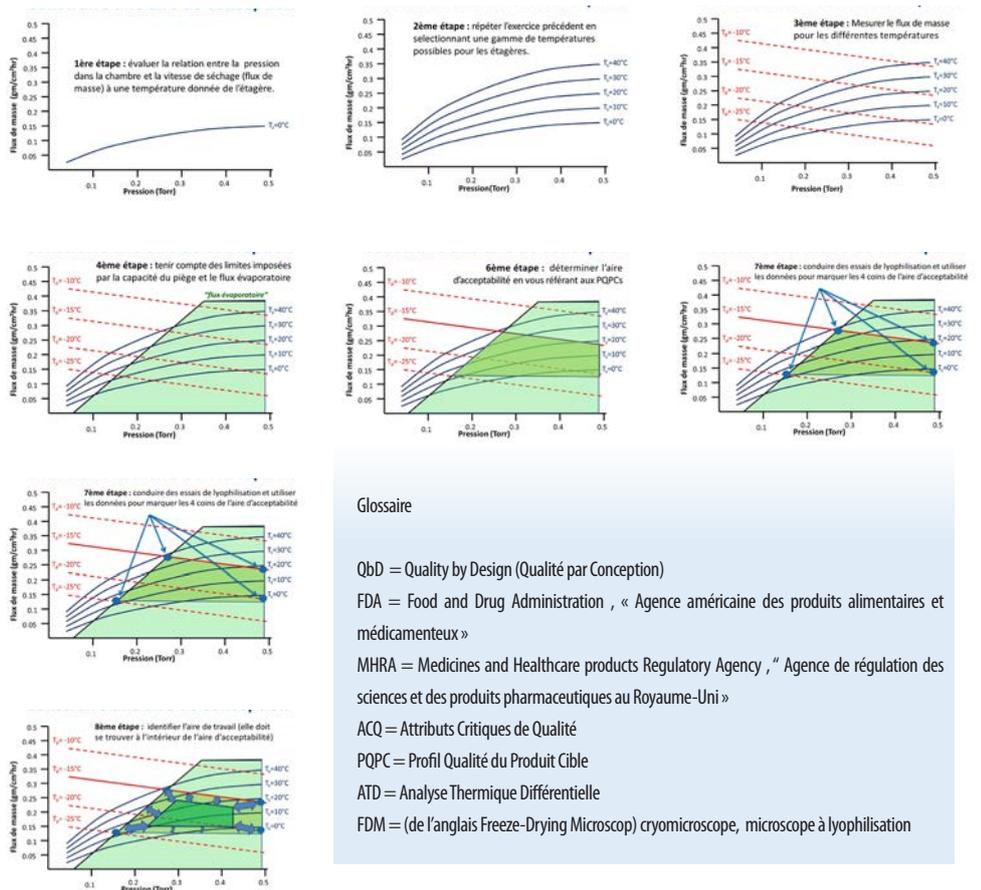
La microscopie à lyophilisation consiste à examiner le comportement d'un petit échantillon pendant la congélation. Elle permet à un opérateur qualifié de déterminer avec précision la température des événements critiques. On s'en sert notamment pour identifier les températures de fusion eutectique et d'effondrement.

L'analyse thermique différentielle permet de déterminer les événements endothermiques et exothermiques importants, tels que la cristallisation, la fusion eutectique et la transition vitreuse. L'analyse d'impédance permet de détecter les changements de mobilité moléculaire qui peuvent passer inaperçus avec les techniques thermiques. On pourra ainsi déterminer certains événements : par exemple la transition vitreuse dans les produits amorphes plus complexes ou les changements qui peuvent se produire dans le produit congelé et qui ne sont pas associés à des phénomènes exothermiques ou endothermiques.

**Construire l'aire de conception**

L'aire de conception se compose de l'ensemble des variables données et des divers paramètres d'un processus ainsi que de leur interaction multidimensionnelle. En les analysant tous ensemble on a démontré qu'on pouvait garantir la qualité du produit fini. L'étude détaillée des variables du produit et du processus permet de construire une aire de conception qui donnera des résultats fiables, démontrables et faciles à reproduire.

L'ensemble des figures ci-dessous montre comment construire une aire de conception pour la lyophilisation (disponible en version animée).



**Glossaire**

- QbD = Quality by Design (Qualité par Conception)
- FDA = Food and Drug Administration, « Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux »
- MHRA = Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, « Agence de régulation des sciences et des produits pharmaceutiques au Royaume-Uni »
- ACQ = Attributs Critiques de Qualité
- PQPC = Profil Qualité du Produit Cible
- ATD = Analyse Thermique Différentielle
- FDM = (de l'anglais Freeze-Drying Microscop) cryomicroscope, microscope à lyophilisation

## Management / Épisode2

# «Quelques pensées sur la direction de sites et le leadership, Partage d'expérience et de petits trucs...»

**N**ous avons clôturé notre 1er épisode par une question importante : COMMENT COMMUNIQUER ? Comme dirait un homme politique bien connu : « C'est pas facile » !



Thierry Wermelinger  
Docteur en Pharmacie  
thierry.wermelinger@laposte.net

**Communication (n, f) [un maillage complexe mais impératif !]**

La communication est l'action de communiquer, d'établir une relation avec autrui, de transmettre quelque chose à quelqu'un. Elle peut aussi désigner l'ensemble des moyens et techniques permettant la diffusion d'un message auprès d'une audience plus ou moins vaste et hétérogène ou l'action pour quelqu'un ou une organisation d'informer et de promouvoir son activité auprès d'autrui, d'entretenir son image, par tout procédé médiatique. C'est aussi souvent ce que j'aime appeler "la tarte à la crème" ! On n'en fait jamais assez, on en fait trop, on en fait quand ce n'est pas le moment et personne n'est content.

Les partenaires sociaux accusent souvent les directions de ne pas communiquer, les salariés de ne pas être au courant ou informés. Et pourtant on en passe du temps à communiquer ! On pourrait écrire des volumes complets sur un sujet aussi vaste.

Quelques principes de base doivent permettre de mettre un peu d'ordre dans ce grand bazar potentiel.

### Communication liée à la gouvernance

Le schéma de la communication de gouvernance (ci-dessous) montre deux aspects de la communication : la communication descendante ou les informations, demandes, instructions... descendent de la direction et le « feedback » permet de remonter les informations des lignes de production jusqu'à la direction industrielle.

**Les principales étapes de cette communication sont les suivantes.**

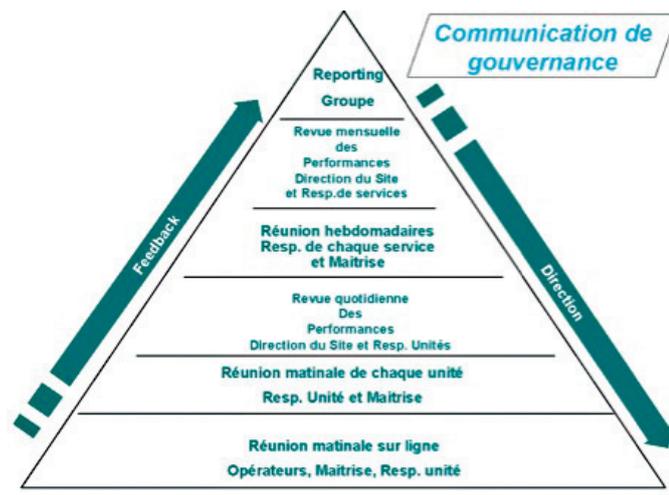
#### 1. Réunions matinales sur les lignes autour du panneau des performances.

Sur un site de production le suivi en direct et au quotidien de la performance des lignes est essentiel. C'est à la fois le moyen de savoir ce qui se passe, résoudre des problèmes avant qu'ils ne s'aggravent et de prendre des décisions au bon endroit et au bon niveau.

Il est bon que le responsable de service et les agents de maîtrise, les responsables de la qualité opérationnelle et le responsable planning se rendent sur la ligne et écoutent les commentaires des opérateurs sur leurs performances.

C'est un outil fondamental de la communication de terrain où les opérateurs sont en interaction directe avec leurs responsables et peuvent faire remonter les problèmes et difficultés rencontrés dans le quotidien autour du tableau de fonctionnement de la ligne.

Les responsables, eux peuvent commenter les événements du site et redescendre des informations.



## 2. Réunions matinales des responsables d'une unité autour du panneau des performances.

C'est l'occasion de réunir les responsables de l'unité, production, qualité, « supply chain » autour du panneau regroupant les performances. Ne pas y passer plus de 45 minutes, allez à l'essentiel !

L'animation se fait à tour de rôle, pour une bonne responsabilisation commune.

### 3. Les sujets abordés sont liés à la mission même d'une unité de production :

- **Sécurité** : Souvent on dessine une croix avec les 30/31 jours du mois et on commente l'actualité : « Y a-t-il eu un accident, ou un presque accident ? » Si oui mettre en place immédiatement les plans d'analyse des causes réelles puis les éventuels plans d'actions

- **Qualité/ Déviations** : « Y a-t-il eu des problèmes qualité/ déviations qui pourraient remettre en cause le flux de la production ? » Y a-t-il des risques de ne pas libérer un lot ou de prendre du retard dans la libération du lot ? Si oui analyse de la cause racine puis mise en place et suivi des plans d'actions.

- **Personnel** : « Y a-t-il des personnes absentes et dont l'absence créerait des difficultés pour tenir le plan de production prévu ? »

- **Fourniture aux marchés** : « Le plan de production est-il respecté ? Y a-t-il des risques de ne pas tenir les engagements ? » Y a-t-il des changements de planning à mettre en œuvre pour répondre aux changements de demande ?

- **Respect des standards**. La production respecte-elle les standards fixés ? Les lignes fonctionnent-elles bien ? Si non, analyse des causes et mise en place avec la maintenance des plans d'action et suivi de ceux-ci.

## 4. Revue quotidienne des performances du site

Là aussi, le panneau de la performance doit être disposé à un endroit où le personnel du site à l'habitude de passer, un couloir de circulation fera l'affaire.

Le Comité de Direction du site est présent, l'animation se fait à tour de rôle, on n'y passe pas plus de 30 minutes. On revoit le tableau des performances de l'ensemble des unités tel que revu par chaque unité précédemment. On choisit également un jour de la semaine pour revoir en quelques minutes un des objectifs prioritaires du site tels que définis dans la feuille de route de celui-ci.

## 5. Réunion hebdomadaire des unités

C'est cette fois le responsable de l'unité, les responsables des différents départements de l'unité, la maîtrise, qui en commentent les résultats. Cette réunion a pour but de revoir les plans d'action de l'unité qui contribuent à l'atteinte des objectifs du site.

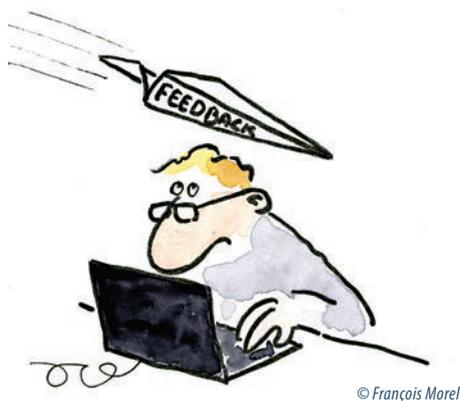
## 6. Réunion mensuelle de revue des performances du site

Le Comité de Direction revoit les performances du site, les plans d'action, décide des moyens à affecter aux différents sujets afin de garantir l'atteinte des objectifs. Comme tous les Comités de Direction/ comités de pilotage, il doit être envoyé un ordre du jour. Après la réunion, et dans la journée même il faut émettre le compte rendu du Comité.

Celui-ci sera commenté par les responsables d'unité à leurs équipes lors de la réunion hebdomadaire.

## 7. Réunion avec la direction industrielle du groupe

Souvent les groupes organisent des réunions téléphoniques hebdomadaires pour s'assurer



que les marchés ne souffrent pas de risques de rupture de stocks liés à des problèmes techniques, qualité, de non respect des standards, de variations des prévisions de vente... Ces réunions se préparent, car elles aident la direction du groupe à comprendre et à supporter les sites qui en ont besoin.

Tous les sites d'une région du Groupe, tous les Responsables de fonctions support participent.

## Interaction des responsables avec le personnel

Les interactions avec le personnel d'un site sont nombreuses et variées.

✓ **Le savoir dire bonjour**. C'est évident pour vous, mais tout le monde ne le fait pas. Qui n'a pas vu passer auprès des lignes de production des responsables qui regardaient leurs pieds et ne « s'abaissaient » pas à dire bonjour aux personnes rencontrées.

L'effet sur le personnel est immédiat, c'est la répulsion, le responsable est catalogué. Il lui sera difficile de revenir en estime si ce comportement ne change pas radicalement.

✓ **Sortir de son bureau, aller sur le terrain !** Les emails, les réunions à répétition,

sont un bon prétexte pour les responsables pour ne pas aller sur le terrain.

✓ **Le Leader a sa porte ouverte et est accessible**. En production, dans les laboratoires les responsables doivent arriver tôt le matin. Laissez votre porte ouverte et ne vous engagez dans aucune réunion, si possible durant cette première heure. Vous verrez des personnes venir vous voir, et ainsi la communication de votre unité/ site s'améliorera.

✓ **Réunions mensuelles**. Elles sont nécessaires. Elles permettent de faire participer le personnel à la vie de l'entreprise/ du site. Elles doivent avoir un agenda, être d'une durée maximum d'une heure et de permettre 15 minutes pour une séance de Questions/ Réponses avec la direction de l'unité. Le responsable de l'unité et la maîtrise présentent les sujets propres à l'unité et en fonction de leur compétence ou de l'actualité d'autres responsables sont invités (RH, logistique, labo...)

✓ **Crise / Focus groupe**. Une décision de la direction d'un groupe peut avoir des conséquences directes ou indirectes sur le personnel (fusion, acquisition, nouvelle règles importantes...) Le responsable du site doit immédiatement informer l'ensemble du personnel après en avoir informé les instances représentatives (Comité Central d'Entreprise, Comité d'Etablissement). Une fois cette information donnée, le personnel aura des questions, des inquiétudes, des précisions et les « discussions de couloir » vont aller bon train. Le seul moyen d'éviter tout ceci est d'organiser une réunion dite Focus groupe, avec un maximum de 30 personnes où le Responsable du site et les Responsables nécessaires (en fonction des sujets) reprendront les messages transmis, et répondront aux questions/ inquiétudes des participants. Ces réunions ne doivent pas dépasser 1 heure. Ces Focus groupe auront lieu autant que nécessaire jusqu'à la fin du processus qui a été débuté (fusion acquisition, plan de sauvegarde de l'emploi...)

## Manager ses mails et non l'inverse

Avec les emails, c'est souvent un grand n'importe quoi !

Il y a pourtant des moyens simples pour éviter ce type de problème.

Une simple charte de comportement vous évitera de tomber dans le piège. Dans l'objet mettre simplement « pour action » lorsque vous attendez une action de la personne à qui vous envoyez le mail, « pour information » si vous souhaitez seulement informer, utiliser les options importance haute ou basse et NE METTEZ PAS LA TERRE ENTIÈRE EN DESTINATAIRE.

**La suite au prochain numéro...**

# Agenda

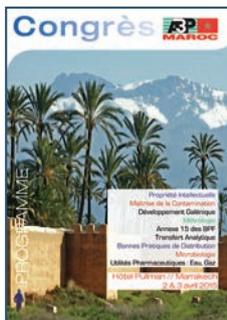


## Évènements 2015

**6 & 7 AVRIL**

**Marrakech, Maroc**

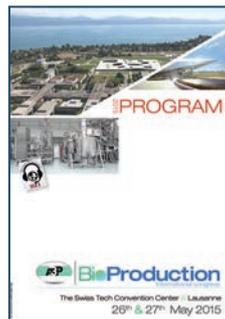
Congrès A3P Maroc  
Conférences, ateliers et exposition



**26 & 27 MAI**

**Lausanne, Suisse**

Congrès A3P BioProduction  
*Upstream, Downstream & Formulation*  
Conférences, exposition, ateliers et  
visite des sites de Merck Serono



**1<sup>er</sup> JUILLET**

**Lyon, France**

Forum A3P Particules Visibles  
Conférences et table ronde.



**5 & 6 MAI**

**Charleroi, Belgique**

Forum A3P Belgique  
Conférences, ateliers et visite de site.

**6 & 7 MAI**

**Alger, Algérie**

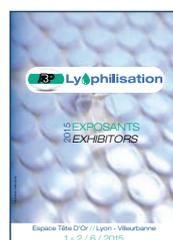
Congrès A3P Algérie  
Conférences, ateliers et exposition



**1<sup>er</sup> & 2 JUIN**

**Lyon, France**

Journées A3P Lyophilisation  
*Freeze drying process control in routine: How to  
ensure control of the process, to reduce risk of  
failures and decrease quality costs*  
Conférences, exposition, ateliers et  
visite de site.



**17-18-19 NOVEMBRE**

**Biarritz, France**



- Maîtrise des procédés, des produits
- Inspection (Conformités réglementaires - harmonisation et recours)
- Management du risque

Conférences, ateliers, tables  
rondes et exposition.

*Programmes et  
inscriptions sur  
[www.a3p.org](http://www.a3p.org)*

*Une Technologie De Détection  
Trois Applications  
Une Plateforme Automatisée*



- Numérations et rapports automatisés
- Tests non-destructifs, sans ajout de réactif
- Résultats positifs en quelques heures
- Tests simples et simultanés



**Le système Growth Direct™  
révolutionne les tests microbiologiques**

Une seule technologie pour réaliser les principaux tests de contrôle qualité, le système Growth Direct™ automatise et accélère les tests en donnant des résultats positifs en quelques heures et un résultat final en CFU, en environ moitié moins de temps que la méthode traditionnelle, éliminant les erreurs manuelles de retranscription.

