La Vague

LE MAGAZINE DE LA PHARMA ET DES BIOTECHS

N° 68 I Janvier 2021
Trimestriel

Method Analytical performance strategy in commercial quality control laboratories.

Feedback and key messages from the Annex1 revision process panel discussion.

Un chargement de cartouches robotisé chez Lilly.

"Replicate Strategy." Mais quel est ce concept ?

ROBOTIQUE
Stratégie de controle

www.a3p.org

ISSN 1298-047

Sommaire

N°68 // Janvier 2021

Édito I "Quand rien n'est certain, tout est possible" 3

Ils ont participé à ce numéro I Nos contributeurs 4

Billet d'humeur I Le monde est fou, le monde est beau ! 5

La Chronique I La pertinente modélisation d'A3P 6

Réglementaire I Toutes les actualités 8

Actualités A3P I Bienvenue aux nouveaux administrateurs 11

Actualités A3P I Vos prochains rendez-vous A3P 13

Introduction I Stratégie de contrôle et robotique : l'avenir des sites de production ? 14

Robotique I. Un chargement de cartouches robotisé chez Lilly. 15

Robotique I Small, flexible filling and packaging systems. Using Robots could mean Great Benefits 21

Méthode Analytique I Automated and instantaneous enumeration of viable microorganisms. 24

Méthode Analytique I Method Analytical performance strategy in commercial quality control laboratories 30

Méthode Analytique I Replicate Strategy : mais quel est ce concept ? 34

Annex1 I 2020 A3P International Congress: Feedback and key messages from the Annex1 revision process panel discussion. 41

Dispositifs Médicaux I Conformité réglementaire : une réévaluation des relations stratégiques de sous-traitance dans la "nouvelle normalité". 47

La Vague
Revue trimestrielle N° 68 - Janvier 2021

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

• Directeur de la Publication
Didier MEYER, Vice-Président A3P
E-mail : dgastonmeyer@gmail.com
• Rédactrice en Chef
Anne RIGOULOT
• Coordinateur
Frédéric ESTASSY
E-mail : festassy@a3pservices.com
• Conception & graphisme
Sophie TORGUE
E-mail : storgue@a3pservices.com
Jeremie CORDOUAN

• Impression
VL développement
42000 Saint-Just-Saint-Rambert

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

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

Adhérez à l'Association et profitez de tous les avantages !

Faîtes partie du **réseau** A3P et **recevez** tous les trimestres **sur votre bureau, la version papier** du magazine.
En plus, depuis votre espace personnalisé sur le site A3P, vous pourrez bénéficier de tous les **contenus techniques, scientifiques et réglementaires**, accéder aux **annuaires adhérents et sociétés**, participer à des **événements privilèges** et utiliser l'**application mobile**.

Toutes les infos sur www.a3p.org/adhesion/

L'adhésion est nominative et annuelle de date à date de facturation (1, 2, 3 ans). Elle est valable dans tous les pays (Belgique, Espagne, Italie, France, pays du Maghreb et Suisse).

Edito

Par Anne RIGOULOT - Membre du bureau A3P Association

"Quand rien n'est certain, tout est possible"

Margareth Drabble

Cher lecteur,

J'ai choisi cette citation pour le 1er édito de l'année 2021 car 2020 nous a vivement et cruellement rappelé que nous vivons dans un monde d'incertitude et que le mot "normalité" qui avait déjà peu de sens mais ô combien rassurant a été complètement balayé par cette pandémie. Nos esprits rationnels et structurés, développés par notre enseignement et notre culture occidentale ont été mis à mal et nous souhaitons tous revenir très vite à une "nouvelle normalité".
Prévoir, anticiper, programmer, normaliser, maîtriser sont autant de capacités que nous voulons obtenir pour se rassurer et avoir l'impression de donner un sens à notre vie, avoir la main mise sur notre avenir et ainsi éviter le stress engendré par l'incertitude. Or chaque changement important ou crise qu'elle soit financière, sanitaire, structurelle ou familiale, nous fait réaliser que nous ne pouvons pas tout prévoir, nous replonge dans l'incertitude du lendemain et nous met dans un état de mal être très important avec parfois des complications dramatiques.

Dans l'industrie pharmaceutique le phénomène est d'autant plus exacerbé que c'est un des secteurs les plus réglementé et contrôlé. Si nous ne prévoyons pas les erreurs d'exécution, si nous ne mettons pas en place des plans "back up" ou un double "sourcing", si nous ne testons pas des conditions "worst case", si nous n'anticipons pas de potentielles ruptures de marchés, si nous ne normalisons pas nos modes opératoires et ne maîtrisons pas nos procédés et nos méthodes alors nous ne répondons pas aux exigences des autorités de santé et nous serons dans l'incapacité de faire face à l'imprévu. C'est pourquoi chaque laboratoire a des systèmes qualité approuvés, son plan de gestion de crise et son plan de continuité.
L'industrie pharmaceutique semble donc tout avoir pour faire face aux changements.
Or, nous avons observé avec cette crise sanitaire que malgré toute cette préparation, nous avions encore des lacunes : les approvisionnements en matières premières ou principes actifs n'étaient pas si sécurisés, la libération des lots à distance n'était pas en adéquation avec la règlementation, les audits ou inspections à distance non plus et pourtant des modes de fonctionnement alternatifs et efficaces ont été mis en place rapidement. Nous avons observé par exemple une diminution des erreurs d'exécution dans les laboratoires de contrôle lorsque les techniciens étaient partiellement en télétravail en se concentrant davantage sur l'exécution des analyses lorsqu'ils étaient au laboratoire et sur la partie documentaire lorsqu'ils étaient en télétravail. Les autorités de santé ont également montré que les inspections pouvaient se faire à distance et nous avons montré que la libération des lots à distance n'est pas moins sécurisée que sur site…
Nous observons également une certaine réluctance à embrasser des changements plus structurels tels que la robotisation ou la digitalisation de nos ateliers de production ou de contrôle. En effet, beaucoup de questions sont posées. Quelle sera la place de l'homme dans cette nouvelle usine ? Quels sont les impacts sur la qualité de nos produits, la sécurisation et la fiabilité des données ? Mais vous constaterez à la lecture des articles de ce numéro que la robotisation peut améliorer les conditions de travail et permettre aux opérateurs de se focaliser sur l'exécution de tâches plus nobles, gagner en performance et en fiabilité. Ceci nous montre deux choses : **l'humain n'a pas la capacité de tout prévoir, maîtriser et anticiper et que l'incertitude et le changement sont source de créativité, innovation, simplification mais également d'entraide, de collaboration et de développement de l'intelligence collective**.
En reflétant sur les changements d'aujourd'hui comme la crise COVID ou la robotisation et en nous inspirant d'autres modèles sociétaux, nous pourrions développer une agilité intellectuelle et organisationnelle plus orientée sur la réactivité intuitive, nous permettant de faire face, avec plus de sérénité, aux changements soudains ou lents qui sont amenés à se démultiplier dans les années à venir.

Alors faisons de 2021 une année d'innovation collective.

Merci à nos Contributeurs

Ils ont participé à ce numéro

Alain NONN, rédacteur en chef invité de ce numéro

Alpha Pharma Consulting

Ingénieur chimiste et Docteur en chimie de l'université de Strasbourg, il a travaillé pendant 5 ans dans l'industrie chimique en tant que chercheur puis support à la production. Il a rejoint ensuite Lilly France en 1990 où il y a occupé divers postes en management et en expertise au sein de la Direction Scientifique. Il a participé à de nombreux projets de transfert de technologie et de validation des procédés et a été responsable scientifique global de plusieurs médicaments. Aujourd'hui, il est consultant au sein de la société Alpha Pharma Consulting dont il est le Président fondateur.

Tanja BULLINGER

BAUSCH+STRÖBEL

Rédactrice de " Small, flexible filling and packaging systems - using robots could mean great benefits "

Tanja has been the Director Corporate Communications of Bausch+Ströbel Maschinenfabrik. Ilshofen since 2009. The editor is a member of the board of shareholders of the family-managed company which has specialized in filling and packaging technology for the pharmaceutical industry

Julien MOREAU

LILLY FRANCE

Rédacteur de "Un chargement de cartouches robotisés chez Lilly"

Julien Moreau est automaticien, diplômé de l'Institut Supérieur d'automatique & d'informatique industrielle d'Arles et de l'Université Louis Pasteur à Strasbourg. Chez Lilly France, à l'usine de Fegersheim où il a occupé diverses fonctions, depuis 1995, il est actuellement responsable d'une équipe d'automaticiens et de roboticiens, poste qu'il occupe depuis une dizaine d'années. La mission de son équipe est d'assurer la maintenance des automates et systèmes de supervision de l'ensemble du site de fabrication. Fortement intégrée aux projets majeurs du site, elle participe également à la préparation du futur par l'innovation et la standardisation des technologies déployées

Lucile PLOURDE-OWOBI

SANOFI PASTEUR

Marine SCHNETTERLE

REDBERRY

Rédactrices de " Automated and instantaneous enumeration of viable microorganisms with Red One™, solid-phase cytometry platform."

Lucile is R&D Scientific Initiatives Manager and Lab Automation Network Leader at Sanofi Pasteur, missioned on "microbiome" initiatives to develop the Research and Industry partnerships and to accelerate scientific innovation. With 20 years of experience in industrial microbiology (analytical, manufacturing, research and development), Lucile is a SME in microbial and molecular methods, bio-banking, strain characterization and up-stream process. Developing alternative, rapid and automated technologies to improve lab productivity is a part of her journey, as well as the trouble-shooting solving for industrial operations.

Currently in charge of microbiological assays as part of the development of Red One™, a new generation of solid-phase cytometry platform designed by Redberry. Marine is more specifically responsible for the development of release testing workflows as well as reagent kits for the pharmaceutical quality control. Her role also involves support to roll-out and customers. Prior to joining Rebderry, Marine obtained her PhD in bacteriology with the French Armed Forces Biomedical Research Institute (IRBA) in 2018. Her main work focus was on the role of efflux pumps in the antibiotic resistance of bacteria such as Burkholderia pseudomallei.

Jean-Bernard GRAFF

LILLY FRANCE

Rédacteur de " Method Analytical performance strategy in commercial quality control laboratories."

Jean-Bernard in an expert in Analytical Science. He owns a Ph.D. from the University of Lyon (France). He has 25 years of experience in the field of Protein Analytical Sciences and Quality and works now in the domain of Biomolecule Analytical Stewardship. He joined Lilly France (Fegersheim) in 1996 where he had different assignments in the Quality Control Laboratory. In his current job, he is a Senior Global Consultant at Lilly, having oversight of different bioproduct analytical methods used accross different Quality Control Laboratories in the Group.

Steve COTTRELL

RQM+

Rédacteur de "Conformité réglementaire : une réévaluation des relations stratégiques de sous-traitance dans la "nouvelle normalité"

Steve Cottrell est responsable de la prestation de services aux clients, de la croissance et des performances globales de l'entreprise. Il dirige une équipe expérimentée de professionnels du secteur qui élaborent et fournissent des services de conseil dédiés à l'industrie des sciences de la vie. L'expérience de M. Cottrell englobe la direction d'un large éventail de services commerciaux dans le secteur des sciences de la vie, notamment l'externalisation des processus d'entreprise, l'approvisionnement stratégique et les offres d'essais cliniques.

Gérald DE FONTENAY

CEBIPHAR

Rédacteur de "Replicate Strategy : mais quel est ce concept ?"

Depuis plus de 25 ans, Gérald a assuré différents postes au sein de sociétés de services analytiques et de CDMO. Aujourd'hui Directeur Scientifique et Technique chez Cebiphar, il continue à œuvrer pour garantir le maximum de fiabilité aux résultats qui sont générés dans ses laboratoires. Il apporte son expertise en validation, vérification et transfert de méthodes analytiques auprès des chefs de projets et des clients de Cebiphar, pour assurer le succès des projets qui lui sont confiés.

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

Billet d'Humeur

Par Anne CASSART- Membre du CA A3P

Le monde est fou, le monde est beau !

Voici **le magazine des confinés hyper actifs** des sociétés pharma et associées… Voici le magazine dont certains de ses lecteurs travaillent jours et nuits pour être "prêts"… Jamais ils n'auront été aussi vite dans un monde qui tourne au ralenti… Quel paradoxe !

Notre éco-système cherche, développe, produit, remplit, nettoie, conçoit, équipe, transforme, formule, inspecte, surveille, veille, trace, archive, teste, valide, distribue, maintient… aujourd'hui dans des temps records sans jamais faire la concession de la qualité.

Quelle course mes amis ! Le monde est fou, le monde est beau… C'est balo !
2020, l'année "cata" pour de nombreuses personnes est clôturée. Bon, nous avons quand même appris pas mal de choses.

Que nous attend cette nouvelle année ? Isabelle Stengers, philosophe des Sciences nous dit : *"le boulot de la science, c'est de chercher à poser des questions pertinentes*" et il n'y a pas de méthode scientifique tout terrain qui va répondre de manière objective, c'est la recherche qui doit l'être.

Je me sens un peu désemparée pour vous écrire ce billet d'humeur. En effet, l'humeur est changeante tant **le monde tâtonne, tourbillonne, impressionne, challenge, innove, contraint, impose, durcit** sans savoir sur quel pied danser. Et pourtant, nous avons des perspectives !

Quels seront les sujets de 2021 ? On peut sans doute citer : vaccination, liberté, télétravail, convivialité, sortie, virologue, dépistage, culture, faillite, espoir, voyage, climat, sortie de crise ??? La liste des sujets est longue pour appréhender le monde autrement.

A l'image de l'équipe de navigation de Jean Le Cam sur ce Vendée Globe, **je souhaite que 2021 soit partagée en émotion positive, en valeurs solidaires, en esprit d'équipe, en bienveillance et en humilité tout en poursuivant l'objectif commun avec passion**.

Je vous dis à très vite pour se retrouver "en vrai" durant les événements, dans les GIC, dans les rencontres qui sont le cœur de nos préoccupations à l'A3P et toujours servi par la convivialité et les moments de joie (voir de bons fous-rires qui font tellement de bien).
Notre monde est interdépendant, les chances de rencontre sont des possibilités d'innover et de solutionner, alors rencontrons-nous vite et bien !

Tous les dessins de François Morel sont disponibles sur www.a3p.com rubrique A3P édition

La Chronique

Par Patrick HIBON DE FROHEN - Chroni-coeur A3P

La pertinente modélisation d'A3P

Après avoir collaboré, sous les houlettes de François Morel et de Fréderic Estassy, de façon humoristique, à "La traversée du Covid 19", je souhaitais traiter d'un sujet bien sérieux, celui de la modélisation d'A3P.

Il se trouve que, lors du dernier Conseil d'Administration d'A3P, le président informa les administrateurs que si l'association poursuivait sa route telle qu'elle le faisait depuis les immenses contraintes liées à la pandémie, A3P pouvait "tenir" jusqu'au dernier trimestre de 2021 ! Vous savez sans doute que j'ai présidé, pendant plus de trois décennies, à la destinée d'une association en tout point comparable*. Et ceux qui l'ont côtoyée de près et en interne, estimaient que cette structure pouvait, devait, servir de modèle et j'affirme ici, sans aucune forme de flagornerie, qu'il en va de même pour A3P qui, grâce à ses caractéristiques, à ses qualités, peut servir de référence à l'imitation ou à la reproduction.

Préalablement, définissons ce qu'est une modélisation. La modélisation consiste à mettre au point un ensemble d'équations ou de règles pour décrire un phénomène de façon reproductible et simulable. Le modèle issu de la modélisation sert à prédire le comportement d'un système en fonction de sollicitations connues. Schématiquement le modèle est une "boîte noire" qui fournit des valeurs de sortie en fonction de valeurs d'entrée.

De plus en plus, la modélisation fait son apparition dans les entreprises de tout secteur, y compris associatif. La modélisation d'entreprise se situe au cœur du domaine de la productique, traitant de problèmes allant de la représentation du système industriel en vue de son analyse et de sa conception, jusqu'à des problèmes d'intégration et d'interopérabilité des systèmes industriels.

Ainsi, l'activité d'A3P a traversé, au fil du temps, plusieurs états pour enfin atteindre ce niveau de maturité qui lui confère une importance toute particulière au sein des processus dits fondamentaux de l'entreprise. J'ai dit maturité ? Effectivement, la pandémie de la Covid, a permis de révéler à quel point A3P avait su et savait s'adapter, aussi bien et aussi vite. Comment ? Les administratrices Sophie Amadio et Isabelle Sarfati, dans le précédent numéro de La Vague, affirmaient que " l'essence même de notre association, est l'humain, le contact, la convivialité, la bienfaisance" sans lesquels rien ne se fait.
Mais, une des clefs de cette réussite repose incontestablement sur une équipe de direction en symbiose avec les administrateurs et plus particulièrement les membres du bureau, toujours force de propositions innovantes et créatrices, ce qui permet de s'adapter et réagir très vite aux aléas, tels que ceux engendrés par cette pandémie.

La raison d'être d'A3P est de mettre en relation les industriels et fournisseurs de l'industrie pharmaceutique en organisant des moments d'échanges et de travail en commun. Pour ce faire, A3P c'est aussi la transversalité des savoirs et des compétences, l'interpénétration des connaissances intergénérationnelles, le sens de l'écoute. Ce sont des valeurs et des actions qui permettent créativité et innovations constantes, facteurs essentiels à une totale adaptation et anticipation.

Malgré la crise sanitaire, les autorités réglementaires nationales et internationales, ainsi que les industriels ont continué à solliciter l'Association, les exposants et congressistes ont, quant à eux, renouvelé leur confiance et leurs adhésions pour le Congrès de 2021. Grâce à son agilité, A3P a su rebondir et garder le lien en proposant de nouvelles formes d'événements ou moyens de communication. En effet, l'utilisation du digital et du numérique a été amplifiée, comme pour le Congrès de 2020, et fait désormais partie de l'ADN de l'équipe de direction.
Et ce n'est pas tout ! Dans ce temps, ô combien compliqué, A3P a mis en place tout un ensemble de projets et d'actions, comme, à titre d'exemple, la publication du Ktalogue (catalogue d'une quarantaine de pages du Propre & Stérile).

Pour toutes ces raisons, et pour bien d'autres encore, l'A3P peut servir d'exemple à bien des entreprises, associatives ou non. Il serait pertinent d'inscrire ce modèle dans le prochain livre blanc du MEDEF, ne serait-ce que par provocation positive pour passer du bavardage cyclique à la réalité féconde.

**Raconté dans un petit ouvrage intitulé "l'IMT, que cette aventure fut belle" et adressable par mail, gracieusement et en version PDF, sur simple demande.*

La Traversée du Covid 19
de François Morel

Tel un carnet de voyage, François nous partage sa vision de cette période de quarantaine… Toujours avec humour, tendresse et bienveillance, les dessins s'enchainent non pour nous faire état du nombre de contaminés mais pour garder au contraire le moral tout en restant confiné !

A commander sur www.a3p.org/livres-a3p-francois-morel/

Edition carnet de dessins / 18 x 18 cm / 45 feuillets / version française

Réglementaire

À ne pas manquer !

Ce point réglementaire trimestriel proposé par la société AKTEHOM, présente les récentes évolutions réglementaires au regard du cycle de vie du produit. Cette sélection des parutions intervenues depuis la précédente édition se focalise sur les grandes thématiques impactant les métiers pharmaceutiques

This quarterly regulatory point presents recent regulatory developments in terms of product lifecycle. Since the previous edition, this selection of publications focuses on the major themes impacting the pharmaceutical professions.

Analytique - Analytical

Origine	Titre	Type	Date
EMA	**Overview of comments received on ICH guideline M7 on assessment and control of DNA reactive (mutagenic) impurities in pharmaceuticals to limit potential carcinogenic risk - questions & answers (EMA/CHMP/ICH/321999/2020)** *Ce document présente une synthèse des commentaires reçus lors de la période de consultation par l'EMA du Q&A ICH M7*	Rapport	13/10/2020
EDQM	**Recombinant viral vectored vaccines for human use** *TCe texte énumère différentes options en matière de stratégie analytique pour le contrôle des vaccins à vecteur viral recombinant*	Final	3/11/2020
EP	**Publication de Pharmeuropa 32.4** *Tous les nouveaux textes et les textes révisés pour des raisons techniques sont publiés dans Pharmeuropa pour enquête publique. La date limite de réception des commentaires pour Pharmeuropa 32.4 est le 31 décembre 2020*	Draft	2/10/2020
EP	**Supplément 10.4 de la Pharmacopée Européenne** *Publication du supplément 10.4 de la Pharmacopée Européenne (Ph. Eur.) applicable à compter du 1er avril 2021*	Final	2/10/2020
EP	**Sélection actualisée de textes de la Pharmacopée Européenne couvrant des vaccins** *L'EDQM a publié une sélection actualisée de normes de pharmacopée relatives à la qualité des vaccins.*	Final	23/11/2020
EP	**Publication de Pharmeuropa 33.1** *Tous les nouveaux textes et les textes révisés pour des raisons techniques sont publiés dans Pharmeuropa pour enquête publique. La date limite de réception des commentaires pour Pharmeuropa 33.1 est le 31 mars 2021*	Draft	4/01/2021
EP	**Supplément 10.5 de la Pharmacopée Européenne** *Publication du supplément 10.5 de la Pharmacopée Européenne (Ph. Eur.) applicable à compter du 1er juillet 2021*	Final	4/01/2021
USP	**USP43–NF38 2S** *Publication de 27 chapitres généraux et monographies, applicables au 1er Nov. 2020 : {31} Volumetric Apparatus ; {1661} Evaluation of Plastic Packaging Systems for Pharmaceutical Use and Their Materials of Construction ; {733} Loss on Ignition ; ...*	Final	30/10/2020
USP	**USPNF 2021 Issue 1** *Publication de 24 chapitres généraux et monographies, applicables au 1er Déc. 2020 : {1671} The Application of Moisture Vapor Transmission Rates for Solid Oral Dosage Forms in Plastic Packaging Systems ; {1085} Guidelines on Endotoxins Test ; {1467} Residual Solvents-Verification of Compendial Procedures and Validation of Alternative Procedures ; …*	Final	20/11/2020

En collaboration avec AKTEHOM SANTÉ

Développement - Development

Origine	Titre	Type	Date
WHO	**Good practices for research and development facilities** *Proposition de bonnes pratiques de fabrication de lots de développement, de lots pilotes dont les données peuvent influencer des aspects comme la stabilité ; la validation du procédé ou le développement et la validation des méthodes analytiques*	Draft	25/11/2020
ICH	**Reflection Paper on Patient-Focused Drug Development for public consultation** *Reflection Paper relatif au développement de médicaments axés sur le patient (Patient Focused Drug Development - PFDD). Ce document identifie les domaines clés où l'intégration du point de vue du patient pourrait améliorer le développement de médicaments et éclairer la prise de décision réglementaire*	Draft	7/12/2020
EMA	**Guideline on quality, non-clinical and clinical aspects of medicinal products containing genetically modified cells - Revision 1** *Cette ligne directrice fournit des orientations pour le développement et l'évaluation de médicaments contenant des cellules génétiquement modifiées destinées à être utilisés chez l'homme et soumis à une autorisation de mise sur le marché.*	Final	17/12/2020

Fabrication – Manufacturing

Origine	Titre	Type	Date
EMA	**Lessons learnt from presence of N-nitrosamine impurities in sartan medicines - Implementation Plan** *Résumé des recommandations effectuées pour réduire la présence potentielle de N-nitrosamines et d'autres impuretés dans des médicaments humains. Ce document propose également des délais indicatifs de mise en œuvre*	Rapport	27/10/2020
ICH	**ICH Q9(R1)-Quality Risk Management - Final Concept Paper** *Ce Concept Paper concerne des ajustements limités et spécifiques qui seraient apportés à l'actuelle ligne directrice ICH Q9 sur la gestion des risques qualité (QRM). Le step 4 du processus de révision du guideline est prévu pour juin 2022*	Final	13/11/2020
WHO	**Good manufacturing practices for investigational products** *L'objectif de cette mise à jour est d'aligner la directive sur les attentes et les tendances actuelles des bonnes pratiques de fabrication et d'harmoniser le texte avec les principes d'autres lignes directrices internationales connexes*	Draft	20/11/2020
WHO	**WHO guidelines on the transfer of technology in pharmaceutical manufacturing** *Mise à jour du guideline sur le transfert de technologies. Cette directive s'applique lors des transferts de technologie relatives aux principes actifs (API), aux produits vrac en cours de fabrication, aux produits finis (FPP), à la validation des procédés, au développement et à la validation des procédés de nettoyage et aux méthodes analytiques*	Draft	21/12/2020

En collaboration avec AKTEHOM SANTÉ

Inspection – Inspection

Origine	Titre	Type	Date
EMA	**Guidance related to GMP/GDP and PMF distant 3 assessments** *Lignes directrices de l'EMA relatives aux évaluations de conformité effectuées à distance lorsqu'une situation de crise ne permet pas de réaliser des inspections sur site*	Final	23/11/2020
PIC/S	**PI 009-4 Aide-Memoire Inspection of Utilities.** **PI 038-2 Aide Memoire on Assessment of Quality Risk Management (QRM) Implementation** **PI 028-2 Aide-Memoire on Packaging** **PI 024-3 Aide Memoire on Inspection of Biotech** *Mise à jour des références croisées avec le PIC/S GMP Guide PE-009-14*	Final	1/01/2021

Dispositifs Médicaux - Produits Combinés

Origine	Titre	Type	Date
FDA	**Select Updates for Biocompatibility of Certain Devices in Contact with Intact Skin: Guidance for Industry** *Recommandations sur le type d'informations de biocompatibilité qui devraient être fournies dans une soumission préalable au marché pour certains dispositifs fabriqués à partir de polymères et de tissus communs qui sont en contact avec une peau intacte.*	Draft	15/10/2020
FDA	**Electromagnetic Compatibility (EMC) of Medical Devices: Guidance for Industry** *Recommandations sur les informations à fournir dans une soumission préalable à la mise sur le marché pour démontrer la compatibilité électromagnétique pour les dispositifs médicaux électriques et les dispositifs médicaux avec des fonctions électriques ou électroniques*	Draft	17/11/2020

Conditionnement/Distribution - Packaging/Distribution

Origine	Titre	Type	Date
EMA	**Guidance on good manufacturing practice and good distribution practice: Questions and answers** *Mise à jour du Q&A publié par l'EMA en support des GMP européennes. La mise à jour concerne 2 points spécifiques au chapitre 5, traitant du conditionnement*	Final	16/12/2020
EMA	**Questions and answers to Stakeholders on the implementation of the Protocol on Ireland/Northern Ireland** *Questions pratiques supplémentaires sur les règles applicables en Irlande du Nord après la période de transition en ce qui concerne les activités de l'EMA et les médicaments à usage humain et vétérinaire dans le cadre de la procédure centralisée*	Final	31/012/2020
FDA	**Wholesale Distributor Verification Requirement for Saleable Returned Drug Product and Dispenser Verification Requirements When Investigating a Suspect or Illegitimate Product—Compliance Policies** *Ce guide traite de la disposition des distributeurs en gros à se conformer à l'exigence de vérifier l'identifiant du produit à la réception d'un produit retourné que le distributeur en gros a l'intention de distribuer ultérieurement*	Final	22/10/2020

En collaboration avec AKTEHOM SANTÉ

Actualités A3P

Jacques NAVELLOU - Président d'A3P

Bienvenue aux nouveaux administrateurs A3P

Une nouvelle mandature est née !

Les statuts d'A3P nous permettent de modifier la composition du Conseil d'Administration (CA) tous les 3 ans.
Cette année de nouvelles compétences ont rejoint le conseil
pour d'une part s'adapter à l'évolution de notre environnement et d'autre part préparer l'avenir.
Vous trouverez ci-dessous la composition de ce nouveau CA élu jusqu'en décembre 2023.

FABRICANTS	
Sophie AMADIO	*LILLY*
Pierre ANDRE	*GUERBET*
Jean-Louis BELMON	*VIRBAC*
Thierry BONNEVAY	*SANOFI PASTEUR*
Olivier CHANCEL	*BOEHRINGER INGELHEIM*
Sandrine FAVRE	*OCTAPHARMA*
Emile MERCIER	*ORAPI*
Jacques NAVELLOU	*AXYS NETWORK*
Anne RIGOULOT	*SANOFI*
Jean-Charles ROUSSET	*ASPEN*
Isabelle SARFATI	*STALLERGENE GREER*
Xavier SCHLIENGER	*LFB BIOMEDICAMENTS*
Dominique SIERAKOWSKI	*DS COMPLIANCE*
Jonnathan TAFFORIN	
Julien TRIQUET	*GSK*

FOURNISSEURS	
Christophe BENOIT	*ROMMELAG*
Arnaud CARLOTTI	*EUROFINS IDMYK*
Anne CASSART	*LA SALLE BLANCHE (LSB)*
Christophe EMONARD	*BIOMERIEUX*
Benedicte GAS	*CHARLES RIVER*
Anne HAYS	*CARSO LSEHL*
Jean-Louis JOUVE	*COETIC*
Christophe MEUNIER	*AKTEHOM*
Didier MEYER	*DM COMPLIANCE*
Lionel MONTEMONT	*POLYPLUS TRANSFECTION*
François MOREL	*F MOREL*
Eric PETAT	*TERANGA GROUPE*
Alain RACHON	*MERCK*
Samah RINGA	*SUEZ*
Hervé TASSERY	*5MPARTNER*

Actualités A3P

Control Strategy ICHQ12 Pour une qualité constante de production

Forum A3P Suisse

Lausanne // Suisse
22 juin 2021

Control strategy ICHQ12 / Mise en place de changement CMC post approbation pendant le cycle de vie du produit
8 conférences, une table ronde, une exposition

Pour obtenir une qualité de produit constante, la mise en place d'une stratégie de contrôle n'est pas négociable.
Tout au long du processus de développement du produit :
Comment établir le profil Qualité cible du produit avec les attributs Qualité critiques associés ?
Comment identifier les paramètres critiques du processus et les attributs Qualité ?
Comment maintenir le processus sous contrôle ?

Ensuite, lorsque le produit est approuvé et sur le marché :
Comment gérer la mise en œuvre des changements CMC post-approbation tout au long du cycle de vie du produit ?

Voici les thèmes qui seront abordés lors du prochain Forum A3P Suisse qui se tiendra le 22 juin 2021 à l'hôtel Aquatis de Lausanne.

Programme & inscription
www.a3p.org

Rejoignez la communauté A3P
LinkedIn

Rejoignez la communauté A3P
LinkedIn

i ♥ A3P

Découvrez l'ensemble des thèmes abordés en 2021

ECOMPLIANCE	FEV., MARS	Visioconférences
LYOPHILISATION	9 & 16 MARS	Visioconférences
ANNEX1 V12	25 MARS	Visioconférences
MICROBIOLOGY & CONTAMINATION CONTROL STRATEGY	15 AVRIL	Visioconférences
MEDICAL DEVICES	26 & 27 MAI	Visioconférences
MICROBIOLOGY ET ENDOTOXINS	17 JUIN	Visioconférences
CONTROL STRATEGY ICHQ12	22 JUIN	Lausanne
VALIDATION DU NETTOYAGE	29 & 30 JUIN	Lille
TECHNOLOGIES BARRIÈRES : ISOLATEURS / RABS	14 & 15 SEPTEMBRE	Tours
DOSSIER DE LOT	23 SEPTEMBRE	Lyon
ANNEX 1	28 SEPTEMBRE	Lausanne
COSMETIQUE : AUDIT / NETTOYAGE / DÉSINFECTION	5 OCTOBRE	Lyon
MAITRISE DES PROCEDES : CPV / QBD / STATISTICAL	6 & 7 OCTOBRE	Lyon
VALIDATION OF DISINFECTANTS	21 OCTOBRE	Milan
MICROBIOLOGY & ALTERNATIVES METHODS	19 OCTOBRE	Madrid
TROPHÉE A3P	20 & 21 NOVEMBRE	Biarritz
ANNEX1, SINGLE USE, REMOTE AUDIT CONGRES INTERNATIONAL A3P	23,24,25 NOVEMBRE	Biarritz

A3P Services / Compte tenu de la situation liée à la pandémie, nous continuons à vous proposer des événements au format le plus adapté. L'agenda des événements peut évoluer durant l'année.

Programmes & inscription
www.a3p.org

Introduction

Par Alain NONN - Invité éditorial

Stratégie de contrôle et robotique : l'avenir des sites de production ?

Ce numéro de La Vague traite de trois thèmes d'actualité : la **robotique**, les **stratégies de maîtrise des méthodes analytiques** et l'incontournable **Annexe 1**.

La robotique a longtemps été vue comme un danger pour l'emploi, permettant aux entreprises de réduire les effectifs de production en remplaçant les hommes par des machines. Mais aujourd'hui de nombreux aspects positifs sont mis en avant :

- Réduction de la pénibilité du travail : les robots sont l'outil parfait pour réaliser des tâches répétitives à la place de l'homme. Ils permettent ainsi au personnel de se concentrer sur des activités à plus haute valeur ajoutée tout en évitant des maladies professionnelles telles que les troubles musculosquelettiques.
- Reproductibilité des mouvements : les robots apportent « une gestuelle régulière » permettant une reproductibilité des opérations et ne fatiguent pas, contrairement à l'homme.
- Assurance de la stérilité : de nombreuses applications existent déjà et de nombreux développements sont en cours dans le domaine de l'aseptique, comme des chargeurs automatiques de lyophilisateurs, pour répondre aux requis de la révision de l'Annexe 1 qui demande d'automatiser cette opération afin de réduire les risques de contamination par l'humain.

La maîtrise des procédés est un thème qui m'est cher et qui est fondamental pour la satisfaction de toutes les parties prenantes de l'industrie pharmaceutique :

- En premier lieu le patient, qui bénéficiera ainsi d'un médicament de qualité constante conforme à ses besoins,
- Les autorités de santé, qui s'attendent à des données prouvant que les industriels comprennent l'impact des procédés sur les produits et sont capables de respecter systématiquement les spécifications enregistrées, que ce soit lors des inspections ou lors de la revue de dossiers de demande d'autorisation de mise sur le marché,
- Les producteurs eux-mêmes qui pourront ainsi obtenir des résultats financiers directs et indirects positifs comme par exemple des pertes de production réduites, de bons rendements, des temps de cycle et des inventaires bien gérés.

La maîtrise d'un procédé passe par une compréhension scientifique du produit et du procédé, par la mise en place d'une stratégie de contrôle, terme traduit de l'anglais et couramment utilisé, mais dont une meilleure traduction aurait dû être stratégie de maîtrise.

La maîtrise des méthodes analytiques fait également partie de cette stratégie de contrôle. En effet, une méthode analytique présentant une variabilité trop élevée pourrait induire des actions ou des décisions inappropriées. Cet aspect a été trop souvent oublié. Les articles ci-après partagent des éléments en particulier issus de la révision de l'USP <1220> allant dans le sens d'une réduction de la variabilité analytique et d'une meilleure maîtrise de potentielles dérives.

Comme vous pourrez le lire plus loin, ces éléments sont développés par des fournisseurs de l'industrie pharmaceutique et par des fabricants qui font part de sujets pointus et partagent leur expérience.

Enfin, comment ne pas parler de cette Annexe 1 dont l'A3P a fait un thème majeur de son Congrès annuel de 2020 et pour laquelle elle s'est beaucoup engagée. Vous trouverez dans ce numéro, un retour de la table ronde qui s'est déroulée en novembre dernier. Bonne lecture ...

Un chargement de cartouches robotisé chez Lilly.

Par Julien MOREAU - Lilly France
moreau_julien@lilly.com

Le déploiement de la robotique s'accélère de plus en plus. Jusqu'alors elle était surtout connue dans les industries telles que l'automobile. Aujourd'hui elle s'étend également dans le domaine médical avec les robots chirurgiens par exemple mais également du côté de l'industrie pharmaceutique.
Cet article développe une application de chargement de cartouches que nous avons réalisée sur une de nos lignes de mirage automatique.

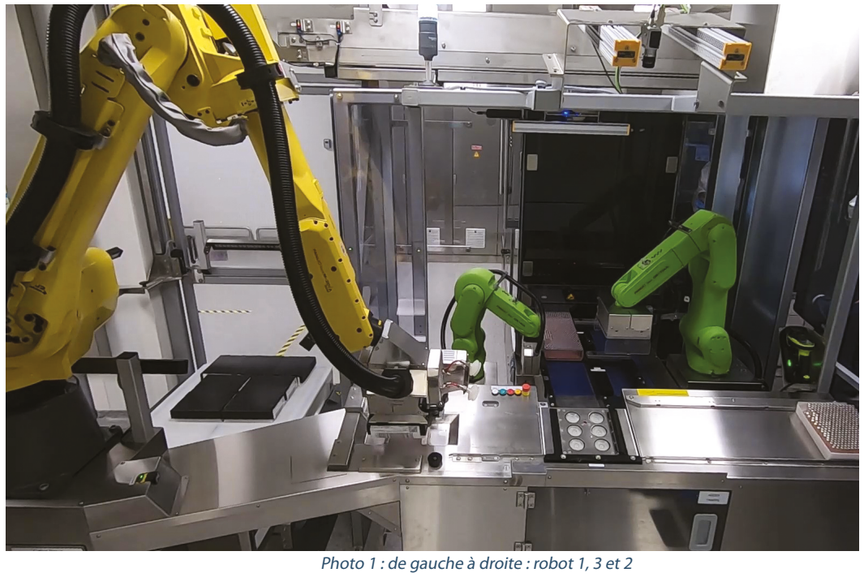


Photo 1 : de gauche à droite : robot 1, 3 et 2

Au niveau industriel, la robotique apporte plusieurs bénéfices :

- Ergonomiques soit en assistant les opérateurs dans leurs tâches, soit en réalisant tout ou une partie des tâches leur permettant ainsi de réaliser d'autres activités à plus forte valeur ajoutée.
- Productivité en permettant d'absorber des cadences de production plus élevées.

Une cartouche est un petit flacon d'environ 1 cm de diamètre qui est rempli avec une solution de médicament. Après remplissage et sertissage, elle est rangée dans une boîte de type Akilux[1] qui en contient 330. Le faible diamètre des cartouches et la flexibilité de l'Akilux font qu'elles peuvent se coucher facilement lorsqu'on les pousse légèrement.

Le chargement des cartouches à l'entrée de la mireuse sur la table de chargement est aisément faisable par un être humain qui va être capable de redresser lui-même les cartouches qui tombent et adapter sa prise en fonction de ce qu'il observera. La robotisation d'une activité comme celle-ci est un véritable challenge. Celui-ci réside dans la capacité de la solution à absorber l'ensemble de la variabilité induite par le contenant flexible et dont les dimensions peuvent varier, les cartouches qui peuvent être couchées, la quantité de cartouches qui peut varier, le scellage assuré par une étiquette collée manuellement, …

Pour l'activité qui nous concerne, les robots réalisent la dépalettisation des boîtes Akilux, le scan du code barre afin que la boîte soit enregistrée au niveau informatique, le découpage des étiquettes qui scellent la barquette, le retrait du couvercle, le retrait du fond de la boîte, le

⋯→

déchargement des cartouches sur le tapis d'entrée de la mireuse et le transfert du couvercle et du fond de la boîte à la sortie de la mireuse pour qu'ils soient à nouveau remplis de cartouches après mirage.

1. Un peu de démystification ... les composantes d'un robot

Une solution robotique est composée d'un ou plusieurs bras robotisés et d'équipements mécaniques traditionnels.
Le bras robotisé seul ne sait rien faire, il doit être piloté par un système informatique qui va actionner ses différents moteurs de telle sorte à lui donner vie.
A l'extrémité du bras robotisé, un outil équivalent à la main de l'homme va être ajouté et réalisera la préhension des objets ou une opération comme une découpe en chirurgie ou une soudure dans l'automobile.

2. L'application de chargement de cartouches

L'application est composée de trois robots qui réalisent une ou plusieurs fonctions.
Le Robot 1 (Photo 1 : jaune) dépalettise, présente les boîtes pour la lecture du code barre au lecteur, fait translater la boîte sur des couteaux pour découper l'étiquette de scellage et déplace le fond et le couvercle de la boîte sur un convoyeur pour être réutilisé en sortie de ligne.

Le Robot 2 (Photo 1 : vert à droite) vide les barquettes ou les déplace en rejet si elles ne sont pas conformes. On verra plus loin cette notion de conformité.

Le Robot 3 (Photo 1 : vert au centre) quant à lui maintient une pression sur les cartouches qui sont chargées sur la ligne afin qu'elles ne se couchent pas.

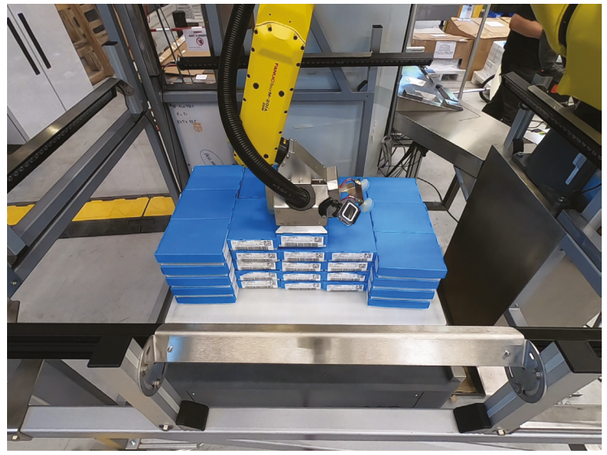


Photo 2 : robot dépalettiseur

La dépalettisation

Le robot ne sait pas à priori où se trouvent les boîtes Akilux sur la barquette.
Même si le plan de palettisation est connu, il est nécessaire de localiser précisément la boîte afin que le robot puisse l'attraper correctement. Ici, un système de vision 3D est utilisé pour identifier au millimètre l'emplacement de chaque boîte.
L'outil du robot dépalettiseur est équipé de ventouses pour soulever les boîtes.

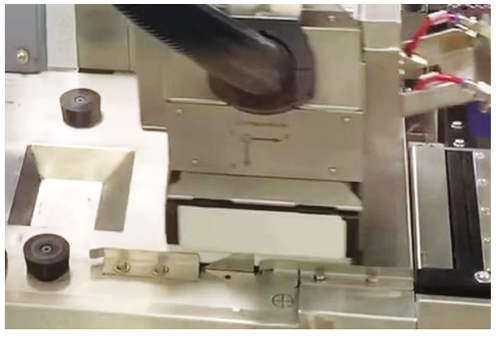


Photo 3 : découpe de l'étiquette de scellager

Le scan des codes barres

Le robot présente le code barre à un lecteur qui va lire ce code barre et enregistrer électroniquement le chargement de son contenu sur la ligne.

Le découpage des étiquettes

Le robot fait translater la boîte sur deux couteaux qui vont ouvrir la boîte et ainsi permettre le retrait du couvercle dans l'étape suivante.

Le retrait du fond et du couvercle

C'est le robot dépalettiseur qui se charge de cette fonction. Son outil est équipé de deux ventouses supplémentaires lui permettant avant de poser une nouvelle boîte de retirer le fond précédent, puis de poser la nouvelle boîte pleine puis de retirer son couvercle.

Le déchargement des cartouches

Le déchargement des cartouches est l'opération la plus délicate. Comme souligné au début de l'article, les cartouches ont un faible diamètre qui ne leur donne pas une grande stabilité. Un système de vision permet de détecter les cartouches couchées ou inclinées.
Ce système est novateur car contrairement au système de vision classique qui nécessite d'apprendre explicitement par programmation les défauts, ici le système s'appuie sur de l'intelligence artificielle.
Le principe de programmation est simple, il suffit de lui montrer des images considérées comme bonnes et des images considérées comme non acceptables et le système construit son algorithme de tri.

⇢

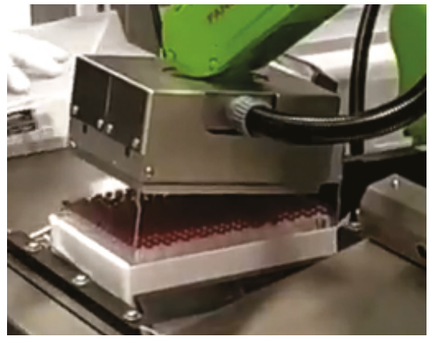


Photo 4 : robot 2 insérant l'outil en U dans la boite

Une fois la boîte considérée comme bonne, la difficulté persiste car le robot doit entrer un outil en forme de U dans la boîte sans faire tomber de cartouche. Ici la précision du robot au dixième de millimètre est critique de même que le mouvement de déhanché qu'il va réaliser pour garantir le succès de l'opération.

Le maintien des cartouches en position verticale

Le robot 2 qui vide les cartouches et le robot 3 qui les maintient vont se relayer tout en suivant l'avancement du tapis de telle sorte à ce qu'à tout moment l'un ou l'autre assure une pression et ainsi prévenir la chute de cartouches en arrière.

3. Le temps de cycle

Le temps de cycle est un élément important à prendre en compte. Là où l'homme va pouvoir s'adapter pour optimiser le temps d'exécution, les robots eux exécutent séquentiellement les opérations de façon relativement peu compressible.
Il est donc important de vérifier ce temps au risque de se retrouver avec une cadence de production inférieure à celle attendue.

4. Cobot versus Robot

Les robots ont **une force importante** qui peut blesser gravement les opérateurs.
Les cobots apportent une solution à ce problème en **détectant les efforts à l'aide de capteurs** de telle sorte à s'arrêter avant de blesser.

Les cobots ne savent pas nativement quelle force peut blesser. Ceci pour plusieurs raisons, car cela dépend des mouvements du robot, de leur vitesse et de la forme de l'outil. On comprend aisément qu'un outil pointu et dur peut blesser plus facilement qu'un outil rond et flexible. Il va donc falloir éduquer les cobots en fonction des phases et de la proximité de l'homme à réduire sa vitesse et à s'arrêter en fonction d'une force.

Le choix a été fait de mettre deux cobots pour réaliser le déchargement des cartouches (Robot 2) et leur maintien en position verticale sur le tapis d'entrée (Robot 3). La raison de ce choix est que l'opérateur doit pouvoir charger les barquettes manuellement sans le robot dépalettiseur. Notamment pour traiter les barquettes qui n'ont pas pu être traitées automatiquement du fait d'un rejet.

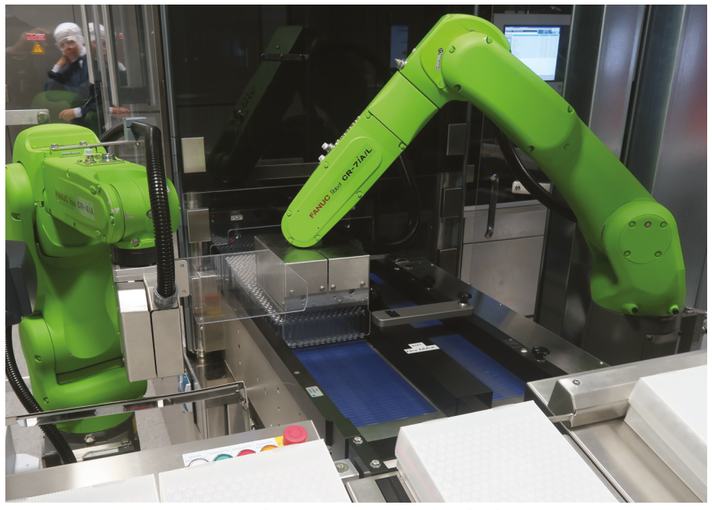


Photo 5 : de gauche à droite, robot 3 & 2

Il existe 2 normes pour les robots. La norme ISO/TS 1566 2016 encadre les robots collaboratifs et la norme ISO 10218 encadre les cobots.
Pour répondre à la norme ci-dessus, il faut que la force ou pression que le cobot applique reste inférieure au seuil qui pourrait blesser.
Ce seuil dépend des zones du corps que le cobot pourrait heurter. En fonction des mouvements et des phases, ces zones peuvent changer. Il va donc falloir faire une analyse de risque pour déterminer les zones que le cobot pourrait être amené à heurter. Le bras pourra supporter une force X tandis que la main une force Y. Pour le visage, la force sera de 0 par exemple. Il faudra donc revoir les mouvements du robot pour qu'une telle situation ne puisse se produire.
Dans certains cas, il faudra mettre en place des protections physiques ou des barrières immatérielles pour arrêter le cobot si quelqu'un entrait dans le périmètre d'évolution du robot.

⇢

Photo 6 : ARABIC 7 AMR

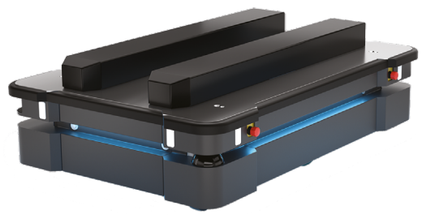


Photo 7 : ARABIC 6 AGV

Pour détecter ces forces, il y a principalement deux technologies.

- La première technologie s'appuie sur une **peau qui est ajoutée sur le bras afin de détecter les chocs. Celle-ci présente l'avantage d'être plus sensible mais nécessite d'ajouter des détecteurs sur l'outil.**
- La deuxième s'appuie sur des **capteurs soit situés dans les axes du cobot, soit à la base du cobot**. **Elle est un peu moins sensible mais permet de détecter des chocs quel que soit l'endroit sur le cobot**. Les cobots que nous avons utilisés s'appuient sur celle-ci.

Pour limiter la force il y a trois moyens :

- Réduire le seuil de force à partir duquel le robot va s'arrêter ;
- Réduire la vitesse afin de réduire l'inertie ;
- Elargir la zone d'impact pour répartir l'effort sur une plus grande surface.

La principale problématique que nous rencontrons est la limite entre la **force maximum** pour ne pas blesser et la **force nécessaire** au robot pour réaliser l'opération. Parfois cela amène à des situations de blocage qui nécessitent de jouer finement sur les trois paramètres listés ci-dessus.

5. Les contraintes

Un des premiers apprentissages est que **la robotique nécessite de l'espace**. Cela se comprend aisément quand on observe toutes les fonctions qu'un être humain est capable de réaliser. Ici la robotique nécessite de découper fonctionnellement les tâches.
Les outils peuvent être conçus de façon à être flexible mais pas autant que la main de l'homme. Il faudra donc souvent plusieurs robots pour effectuer un ensemble de tâches habituellement réalisées par un seul homme. Dans notre cas, nous avons 3 bras robotisés là où il fallait avant un seul homme pour exécuter les mêmes tâches.
Un deuxième apprentissage est que la robotique nécessite en plus de l'espace de concevoir les bâtiments afin de pouvoir optimiser fonctionnellement les tâches.

⇢

6. Conclusion

Le site de Lilly à Fegersheim avance vers le concept de l'industrie 4.0.
La robotisation plus que jamais est à l'ordre du jour afin de répondre aux enjeux futurs mais aussi pour renforcer la qualité de ses produits, éliminer les tâches sans valeur ajoutée et améliorer sa productivité. D'autres applications de robotique ont été déployées comme le déchargement de flacons et la mise en barquette en sortie de ligne, prochainement le déchargement et la palettisation de cartouches ou le chargement d'un lyophilisateur afin de répondre à l'annexe 1, plus classiquement le chargement et le déchargement de nest (ou panier) sur les lignes de packaging.

Également, les fabricants de machines intègrent de plus en plus de robots plutôt que des servos moteur et de la mécanique "home made". Les progrès en termes de rapidité et de travail en environnement stérile ont grandement évolué ce qui permet aujourd'hui de robotiser des activités en environnement stérile. Le transport de palette est bien avancé avec sur le site une flotte d'AGV (Automatic Guided Vehicle) pour l'approvisionnement des lignes depuis le magasin. Des AMR (Autonomous Mobile Robot) sont également en cours de déploiement lorsque l'agilité nécessaire pour le transport de palette ne peut être adressée avec un AGV classique.

La productivité et l'aspect ergonomique sont pleinement atteints après une phase d'industrialisation sur les applications les plus difficiles. Cette phase d'industrialisation qui induit une perte de productivité temporaire doit être prise en compte dans les plans de production.
La robotique est un changement pour la production et les personnes qui y travaillent. Comme tout changement, il nécessite un accompagnement à la fois des utilisateurs mais aussi des services supports comme la maintenance tant sur l'aspect technique que management.
La nouveauté sur les outils de production est une opportunité de motivation et d'enthousiasme pour redynamiser et fédérer les équipes.

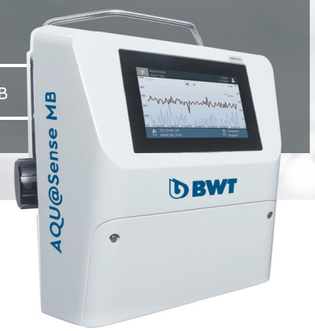
Glossaire

[1]L'akylux ou polypropylène alvéolaire est une matière plastique composée de cannelures intérieures entre 2 fines plaques

BWT

L'avenir du contrôle microbiologique en ligne

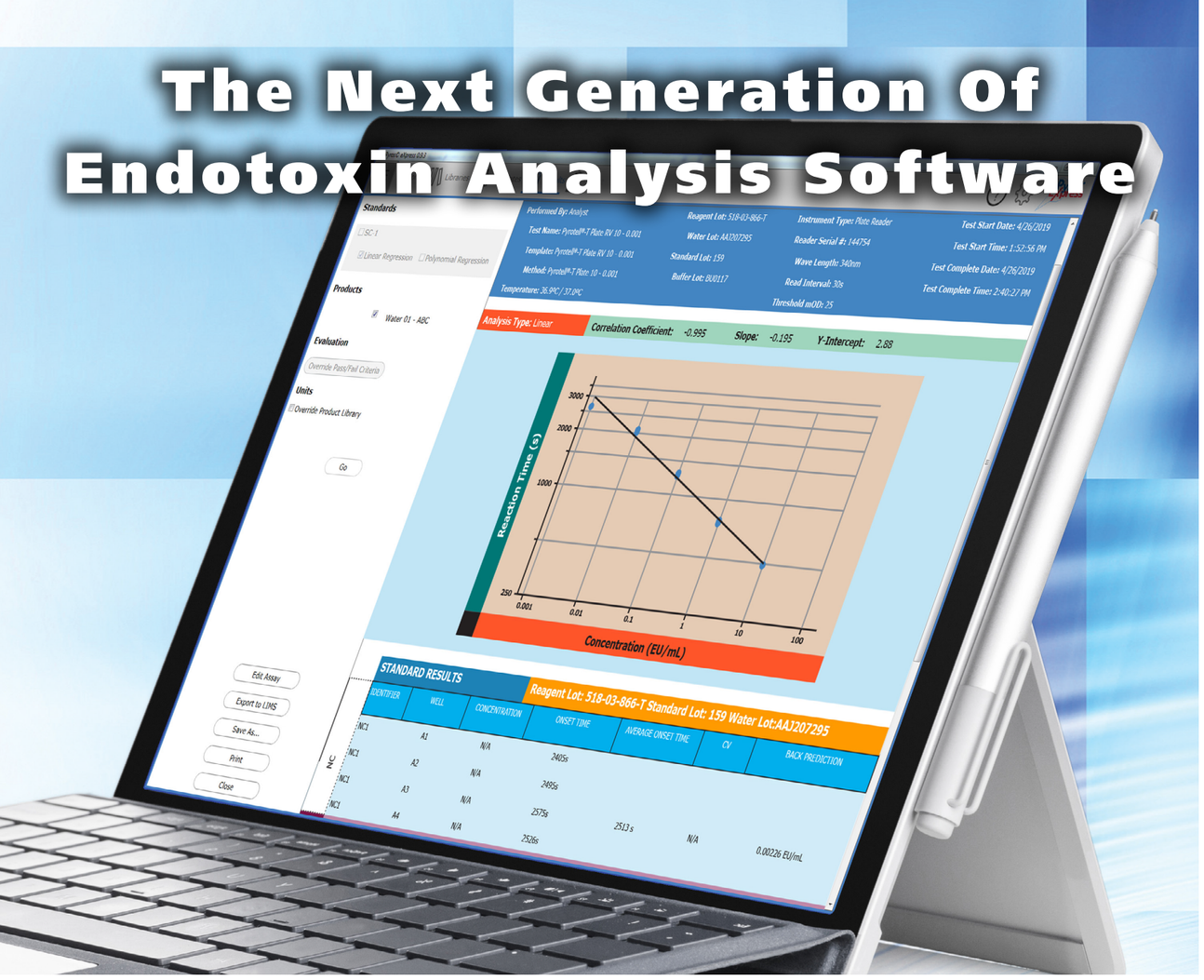
BWT AQU@SENSE MB



La qualité de l'eau purifiée et de l'eau pour préparations injectables, parfaitement démontrable à chaque instant.

BWT présente l'AQU@Sense MB, un système fiable, éprouvé et précis de mesure en continu des TCC (total cell count) grâce à la cytométrie de flux.

bwt-pharma.com



Easy to Use Pyros® eXpress

Endotoxin and Glucan Analysis Software for tube and plate readers.

Ease of Use

- Custom Home Screen Templates
- Fully Integrated Product Validation Workflow
- Custom Permission Settings

Efficient

- Real time Reports for Individual Samples
- Reagent, Product and Supply Libraries

Versatile

- The Software Supports Both Plate and Tube Reader Platforms

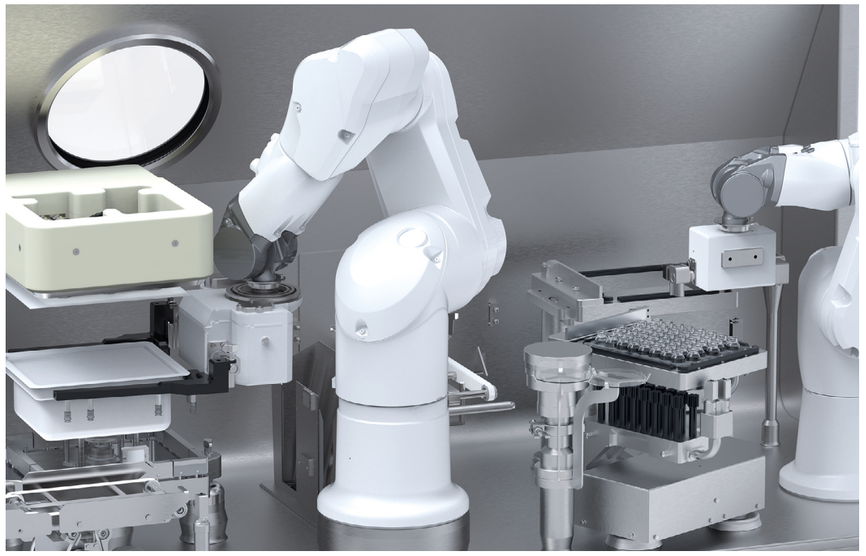
Associates of Cape Cod Int'l., Inc.
Your Endotoxin & Glucan Experts
www.acciuk.co.uk • (+44) 151.547.7444

MKT#19-009

Small, flexible filling and packaging systems. Using Robots could mean Great Benefits.

By Tanja BULLINGER - BAUSCH+STRÖBEL
Tanja.Bullinger@Bausch-Stroebel.de

Biotechnologically manufactured pharmaceutical products are gaining more and more importance – a development that is setting completely new challenges not only for the pharmaceutical industry, but also for the suppliers of filling and packaging equipment.



Clean room robots and exchangeable processing stations ensure high user flexibility

For many years, the focus was on the quick and cost-efficient production of great quantities of frequently required drugs, whereas today the efficient processing of small batches has moved to the foreground. Besides the fully automatic high-speed production lines which are of course still sought after on the pharmaceutical market, the pharmaceutical companies are increasingly on the lookout for small, flexible filling and packaging systems.
Using robots could mean great benefits in this environment – but the robots must be designed to meet very special technical requirements, too.

Special modular system, consisting of isolator and machine component

Normally, the isolator and the filling machine are firmly attached to each other – a good solution for medium and big batches. Standardized isolators are meanwhile available on the market to reduce costs and make sure that the acquisition of isolator technology pays off for small batch processing.

But as far as flexibility is concerned, technology has now moved one step further. Nowadays, it is even possible to use a standardized isolator for different packaging material and processes. With this system, the special production modules can be very easily moved out of the isolator like a workbench and replaced by a different one. A special inflatable seal ensures the safe and gastight connection between the isolator and the production module. An automatic tub unpacking machine or a special fast decontamination airlock allows for the reliable and

⋯→

effective transfer of material into and out of the isolator. Its fully automatic decontamination not involving the isolator is carried out with hydrogen peroxide (H_2O_2) and takes only about 15 minutes on average.
In developing the new system, the decision was deliberately made in favor of machine modules suitable for specific packaging material. This focus brings about enhanced process reliability, reduced validation effort as well as high robustness of the processing method. High flexibility and quick batch changes are reached due to the easy and quick change of modules, on the one hand, and by short cycle times for the sterilization of the isolator, on the other hand.

The simplest module is a specific workbench that can be equipped individually with different laboratory appliances or semi-automatic machines depending on the requirements. Semi-automatic filling and packaging machines are already available in this field. They can be operated using touch screens and are nonetheless suitable for the use in an isolator because they are resistant to decontamination with hydrogen peroxide. Furthermore, there is a number of other modules, e.g. a fully automatic filling and closing machine for vials with a maximum capacity of 3,600 containers per hour, a module for processing ampoules or a fully automatic filling and closing machine for ready-to-fill disposable syringes, vials or cartridges in nests with a maximum capacity of 4,300 containers per hour.

The degree of automation is even further increased thanks to the development of a module for fully automatic opening tubs and denesting of Ready-to-Use (RTU) vials – working steps so far carried out by the operator. This module equipped with special clean room robots offers the opportunity – in combination with the bulk filling and closing module – to fully automatically open, denest, fill, stopper, crimp and load into trays RTU vials in nests (tubs) – on a length of 4 meters, i.e. within two isolator chambers.

This constellation of modules has the advantage that vials in nests can be processed at full machine speed, i.e. up to 60 tubs per hour, and with 100% IPC (in-process control). The module has predominantly been designed for processing RTU vials. Using it in combination with a nest filling module is also possible by deactivating the denesting function.

In order to implement the concept, the Bausch+Ströbel design team were looking for a robotics solution that could become part of a complex and modular design. The aim was for the finished machine module to be capable of opening tubs and denesting the ready-to-use vials in a fully automated and smooth process.

Two main conditions had to be satisfied. Firstly, the robots had to have a very small footprint. Secondly, all parts of the equipment must be able to withstand frequent sterilization with vaporized hydrogen peroxide (VHP) on many lines. This is also a requirement for the robots themselves because they are part of the highly sensitive, aseptic and toxic filling and sealing processes.

A standardized isolator can be combined with different machine modules

For this reason, the robot arms come with a special surface treatment that was designed to withstand the extreme stresses and strains of operating in an aseptic processing environment. The robot's fully enclosed design complies with IP65 protection classification and the electrical connections are concealed under the robot pedestal.

Another important point was that the robots had to have an extensive reach of their arms despite their small footprint.

The robots were designed to combine maximum arm reach with minimum footprint, and with all electrical connections and supply lines enclosed inside the arm. In addition, the engineers positioned the robot arms in the module in such a way that they are never above but always below the containers they are handling, which results in an optimal laminar air flow.

The robot grippers posed a special challenge.

Pneumatic grippers are not suitable for use in a cleanroom, and in this case, they were dismissed already because of the space the cables and exhaust air lines would have occupied. A mechatronic gripper design appeared to be the best approach. The grippers themselves also had to be ⇢

suitable for cleanroom processes because they are directly in contact with the vials and nests.
Standard grippers may shed and distribute particles. Any abrasion occurring when the grippers are in contact with the packaging materials could also generate undesired particles. For this reason, the grippers were fitted with easily removable and sealed enclosures or coatings with closed surfaces to prevent particles being released into the process area.

The modules are meeting high demands on the smallest space. Although each production module is only 2 meters long and 1.5 meters wide, aseptic and highly potent filling and closing processes take place on them using state-of-the-art drive and control technology and reach the same high level of quality as on the large production lines, using the same technologies.
This presents the advantage that process values can be transferred to conventional (high-speed) filling lines without any problems.

interscience

ScanStation
Station d'incubation et de comptage de colonies en temps réel

Obtenez des
résultats anticipés

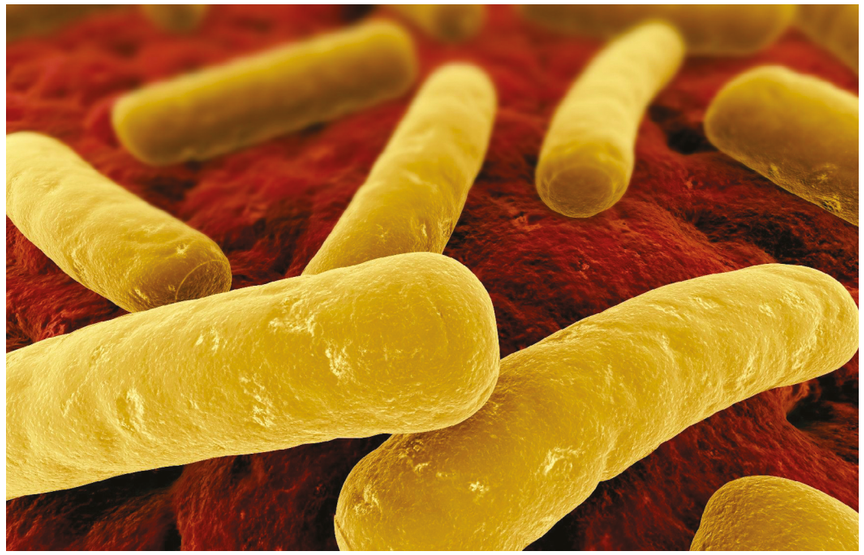
DATA INTEGRITY | 21 CFR PART 11 | AUDIT TRAIL

Suivi en temps réel des analyses et résultats anticipés dès 45 heures au lieu de 5 jours pour *Aspergillus brasiliensis* sur gélose Sabouraud

Automated and instantaneous enumeration of viable microorganisms with Red One™, solid-phase cytometry platform.

By Lucile PLOURDE-OWOBI - SANOFI PASTEUR & Marine SCHNETTERLE - REDBERRY
Lucile.Plourde@sanofi.com & marine.schnetterle@redberry.net

In order to effectively control the quality of a pharmaceutical product, it is necessary to monitor and analyze microbiological contamination throughout its manufacturing process. The enumeration of viable microorganisms on agar culture media remains the reference method and a requirement by regulatory authorities for product release. There are many alternative methods that allow for faster results.



Currently however, they are based on using an incubation phase prior to testing on the rapid method platform, existing systems either use the early detection of micro-colonies (by fluorescence, auto-fluorescence or ATP bioluminescence) or an indirect measurement of metabolites resulting from microorganisms growing in the liquid phase (measurement of pH, CO_2 or quantity of ATP).

Some technologies, such as flow cytometry or ATP assay after cell lysis, make it possible to quantify the microbial load or bioburden without a culture phase. However, these two methods do not reach the sensitivity required to detect the low microbial loads required to meet the specifications for pharmaceutical products or for in-process control (1 to 100 CFU typically).
Based on reduced incubation times, new alternative and rapid methods are currently in use in control laboratories. On the production side, "real-time" analyzers are now needed to monitor bioburden and manage contamination control more proactively.

The new generation of solid-phase cytometry technology developed by Redberry allows the detection of microbial load of 10 to 10E+5 CFU in volumes of 100 µL to 100 mL in 10 minutes. Sanofi Pasteur and Redberry have collaborated on the evaluation of a pre-commercial version of this technology, which will be available in 2021 for pharmaceutical applications.

1. Red One ™, the automated solid phase cytometry technology

The Red One™ detection platform is based on solid-phase cytometry technology[1], i.e. it is capable of detecting unicellular microorganisms captured and fixed on a polyester membrane (porosity 0.3 µm) after filtration of the sample. These microorganisms are then labeled with a cell viability staining agent (a derivative of fluorescein diacetate) which reacts to the presence of esterases, enzymes present in any type of microorganism having a metabolic activity.

⇢

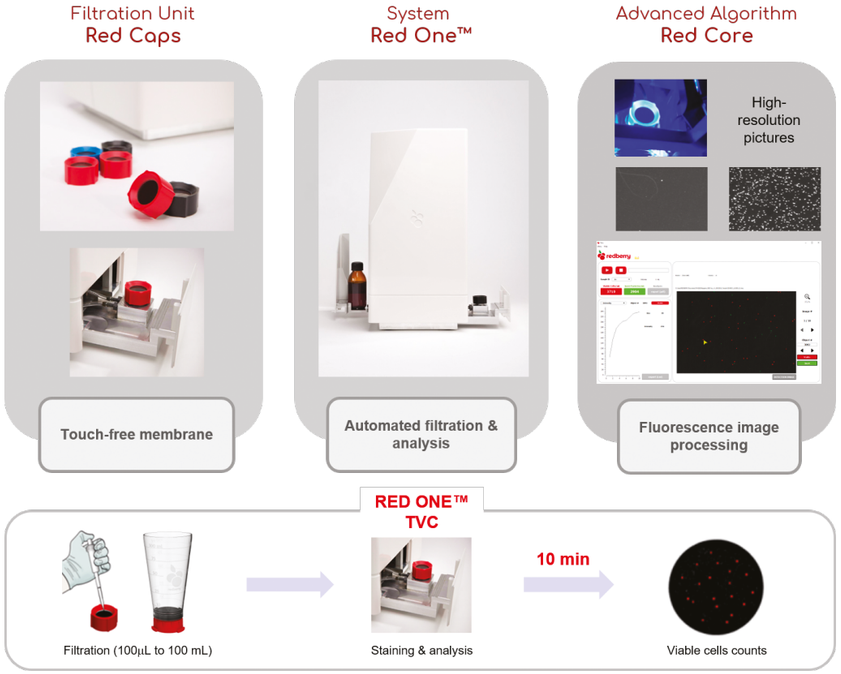


Figure 1: Red One ™ Rapid Detection Platform – Workflow for Instantaneous Counting

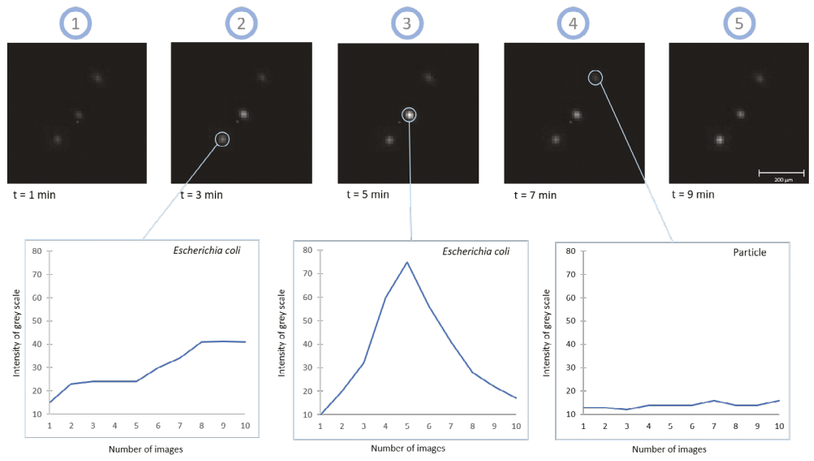


Figure 2.a: Principle of the staining kinetics of Escherichia coli (ATCC 12923)

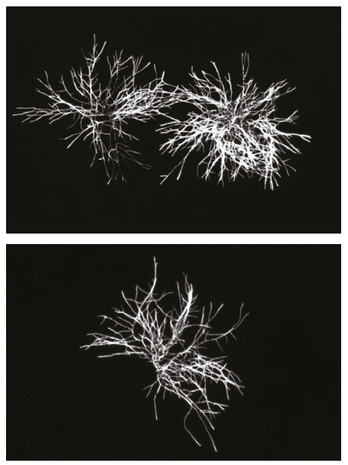


Figure 2.b: Detection of Aspergillus brasiliensis mycelium (NCPF 2275)

⇢

This type of staining has been widely proven by some alternative methods in the past, whether for the detection of single cells [1] or micro-colonies [2]. It is in particular recognized for exhibiting minimal cellular toxicity. However, its implementation in current platforms requires an incubation phase for cell labeling (in order to guarantee the presence of sufficient material to be detected), an often-complex manual handling of the sample (resulting in extended time to result and increased risk of contamination).

The fluorescence emitted by the labeled cells is detected, with Red One™, leveraging on the latest generation optical technologies: high-power LED lighting for excitation (λ_{exc} = 485 nm) and very high-resolution CMOS sensor camera for emission (λ_{em} = 520 nm). These technologies make it possible to significantly reduce the size and cost of the equipment compared to systems put on the market twenty years ago, thus making it possible to use it as close as possible to a production line or in the laboratory and in complete biological safety (because it can be positioned under a laminar flow hood). All the operations necessary for the analysis (filtration and labeling) are fully automated and do not require the intervention of an operator.

Finally, high-resolution images of the microorganisms are taken before, during and after the injection of the viability staining agent. Thus, a change in the fluorescence (*or labeling kinetics*) of each cell is recorded over time (total data recording time: 10 minutes). This kinetics is representative of the gradual assimilation of the viability staining agent by the microbial cell and corresponds to the diffusion time through the cell membrane and then to the enzymatic reaction. Analysis of this kinetics makes it possible to differentiate viable cells from inert particles (auto-fluorescent, for example) with a high level of reliability (Figure 2).

This approach makes the system less sensitive to background noise (see below), which avoids additional sample preparation steps, such as successive washes of the membrane or the use of counter-markers.

2. Objective of the study: evaluation of the sensitivity to background noise and detection performance (recovery rate)

The sensitivity of rapid methods to background noise from test matrices is an important performance criterion. Indeed, these methods often rely on the use of biochemical markers that, according to the principle of detection, are sensitive to the presence of nucleic acids, proteins, ATP or even enzymes. This can result in false positives which affect the usefulness of the system for routine applications.

An example of results of analyses of various buffers and sterile rinsing solutions used in pharmaceutical microbiological control with Red One™ is given below (Table 1.a) and on production matrices from Sanofi Pasteur (Table 1.b). These results confirm the ability of Red One ™ to correctly classify inert particles in most cases. They were obtained on pre-production consumables (caps) assembled in an aseptic environment but not sterilized by radiation, which explains the residual number of false positives detected at the time of testing.
The impact of these false positives has been evaluated by Redberry on a set of 203 water samples, buffers and sterile rinsing solutions: the microbiological load of the samples cannot be determined below 8.44 cells (mean plus 3 times the standard deviation of the counts) which is below the detection limit of the system.

Table 1: Examples of results on sterile samples and production matrices

Date	Samples	Viable cells/ mL	Inert particles/ mL
04/06/20	Fluid A	0	104
04/06/20	Fluid D	0	85
04/06/20	Tryptone salt buffer	0	169
08/06/20	Tryptone salt buffer	1	223
08/06/20	Fluid A	0	172
08/06/20	Fluid D	0	296
08/06/20	Purified sterile water	0	148
08/06/20	Purified sterile water	0	227
08/06/20	Nuclease free water	0	180
08/06/20	Nuclease free water	1	183

1a. Examples of tests on sterile fluids

Samples	Viable cells/ mL	Inert particles/ mL	Test bioburden (CFU/mL)	% Recovery between methods
Matrice #1	$<10_{(0)}$	155	<10	NA
Matrice #1 + *E. coli*	890	151	1,120	79,51%
Matrice #2	$<10_{(7)}$	308	<10	NA
Matrice #2 + *E. coli*	1,570	91	1,980	79,29%
Matrice #3	$<10_{(4)}$	4,435	<10	NA
Matrice #3 + *E. coli*	656	619	1,200	54,67%
Matrice #4	30	21,155	Not determined	
Matrice #5	$<10_{(2)}$	207	Not determined	
Matrice #6	1,745	6,248	Not determined	

1b. Examples of tests on non-sterile production matrices

⇢

Reference strains (Pharmacopeias)	*Escherichia coli* ATCC 12923, *Bacillus subtilis* ATCC 10400, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 12924, *Staphylococcus aureus* ATCC 10788, *Aspergillus brasiliensis* NCPF 2275 and *Candida albicans* NCPF 3179
Environmentel isolates	*Acinetobacter baumanii, Micrococcus luteus, Ralstonia pickettii,* and *Staphylococcus epidermidis*
Other strain	*Mycobacterium bovis* (BCG vaccine strain)

Table 2: Strains analyzed for the evaluation of performances for detection and enumeration

The performance of Red One™ has been evaluated on several species of microorganisms (Table 2): using reference strains from the ATCC pharmacopoeia (BIOBALL® Multishot 550 - bioMérieux) and 4 environmental isolates.

- **Counting with Red One ™**: successive dilutions in tryptone salt to reach target concentrations between 10E+5 and 10 CFU/mL. Volume tested with Red One ™: 1 mL.
- **Inoculum control**: culture method on TSA agar (bioMérieux), incubation for 2 days at 30-35°C.

The recovery rate corresponds to the ratio of the count given by Red One™ to that obtained on TSA agar. The recovery rates between the counts given by Red One™ and those obtained on culture dishes are shown in (Figure 3):
- a satisfactory recovery rate (> 60%) for bacteria
- lower recovery rates for the yeast/fungal species *Candida albicans* and *Aspergillus brasiliensis*

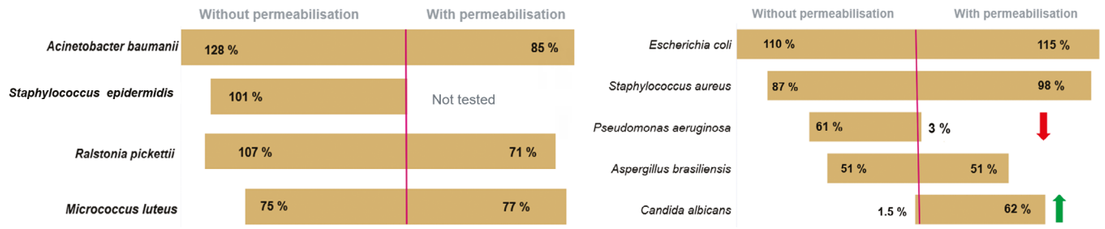


Figure 3: Recovery rate for Red One™ counts (viable cells) vs. counts on culture dishes (CFU)

The reason for reduced recovery of the yeast and fungal species may be associated with the marker having difficulty entering the cells.

To improve the labeling, a membrane permeabilization solution has been developed by Redberry and tested by Sanofi Pasteur. It is applied by the operator just prior to analysis of the sample (1 mL of the permeabilization buffer is added to the filtered sample for 30 seconds). This step produces a very significant increase in the recovery rate for *Candida albicans* (1.5% to 62%), but it also has an adverse impact on those microorganisms with a more fragile membrane (e.g. *Pseudomonas aeruginosa* see Figure 3).

Finally, some tests were carried out to evaluate the repeatability and linearity of the method on *Micrococcus luteus*, *Ralstonia picketti* and *Mycobacterium bovis*. The results obtained on *Mycobacterium bovis* and *Micrococcus luteus* are detailed in Figure 4.
The repeatability was assessed on samples prepared in serial dilutions (factor 10) with concentrations between 50 and 5.10E+4 CFU/mL. Each concentration was tested 5 times with an interval of 10 minutes between 2 measurements, the required time for an analysis.

⇢

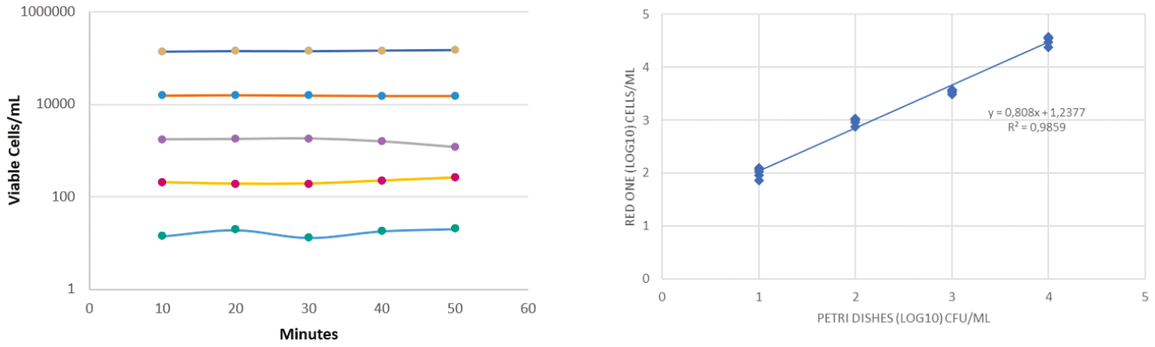


Figure 4. Repeatability and linearity of the Red One™ method on Mycobacterium bovis

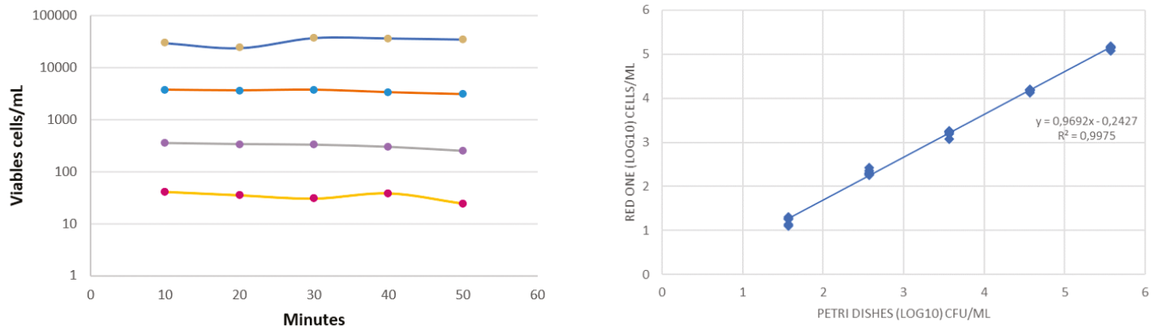


Figure 5. Repeatability and linearity of the Red One™ method on Micrococcus luteus

The linearity over this measurement range is very high (R2> 0.98), as is the repeatability of the results obtained for each dilution tested. (Figure 4).

This performance is due in particular to the automation of the detection method: no intervention of the operator is required for all operations up to the result of the analysis. Thus, the filtration conditions of the sample, the volume of marker injected, and the exposure time of the cells to labeling are precisely controlled by the equipment, with no delay between each step.

As shown in the example of *Mycobacterium bovis*, the counts given by Red One™ were also compared to those given by flow cytometry (Accuri C6 - Becton Dickinson, Figure 6).
Although the viability marker is different (here ChemChrome V6 - bioMérieux) with a preparation and incubation period at 30-35° C of 20 minutes, the results are similar up to a range of 10E+2 to 10E+4 CFU/mL, below which conventional flow cytometers are limited in terms of accuracy.

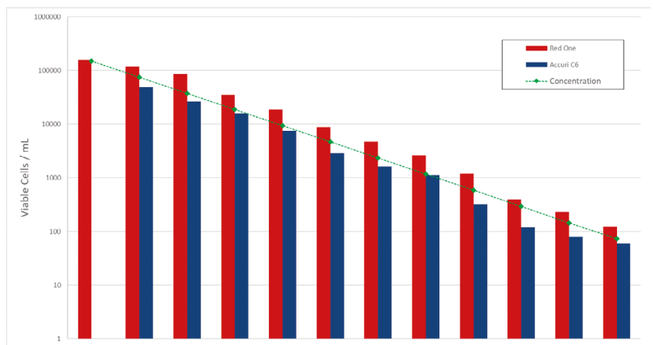


Figure 6: Counts comparison: Mycobacterium bovis Red One ™ vs. Accuri C6®

⇢

3. Conclusions and Future Potential

Solid-phase cytometry is a technology able to reach the low limits of detection required for pharmaceutical microbiological applications [1]. However, its use with the first generation of equipment developed at the beginning of the 2000s was proven to be complex, in particular because of the different sample preparation operations: successive washings, counter-labeling, reactivation phase, various manipulations of the membrane, and microscopic confirmation of the results for the detected events.

By implementing the staining kinetics in a fully automated system, Red One ™ overcomes all or part of these steps to get a reliable result in 10 minutes, rather than in a few hours or a few days, with very good repeatability. This allows potential use in "real-time" applications for which obtaining an instantaneous result is advantageous (piloting industrial processes, restarting production units or after cleaning checks for example). Counting bacteria of interest (management of banks for example) is also a possible application for which Red One ™ is suitable by giving an accurate and rapid count.

In order to meet the strict demands of the pharmaceutical industry, the future prospects of Red One ™ applications for quality control are as follows:

- the implementation of reactivation phase of the cells (3 hours) allowing the detection of microorganisms that are difficult to label (weak enzymatic activity or slow membrane permeabilization),
- the addition of an enrichment phase on the membrane (48 hours incubation step) to ensure the multiplication of microorganisms and reach a detection limit of 1 CFU (targeted application: release testing).

Acknowledgments
We warmly thank Khouloud Badri (Engineer from PolyTech Clermont-Ferrand) and Joseph Pierquin for their scientific contribution and for the writing of this article. We also thank Stéphanie Baron, David Pacory and Julien Arnaud for their technical support, as well as Jonathan Macron for his contribution to the success of this collaboration.

Glossary

CMCATP: Adenosine Tri-Phosphate
CMOS: Complementary Metal Oxide Semiconductor
LED: Light-Emitting Diode
CFU: Colony-Forming Unit

References

[1] *Comparative assessment of epifluorescence microscopy, flow cytometry and solid-phase cytometry used in the enumeration of specific bacteria in water*, Karine Lemarchand, Nathalie Parthuisot, Philippe Catala, Philippe Lebaron, Aquatic Microbial Ecology, Vol. 25, pp 301–309, Septembre 28th 2001

[2] *Fluorescence-Based Rapid Detection of Microbiological Contaminants in Water Samples*, Hervé Meder, Anne Baumstummler, Renaud Chollet, Sophie Barrier, Monika Kukuczka, Frédéric Olivieri, Esther Welterlin, Vincent Beguin, and Sébastien Ribault, The ScientificWorld Journal, Volume 2012, Article ID 234858, 10 pages

Method Analytical performance strategy in commercial quality control laboratories.

By Jean-Bernard GRAFF- LILLY
graff_jean-bernard@lilly.com

Method Analytical Performance is a recurrent topic for which commercial quality control laboratories must generate accurate and precise product information through the analytical method life cycle. It is also the core of several guidance documents already published or in draft[1][2]. This article addresses the challenges of developing sustainable control strategies for methods in commercial quality control laboratories.

1. What is method consistent performance?

When an analytical method is introduced into a quality control laboratory, the available data – yielded by the onsite validation or by method transfer exercise [3] – proves the method has been installed with appropriate performance to support its intended analytical purpose. For new products to be submitted, analytical methods are often transferred into quality control laboratories several months prior to the routine operations and commercialization. Therefore, the first challenge of continued performance for that method is to deliver consistent performance over time, despite potentially infrequent use during product approvals.

Once in routine operations, the analytical method will reveal areas for optimization or technique-based improvements and these improvements may require supplemental validation and/or will be subjected to a regulatory variation.
There are two categories of changes for methods, proactive optimization, and continued method robustness evaluations. While the first change category will require data to evaluate the appropriateness of the method performance after the change was introduced, the second category also requires data to demonstrate comparability. Column stationary phases, use of different laboratory consumables, protective filters, change in vendors, introduction of different bench practices or techniques may unpredictably impact the method performance and may require method revalidation.
Therefore, continued performance implies to routinely evaluate method performance in a way that confirms continued control and understanding of the impact of both intentional and unintentional changes. One way to demonstrate method sustainability is to define frequency for each method

⇢

that is best to time "zoom-in" (e.g. annually, every quarters, every 5-gel column change) to capture continued method performance indicators or trends.

2. What are the tools available to have more insight into method performance?

By design, method performance is method information gathered over time and compared against a consistently tested material. There are indeed different ways to achieve this objective and to evaluate multiple method indicators and trends. Therefore, quality control laboratories should develop a strategy to execute a continued analytical performance evaluation based on comprehensive risk assessment:

- To select in what makes sense and deserves to be routinely evaluated.
- To avoid diluting analysis time on non-pertinent data.

First, a comprehensive **risk assessment** should be performed for each method. The first stage of this risk assessment may consist of collecting information coming from the following items to identify candidates requiring further insights:

- The tested Critical Quality Attribute (CQA) capability factor level or how tightly the process/method is expected to behave within the specification.
- The method system suitability and any documented failures.
- Any method specific vulnerability or technical focus point like preparation complexity or key milestones.

Second, the continued performance may be further assessed using permanent or periodic follow up materials, which some examples hereafter detailed are the most used. They constitute **a toolkit**[3] where to choose the most appropriate approach to apply to the identified method candidates coming from the first step of the risk assessment:

A. Control charting the analytical attribute: system suitability samples or control standards are included in the method design to measure system suitability parameters (e.g. resolution, peak asymmetry).
They can also be leveraged to trend their own quality attributes as they can be considered as permanent samples if they have – or approach – the same sample formulation.

B. Control charting the analytical attribute(s) of an additional control sample in each analytical sequence: this provides the same level of detailed information as the previous example, but requires the additional effort of material identification, inventory, testing and quality assurance handling regarding the use of the sample and overall GMP data acceptance. However, one needs to exercise caution as control samples may be susceptible to degradation overtime. This additional challenge may be overcome by simply charting the quality attribute and checking consistency of the ageing profile.
Note – a control sample, on its own, may never be used to define data acceptability.

C. Recording the precision/accuracy of a control sample over a period of time: a control sample may be inserted over a defined time range, or until enough runs have been completed to include data with a minimum number of analysts, columns or equipment setups. This assessment can be repeated periodically to compare quarterly or annually yielded precision data to determine whether continued performance is stable as a function of time. Knowledge of the control sample product in combination with the selected time period is key to gathering accurate information.

D. Control charting the difference of orthogonal or otherwise related analytical attributes by production batch: this may be the case of an in-process test versus the release test obtained after filling or by comparing the outcome of a protein suspension assay versus the average of suspension content uniformity.
This approach provides information on whether the analytical method has the same performance across different tests or laboratories.

⇢

It does not follow a single material over a period of time but provides a high level assessment about method performance by examining manufactured materials at different stages or under different attributes.

E. Indirect control charting of the analytical separation consistency (e.g. back front of main peak in SEC-HPLC or capillary electrophoresis of monoclonal antibodies) or control charting the consistency of selected points of 4 parameter sigmoid curves typically used in bioassays. This may be an option to select what is important to prove continued method performance but needs a bridging technical study/rationale to establish the scrutinized analytical method element against the overall method performance for reported quality attributes.

As commercial quality control laboratories have to tightly manage resources along with priority allocations and testing load capacities, while meeting expectations to demonstrate continued method performance, it is key to be intentional in defining the **continued method performance verification program.**

• Intentionally identify properties of methods to trend and prioritize via the risk assessment.

• Intentionally use the appropriate monitoring toolkit to evaluate performance. Figure 1 illustrates how each of the toolkit elements (described above in subsections A through E) used to evaluate continued performance are balanced as an analytical information source versus additional constraints.

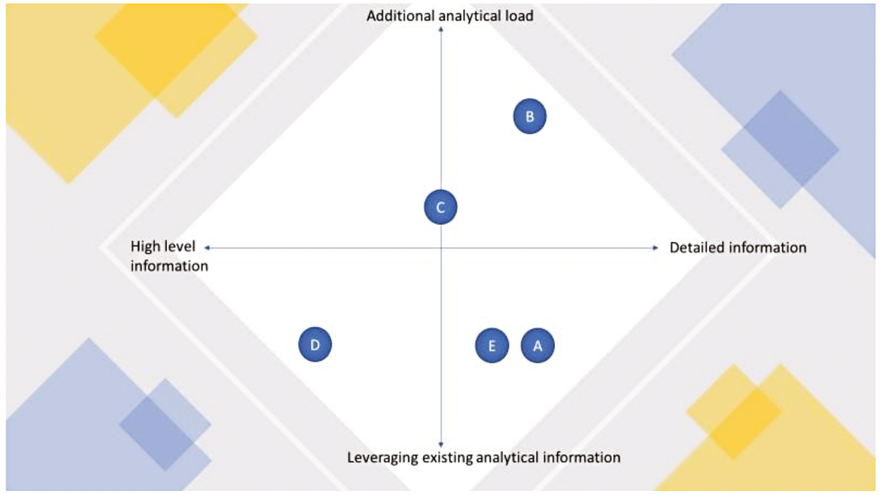


Figure 1: Toolkit balance between analytical information yielded and additional constraints

• Being intentional by periodically reevaluating the established strategy is key. For example, analysis of data resulting from the first risk assessment may indicate the need to switch to a different toolkit approach. This enables a quality control laboratory to have a periodic, on-going and flexible way to manage its performance evaluation program. As product information evolves, the risk assessment may also change.

Figure 2 is an attempt to answer questions about relationships between method performance verification and people as well as the relationships between the analysts and method performance.
Data coming from the method during its routine execution and/or continued performance verification program must be managed and result in corrective/preventive action plans and continuous improvement or method optimization
It is key to also maintain a knowledge management program for testing analysts, because each of the analyzed data sets will bring additional learnings and insights to the executed method.

Knowledge management is a general term that may cover miscellaneous actions, with a unique goal to provide to testing analysts the understanding of standard operating or technique-based instructions for a routine application [4].

Below are two typical examples:

• data feedback:

the collected control charts, profiles, periodic precision measurements should be presented to the testing personnel to demonstrate method control over time, or to identify trends and/or shifts in the data. Control charts foster technical curiosity about operational details, bench organization and prompt autonomy to initiate standardization for laboratory practices across analysts.

• wider knowledge elements

these evolve from in-depth or cross functional investigations. They may be triggered by questions about method performance data and may be captured into method tailored trainings. Training should be delivered to testing personnel to explain how, for example, a protein behaves, the chemistry involved behind given method activities, and/or the method-specific temperature limits. Going beyond the simple execution of the method, it provides analysts an improved understanding of the daily operations.

⇢

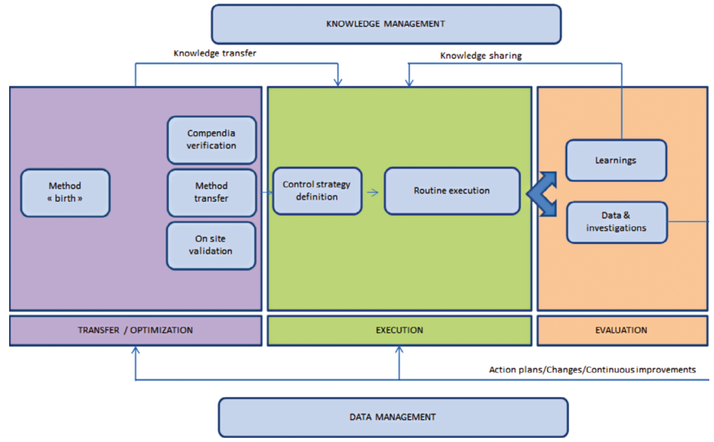


Figure 2: Method Data and Knowledge management

Investing in method knowledge management not only aligns with GMP expectations to promote standard method understanding across testing personnel [4], but also improves quality control laboratory efficiency and consistency. Robust method performance reaps returns on investment as it improves speed and quality of analytical investigations and encourages method performance improvement.

3. Conclusion

Building a continued method performance verification strategy provides a robust response to the increasing scrutiny about quality control laboratory method performance maintenance. It also drives an action plan to assess the necessity for method optimizations as well as associated revalidation of analytical methods (5]. Building a continued method performance verification strategy is directly aligned with improvements of laboratory efficiency. The established strategy should be streamlined, rely on a defined risk assessment approach and outline a decision tree of the appropriate follow up. Finally, seizing the opportunity to integrate people knowledge management into this strategy is also a valuable incentive to foster scientific understanding, to enhance attention to details and promote continuous improvement, which ultimately results in enhanced method performance.

References

[1] USP, General Chapter <1220>, PF46(5), in process revision, Stage 3, "Continued Procedure Performance Verification"
[2] FDA, "Analytical Procedures and Methods Validation for Drugs and Biologics Guidance for Industry", Rockville (MD), July 2015
[3] B. Pack, D. Sailer, M. Argentine, A. Barker, "Streamlining Method Transfers across Global Sites", Pharmaceutical Technology 44(9) 2020
[4] Eudralex Volume 4, Good Manufacturing Practice (GMP), Part I Basic Requirements for Medicinal products, Chapter 2
[5] WHO Guideline on Validation –Appendix 4 "Analytical Method Validation", draft for comments, June 2016

"Replicate Strategy*" : mais quel est ce concept ?

Par Gérald de FONTENAY - CEBIPHAR
gdefontenay@cebiphar.com

Comme Monsieur Jourdain faisait de la prose sans le savoir, beaucoup d'analystes appliquent une "replicate strategy", sans le savoir non plus.
En effet, certains tests décrits dans les Pharmacopées sont basés sur une moyenne de plusieurs mesures et/ou de plusieurs déterminations sur plusieurs échantillons d'un même lot de produit fini (Uniformité de teneur, test de dissolution par exemple), voire même plusieurs séries d'analyses sur un même lot (titrage d'antibiotiques ou tests ELISA, par exemple).

D'autres "Replicate Strategies" peuvent aussi provenir de règles édictées dans des procédures internes : injection en double en HPLC = double mesure, par exemple.
Le chapitre <1220> paru dans Pharmacopeial Forum[1] propose de nombreuses démarches pour une meilleure appréhension du cycle de vie des méthodes analytiques, et en particulier la notion de "Replicate Strategy".

Ce texte est un prélude au futur guideline ICHQ14 qui focalisera sur l'AQbD (Analytical Quality by Design), démarche volontaire pour mener un développement analytique raisonné, qui tient compte de l'usage prévu de la méthode, mais aussi des utilisateurs finaux de ces méthodes.
Faciliter la vie de l'utilisateur final est en effet une quête indispensable pour tous les acteurs du développement analytique.

Nous allons détailler en quoi une "Replicate Strategy" va dans le sens de cette quête.
L'objectif de cet article est d'aborder de façon pragmatique les notions d'incertitude, qui peuvent rebuter voire effrayer nos analystes, afin d'en tirer les fruits dont chaque laboratoire rêve secrètement => réduire le risque de générer des résultats hors spécifications qui ne seront pas confirmés et ainsi, diminuer la documentation nécessaire pour investiguer et tracer les décisions qui seront prises.
D'autant plus que l'invalidation d'un résultat analytique est toujours une tâche délicate, qu'il convient de justifier clairement.

*Stratégie de répétition des tests

⇢

1. Contexte et définitions

Sources de variabilité

L'objectif de la "replicate strategy" est de diminuer l'impact des sources de variabilité d'une méthode analytique.

Chaque méthode présente des sources de variabilité différentes, et l'étude approfondie de cette variabilité (pendant le développement et la validation de la méthode) est nécessaire pour adopter une stratégie de répétitions de tests efficace. Les 4 grandes sources de variabilité sont résumées dans le tableau1.

Il est impossible de maîtriser l'ensemble des sources de variabilité. Mais il convient de comprendre et dompter les différentes sources issues d'étapes du process analytique lui-même. En fin de développement, la validation d'une méthode analytique permettra de mesurer la variabilité résiduelle qui impactera la fiabilité des mesures obtenues avec cette méthode.

Lors de la validation de méthode, l'étude de la Précision (Fidélité) permet d'étudier la dispersion des données (calcul de variances, d'écarts type et de Coefficients de Variation (CV), et d'évaluer :

- Un CV de répétabilité : proportionnel à l'épaisseur des niveaux 1+2 du tableau précédent ;
- Un CV de précision intermédiaire : proportionnel à l'épaisseur des niveaux 1+2+3.

Le niveau 1 est contrôlé régulièrement (qualification périodique d'équipement et Tests de conformité du système à chaque série d'analyse). Il peut toutefois varier d'un jour à l'autre, et cela se répercute sur le calcul du CV de précision intermédiaire.
Le niveau 2 est représentatif de la préparation d'échantillons. C'est la variabilité observée sur plusieurs déterminations à partir d'un même échantillon homogène. Cela consiste à répéter plusieurs fois le paragraphe "préparation d'échantillons" de la procédure analytique.

Plus cette préparation est complexe, plus ce niveau sera susceptible d'être une source de variabilité importante. La qualité de la description de préparation d'échantillons, comme les précisions apportées sur les modes de préparation, les durées d'agitation, l'aspect attendu des échantillons après chaque étape du traitement, sont autant d'éléments qui permettront d'éviter une variabilité différente d'un analyste à l'autre.

Le niveau 3 correspond à la variabilité observée entre les moyennes des différentes séries d'analyse sur un même lot homogène. Cela correspond à répéter plusieurs fois la procédure analytique dans son ensemble : préparation des réactifs, des diluants, des solutions de référence, etc... Plusieurs analystes et plusieurs équipements peuvent être impliqués durant les séries effectuées sur plusieurs jours durant la validation de la méthode.

Couche	Source	Exemples (liste non exhaustive)
4	Inter-laboratoire	Equipements différents Formation différente Culture différente Procédures différentes Climat différent
3	Intra-laboratoire (inter-séries d'analyses)	Calibration Substances de référence Réactifs et consommables Analystes Equipements
2	Préparation d'échantillon (intra-série)	Pesées, dilutions, centrifugations, broyages, extractions, agitations, dérivation, etc…
1	Equipement utilisé	Vieillissement de pièces Débit d'une HPLC Répétabilité de l'Injecteur Etc.

Tableau 1 : 4 grandes sources de variabilité

⇢

Ainsi, la variabilité entre les séries correspond à la variabilité inhérente aux pesées et préparations des solutions de calibration, à laquelle peut s'ajouter un effet équipement, un effet analyste, ou un effet de modification des conditions climatiques d'un jour à l'autre (température, humidité, ensoleillement). La préparation d'une solution de référence n'est généralement pas complexe, mais la plus grande attention doit y être attachée afin de limiter de telles variations inter-séries, qui sont fortement dommageables pour la qualité des résultats obtenus avec la méthode.

Le niveau 4 correspond à une potentielle variabilité entre plusieurs laboratoires, qui n'est généralement pas estimée en validation. Une telle variabilité existe, du fait d'habitudes de travail différentes d'un laboratoire à l'autre (procédures, formations, culture, etc…) et, parfois, d'environnement de travail différent (température, humidité, lumière, etc.). On analyse cette variabilité durant les étapes de transfert analytique qui jalonnent le cycle de vie des procédures analytiques.

Dans le cadre de la définition d'une "Replicate Strategy", nous nous attarderons sur l'impact potentiel des épaisseurs des 2ème et 3ème niveau ou, de façon plus pratique et pragmatique, sur l'analyse des CV de répétabilité et de précision intermédiaire calculés durant la validation.

Intérêt d'une "Replicate Strategy"

En routine au laboratoire, chaque mesure individuelle sera soumise à l'ensemble des sources de variabilités et pourra varier avec un CV proche du CV de précision intermédiaire défini en validation.

Remarque : *Il est bon de savoir qu'environ 95% des valeurs individuelles se situeront entre -2xCV et + 2xCV (avec l'hypothèse d'une distribution Normale des données, ce qui est le plus souvent le cas lors des dosages réalisés dans l'industrie pharmaceutique). Il est donc primordial de comprendre, maîtriser et diminuer la variabilité autant que possible durant le développement de la méthode analytique.*

L'objectif d'une "Replicate Strategy" est de définir le nombre de séries de mesure et de mesures par série pour définir un résultat moyen, qui sera le résultat rapporté dans un rapport d'analyse et comparés aux spécifications du produit. Ne plus comparer chaque mesure individuelle permet de diminuer grandement la gestion de résultats OOS.
=> Répéter plusieurs analyses dans une même série permet de réduire l'impact du 2ème niveau, alors que faire plusieurs séries permet de réduire l'impact du 3ème niveau.

Quelques définitions et quelques calculs

Ecart type et Coefficient de Variation (CV)
Lors de la validation de méthode, on exploite les résultats de précision à travers une analyse de Variance (ANOVA).
Cette analyse de variance permet de décomposer la variance totale observée lors de n séries de p répétitions en :

- **une variance de répétabilité** S^2_w (w pour within group)
  et S_w l'écart type de répétabilité,
- **une variance inter-séries** S^2_b (b pour between groups)
  et S_b l'écart type inter-séries,
- **une variance de précision intermédiaire** $S^2_{IP} = S^2_w + S^2_b$
  et s_{IP} l'écart type de précision intermédiaire.

⇢

Pour chacun des écart-types calculés, on peut définir le CV, qui est la variance rapportée à la moyenne, exprimé en pourcentage de la moyenne. Afin de simplifier les propos pour illustrer l'intérêt d'une "Replicate Strategy", nous prendrons la moyenne = 100, ce qui permet d'avoir
CV = écart type/moyenne x 100 = écart type.

Le CV de répétabilité est donc alors égal à l'écart type de répétabilité S_w, et est proportionnel aux épaisseurs des niveaux 1+2, alors que le CV de précision intermédiaire est alors égal à l'écart type de précision intermédiaire S_{ip} et est proportionnel aux niveaux 1+2+3.

Ecart type d'une moyenne
L'écart type d'une moyenne de n résultats est réduit d'un facteur √n par rapport à l'écart type initial (ou la variance est réduite d'un facteur n).
Dans le cas qui nous intéresse, si lors du dosage on effectue p séries, avec n répétitions par série, la variance de répétabilité sera réduite d'un facteur n x p et la variance de précision intermédiaire sera réduite d'un facteur p. Les répétitions ont donc pour effet de "réduire" l'épaisseur des niveaux évalués durant la validation.
=> Moyenner plusieurs mesures réduit donc l'incertitude associée au résultat moyen ainsi calculé.

Incertitude de mesure
Ici encore, l'objectif est de comprendre le concept d'incertitude, et non pas d'en donner toutes les définitions existant dans la littérature. Je remercie donc les lecteurs de ne pas me blâmer pour la potentielle incertitude de mes propos sur l'incertitude…
L'incertitude d'une mesure est directement liée à la variabilité de la méthode servant à la générer. Chaque mesure n'est en effet qu'une estimation de la valeur "vraie", plus ou moins proche de cette valeur vraie.
D'un point de vue mathématique, elle est sous une forme $U=k.\sqrt{variance}$, avec k un facteur de couverture, constante statistique associée à une probabilité (pour une distribution Normale et une probabilité de 95%, k=2 est fréquemment utilisé : cela rejoint la remarque édictée précédemment)
Avec les résultats de la validation, la variance est décomposée en variance intra-run et inter-run.
Ainsi, l'incertitude associée est $U=k.\sqrt{(S^2 w + S^2 b)}$.

Pour un résultat provenant de la moyenne de p séries, avec n répétitions par série, on peut définir l'incertitude de ce résultat moyen (U') avec la formule suivante, décrite par Schofield et *al.*[2]

$$U' = k.\sqrt{\frac{s_b^2}{p} + \frac{s_w^2}{np}}$$

Ainsi, l'incertitude diminue quand on augmente n et/ou p.
La connaissance de l'importance relative des 2ème et 3ème niveaux des sources de variabilité permet justement de définir, s'il vaut mieux augmenter n, p, voire les 2 pour obtenir un résultat moyen qui ait une incertitude inférieure au niveau qu'on peut le tolérer.

2. Analyse de différents scénarii

L'utilisation de la formule d'incertitude du résultat moyen U' est simulée dans différents scénarii résumés dans le tableau 2.
Rappel : pour le calcul du CV des différents scénarii, la valeur moyenne est prise à 100%.

Scénario	S^2_w	S^2_b	CV_r	CV_{ip}
1	0,9	0,1	0,95%	1,00%
2	0,5	0,5	0,71%	1,00%
3	0,1	0,9	0,32%	1,00%
4	2	2	1,41%	2,00%

Tableau 2. Utilisation de ma formule d'incertitude du résultat moyen U' simulé dans différents scénarios

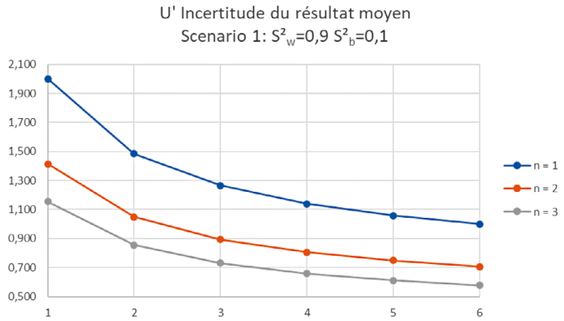
Explication des différents scenarii

Pour les scénarii 1 à 3
Le CV_{IP} est identique (correspondant à l'épaisseur des niveaux 1, 2 et 3), mais la variabilité est répartie différemment entre l'intra-série (niveau 1+2) et l'inter-série (niveau 3):
Pour le scénario 1
L'épaisseur du 3ème niveau est faible par rapport au 2ème.
Pour le scénario 2
La variabilité est également répartie entre intra et inter séries. Cela correspond à l'exemple fourni dans le stimuli de l'USP[2].
Pour le scénario 3
L'épaisseur du 3ème niveau est importante par rapport au 2ème.
Pour le scénario 4
Le CV_{IP} est porté à 2% avec une variabilité répartie entre intra et inter-série, afin d'illustrer l'impact important d'une augmentation de la variabilité générale sur l'incertitude globale.

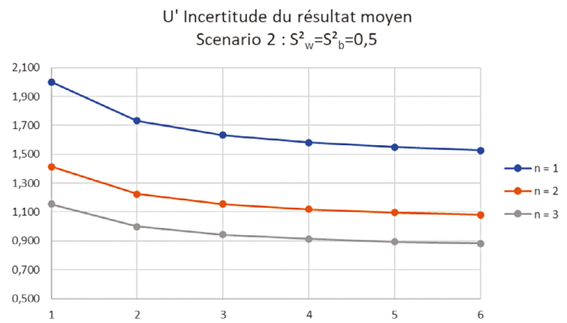
⇢

Analyse des différents scenarii

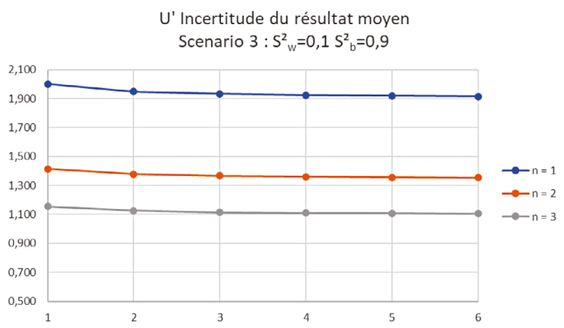
Pour ces différents scénarii, l'impact des variations de p (1, 2 ou 3 séries distinctes) et de n (1 à 6 répétitions par série) est représenté graphiquement avec une courbe par valeur de p et le nombre de répétitions par série, n, sur l'axe des X:
A la lecture de ces courbes, il est facile de définir la procédure analytique en termes de nombre de séries et de répétitions par séries pour définir un résultat moyen ayant une incertitude réduite en deçà d'une limite qu'on aura fixée en amont.



Scenario 1 (CVr=0,95%, CVip=1,0%)
Dans ce Scenario 1, on voit qu'augmenter n ou p a un effet sur l'incertitude du résultat moyen.
Si l'incertitude maximale du résultat moyen est fixée à 1,5%, il suffira de définir une stratégie avec n=2 répétitions au sein d'une même série d'analyse (p=1, n=2).
Cela sera plus facile à organiser au laboratoire que l'alternative de 2 séries distinctes avec une seule détermination par série(p=2, n=1).
Si l'incertitude maximale du résultat moyen est fixée à 2,0%, une seule détermination sur une série unique suffira (p=1, n=1).



Scenario 2 (CVr=0,71%, CVip=1,0%)
Dans ce Scenario 2, on voit qu'augmenter p a plus d'effet sur l'incertitude du résultat moyen que d'augmenter n.
Si l'incertitude maximale du résultat moyen est fixée à 1,5%, il sera nécessaire d'organiser au laboratoire 2 séries distinctes avec au moins une détermination par série (p=2, n=1).
Si l'incertitude maximale du résultat moyen est fixée à 2,0%, une seule détermination sur une série unique suffira (p=1, n=1).



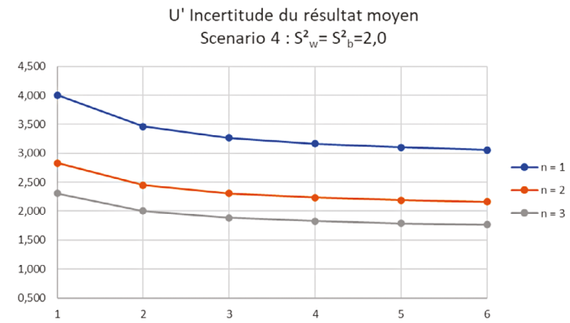
Scenario 3 (CVr=0,32%, CVip=1,0%)

Dans ce Scenario 3, on voit qu'augmenter n n'a quasiment aucun effet sur l'incertitude du résultat moyen, car la variabilité est essentiellement inter-série.
Si l'incertitude maximale du résultat moyen est fixée à 1,5%, il sera nécessaire d'organiser au laboratoire 2 séries distinctes avec une détermination par série (p=2, n=1).
Si l'incertitude maximale du résultat moyen est fixée à 2,0%, une seule détermination sur une série unique suffira (p=1, n=1).

⇢

Scenario 4 (CVr=1,41%, CVip=2,0%)

Dans ce Scenario 4, la variabilité de l'analyse est telle qu'aucune "Replicate Strategy" raisonnable en termes d'activité de laboratoire de Contrôle Qualité ne permettrait d'assurer une incertitude du résultat moyen inférieure ou égale à 1,5%.



Si l'incertitude maximale du résultat moyen est fixée à 2,0%, il faudra prévoir 3 séries avec au moins 2 répétitions par série (p=3, n=2)
Il convient à chacun de définir clairement l'incertitude maximale qu'il pourra tolérer pour le résultat qu'il souhaite obtenir pour définir la "Replicate Strategy" adaptée à sa méthode. Cette incertitude dépendra des spécifications du produit, en lien avec l'index thérapeutique du composé testé.

Dans un article[3], Barnett et *al.* proposent de fixer l'incertitude maximale à 60% de la "marge de manœuvre" des spécifications.
Pour une spécification fixée entre 95.0 et 105.0%, la marge de manœuvre autour de la valeur cible est de ±5.0%.
L'incertitude maximale du résultat moyen pourrait alors être fixée à 3.0% dans ce cas de figure. Ce type de calcul et les illustrations associées sont des outils précieux pour définir dans la procédure analytique le résultat qui sera rapporté pour être comparé aux spécifications.

⇢

3. Conclusion

La "Replicate Strategy" décrite dans le chapitre <1220> draft édité dans Pharmacopeial Forum[1] est un outil permettant de fiabiliser les résultats générés au laboratoire et diminuer le risque d'occurrence de résultats hors spécifications qui seraient dus à la variabilité intrinsèque de la méthode. Ce type d'outil sera au service des industriels pour éviter des investigations et au service des patients, car les résultats générés seront plus fiables. Une telle stratégie est définie méthode par méthode.

La stratégie définie doit être clairement décrite dans la méthode qui a été approuvée. Elle fait donc partie intégrante de la procédure analytique permettant de contrôler le produit au laboratoire.

Comme décrit dans le guide FDA sur les OOS [4], la "Replicate Strategy" qui permet de ne comparer que le résultat moyen aux spécifications du produit, nécessite d'associer un critère sur la variabilité des résultats individuels en plus du critère sur la valeur moyenne obtenue. Seul le respect conjoint des 2 critères permet de conclure à la conformité de l'échantillon testé.

Le second critère sur la variabilité peut être basé sur un écart maximal acceptable (EMA) entre les valeurs individuelles, sur le CV calculé sur les valeurs individuelles, ou encore sur le calcul d'un intervalle de confiance. Les différentes façons de fixer un tel critère feront certainement partie des futurs débats sur la gestion pragmatique et pratique des procédures analytiques tout au long du cycle de vie du produit. En tout cas, cela fera partie des débats du GIC A3P sur le cycle de vie des méthodes analytiques, constitué en octobre 2020, qui vous tiendra au courant des résultats de ses réflexions.

Glossaire

QbD	Analytical Quality by Design
CV	Coefficient de Variation (Relative Standard Deviation RSD en Anglais)
CVr	CV de répétabilité
CVip	CV de précision intermédiaire
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
OOS	"Out of Specifications" Résultat hors critère d'acceptation.
USP	United States Pharmacopeia

Références

[1] USP <1220> Analytical Procedure Life Cycle. Pharmacopeial Forum 46(5) (2020)

[2]T. Schofield, E. van den Heuvel, J. Weitzel, D. Lansky, P. Borman. Distinguishing the analytical method from the analytical procedure to support the USP Analytical Procedure Life Cycle Paradigm. Stimuli to the revision process. Pharmacopeial Forum 46(2) (2020)

[3] Investigating Out-of-Specification (OOS). Test Results for Pharmaceutical Production. Guidance for Industry. FDA (2006)

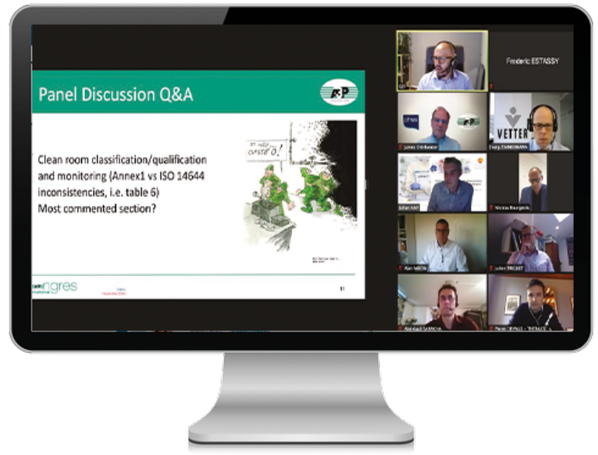
[4] Investigating Out-of-Specification (OOS). Test Results for Pharmaceutical Production. Guidance for Industry. FDA (2006)

A3P International Congress 2020: Feedback and key messages from the Annex1 revision process panel discussion.

By Isabelle HOENEN - Lilly & A3P Annex1 Working Group of Interest

The 25th November 2020 was dedicated to the main current hot topic for the sterile pharma industry: process of consultation about the EU GMP Annex 1 (Manufacture of Sterile Products).

A second draft for consultation was issued by EMA in February 2020. Comments from industry bodies and identified associations were due for May 2020 and then extended to the 20th July 2020 due to the impact of Covid19 pandemic.



As part of the A3P International Congress 2020, a round table/panel discussion was held involving

- GMP PIC/s inspectors: **Abdelaali SARAKHA**, Senior GMP/GDP inspector ANSM ; **Alan MOON**, Senior GMDP Inspector MHRA & **Matt DAVIS**, Senior GMP Inspector PIC/S Therapeutic Goods Administration.
- Opinion leaders from industry and associations: **Julian Kay**, Director Sterile Processing and Microbiology Biopharm GSK & moderator of the session, **James DRINKWATER**, Head of PHSS Aseptic Processing and Containment Special Interest Group PHSS & **Joerg ZIMMERMANN**, Vice Chair, International Board of Directors ISPE.
- Facilitators from the A3P Annex 1 Working Group of Interest: **Nicolas BOURGEOIS**, GSK Vaccines ; **Pierre DEVAUX**, THERAXEL ; **Sandrine FAVRE**, OCTAPHARMA & **Julien TRIQUET**, GSK.

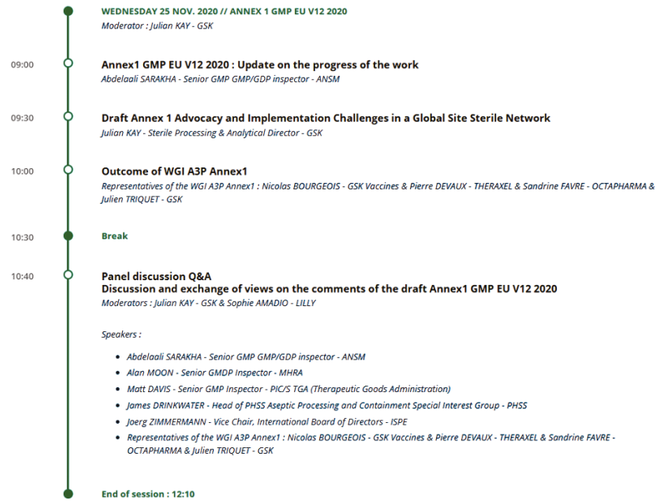
Finally, we had the pleasure to host 220+ representatives and 13 different nationalities from industry and suppliers during the session on Annex1, which reflects on the importance of this future major shift in the regulation and on its impact on industry.

1. History of the A3P Working Group of Interest for Annex 1

- 2014: foundation
- March 30, 2015: full set of comments and proposals sent to EMA
- March 19, 2018: full set of comments and proposals sent to EMA
- October 2018: round table/panel during Biarritz Congress (Guest: **A. Hopkins** - MHRA)
- February 2020: reactivation to review Annex1 draft (version 12) in the context of the second consultation
- July 16, 2020: consolidated comments of A3P Annex1 WGI submitted to EMA.

During the second consultation, 17 experts worked in 3 sub-groups. They provided 112 final comments (53 comments in scope of the consultation and 59 other significant comments). On the 16th July 2020, the consolidated comments of A3P Annex1 WGI were submitted to EMA.

⇢



An inter-association group, made up of representatives from A3P, AnimalhealthEurope, AESGP, ECA, EFPIA, EIPG, EQPA, ISPE, Medicines for Europe, PDA, PHSS, and Vaccines Europe, was created during the consultation period for the Annex 1 draft (version 12) to discuss the proposed V12 draft of Annex 1. Several important convergent points were identified by the group during the group's discussions. On the 11th July 2020, the consolidated comments of the inter-association group were submitted to EMA.

2. Abdelaali Sarakha's update on the new EU Annex 1 draft: Outcome of the Annex1 conference and key learnings

Mr Sarakha emphasized that the purpose of his presentation was more an overview of the editorial process of the current draft rather than a feedback on comments from the second public consultation.
The draft of Annex1 is the result of an evolution of the sterile products manufacturing environment (becoming more global, using specialized manufacturing units, linked with the increased global demand of sterile drugs), which required a global approach to issue this new guidance.
The comments from the second consultation were provided by 52 organizations and individuals.

Breakdown of comments

- 55% of the 2000 comments raised during this second process of consultation were related to the not targeted sections. This is an indication that the proposed draft issued after the first consultation didn't meet the expectations from industry. The Inspectors Working Group (IWG) recognize that the comments and rewording proposals received were very educative and helpful, and some concern from industry are valid. So that the IWG will take enough time to assess these points. This process is still on-going at the time of the conference.
- Chapter 8 was subjected to 25% of the comments due to its scope covering the operations and given that it represents 30% of the paragraphs of the draft.
- Chapter 4 was subjected to other 25% of the comments mainly driven by the points about environmental monitoring (in particular, non-viable monitoring).

Quality Risk Management

- **Mr Sarakha** seems open to Quality Risk Management (QRM)… nevertheless he explained the inspectors' point of view for some aspects presented as of "*business risks*" by the industrials are rather seen by regulators as "potential risks of products shortages and/or situations of recalls", i.e. in the event of a test failure or any other major Quality issue.
- **Mr Sarakha** explicitly referred to the table of frequencies given for the periodic requalification of the classified areas, explaining that the limits are frequently based on scientific rationale as opposed to the frequencies of verification, which should be defined in order to minimize the level of risk of stock out.

Contamination Control Strategy

With regards to the Contamination Control Strategy (CSS), **Mr Sarakha** mentioned that excipients and packaging material are definitively also part of the scope of the elements to include into the CCS. It is really the overall supply chain from the supplier of APIs, excipients, primary product components, consumables, Single Use Systems (SUS), etc, … until the final packaging of the drug products that needs to be assessed in term of risks of contamination. The CCS is not a new requirement since it is already defined as per the EU GMP Annex 2 (biologic products) and the cross-contamination control strategy (multiple products manufactured in the same facility - EU GMP Vol4. Part1, Chap.3&5). CCS doesn't require to set a new approach however requires a deep review of the existing documents.

The novelty is that industry is asked to document a holistic & transversal assessment of the contamination control metrics showing that the controls in place are performant. Industry needs to understand the interactions between all the measures in place across the site. It's up to the pharma company to define the template of the CCS, which could be either a standalone document or a summarizing table referencing all key strategies.

Annex 1 and ISO standards

The ISO 14644 series of standards and the Annex 1 don't require to be compared however have to be considered as complementary documents. On the one hand, the Annex 1 lists the requirements used as a basis by regulators and on the other hand, the ISO standards define a set of methods for classification however doesn't indicate which method should be used. It is the sites responsibility to justify the methods used.
Finally, **Mr Sarakha** emphasized that performing a room classification is not enough by itself to achieve a full qualification.

⇢

Barrier technologies

A key focus of the new revision of Annex 1 is put on the design phase as a key mean to prevent from contaminations, which should always be our first objective especially while revamping an area or in case of a new project.
Barrier technologies are given as a reference of good practices across industry.

Cleaning and disinfection

Mr Sarakha insisted on the importance of the training of operators involved in the cleaning process, especially when parts were not designed to be dismantled for cleaning (out of place) before the decontamination of the isolators.
He also presented the expected 3 validation phases approach for the disinfection of classified areas (different expectation at the supplier level, in vitro testing, in situ).
The demonstration of the sterility of disinfectants used in Grade A and B environments could be done based on the supplier CoA.

Single Use Systems (SUS)

Mr Sarakha emphasized the particular "*fragility*" of the SUS systems that requires a 100 % verification of integrity at all adequate steps of the supply chain. He insisted on the importance of the training of operators in charge of the aseptic connectors and put a special focus on the qualification of our SUS suppliers including the sterilization:

- risk of contamination during the manufacturing process,
- sites of gamma irradiation should be subjected to a particular attention and to periodic requalifications (after key maintenance or changes for example),
- CoA should be used for the acceptance of sterility,
- visual inspection should be used for the verification of integrity.

PUPSIT (Pre-Use Post Sterilization Integrity Testing)

Mr Sarakha recalled that PUPSIT is mandatory by default.
The Annex 1 provides with an example of exception in relation with small volume products, i.e. radiopharmaceutical products by their small volume and by nature for which no PUPSIT is feasible. However, any case where PUPSIT couldn't be implemented should be risk assessed, justified and a mitigation supported by a science sound justification should be developed, any time.
Consideration should be put on the filter lifecycle (from manufacturing to sterilization to final use): increase the control of manufacturing and supply chain of the filters (from the supplier) understand/knowledge of criticality and specificities of the products during filtration. Which impact/challenge could it raise to the filters/filtration process?
More and more initiatives tent to provide key technical elements to include into such risk assessment. The BioPhorum & PDA work is a good example.
Again, new projects should always include a design phase to overcome any risk to ensure that PUPSIT is implemented. Product specificities and critical process parameters knowledge are key to ensure a safe sterile filtration and a safe & reliable integrity testing.

An example of poor response from a recent inspection was given *"no PUPSIT is feasible due to the filter location in grade A"*. In this case, since the process was totally new and recent, regulators considered that the design hadn't really facilitate the implementation of PUPSIT and therefore the response was found as not acceptable in this context.

3. Panel discussion and Q/A session on the comments of the draft Annex1 GMP EU V12 2020

Process of revision of Annex1: Timeline and next steps

- **Annex 1 publication timing?**

Mr Sarakha explained that 2000 valuable comments from the second consultation have to be processed and assessed by Inspectors Working Group (IWG) before issuing a comprehensive document. Will it be finalized in Q1 2021? This is still an open question as this process will take some time.

- **Annex1 implementation timing?**

After Annex 1 being public, **Mr Sarakha** brought back that there is usually 6 months before Annex1 is enforced. For some specific points needing time to implement (i.e.: "*Freezedrying* "), there might be extended time to allow the industry to fulfill these new requirements.

- **Other round of public consultation?**

Based on the assumption from **Mr Sarakha**, no other public consultation is expected today.

- **Any additional guidance documents on Annex1?**

The goal is to have Annex1 being a comprehensive document and avoiding discussion on the interpretation. In case of clarification are needed, **Mr Sarakha and Mr Davis** talked about the possibility of edition of some additional technical guidance for specific points or a Q/A document on how to interpret some points.

CCS (Contamination Control Strategy): how to define a best class strategy of implementation? Could industry expect a guidance on CCS from regulators?

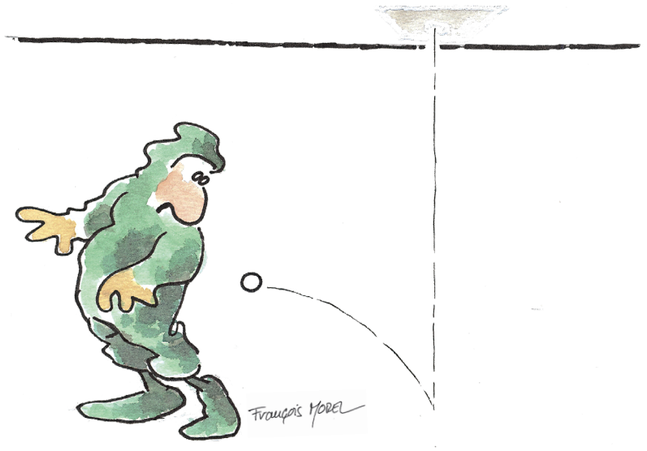
- **Any "best in class" CCS model?**

Mr Moon insisted that they will not recommend a model due to the extreme variety of products, processes and facility designs. For existing facilities, there should be already a "*CCS*" in place even if this is not named "*CCS*" and if the elements are not put together in a coherent and structured process (historically more in a silo approach and not necessarily looking at the interactions). They will accept any model such as an umbrella document with a list of key references. They don't expect that we re-write "*systems that are already functioning" but they expect that we are able to show that we make "a regular review process and understand all interactions"*.
Mr Sarakha highlighted that the key point is also to have "a living document".

- **CCS Guideline**

Mr Drinkwater provided some initial information on the co-work between the A3P and the PHSS that has started on a guidance for the creation of a CCS. The document is under development and will include case studies to provide practical guidance (this initiative is supported by MHRA and CCS guidance will be reviewed by regulators). The timing is an approval in June 2021.
Mr Zimmermann representing the ISPE, expressed that at Vetter they have already the CCS in place since May 2020: they have created on overarching document that will be updated regularly based on trends, change controls, observations, etc…

⇢



Clean room classification/qualification and monitoring (Annex1 vs ISO14644 inconsistencies, i.e. table 6). Most commented section?

- **Size of particles to include during classification versus qualification and monitoring of classified areas?**

Mr Davis said that they got multiple "*excellent feedbacks*" for that topic during the last consultation process and they agree that this section needs clarification. Many discussions are on-going but there is no (not yet) consensus among the participants of the IWG for that point. There is a possibility that they will recommend the use of the "*M descriptor*" for macroparticles (part ≥ 5µm) provided in the ISO 14644 norm for Grade A and B at rest. The use of particles ≥ 1 µm was "*just a recommendation*": based on ISO 14644, only one particle size must be used for classification purposes with the suggestion of including another particle size.
Knowing that basics requirements are Annex1 and related standards, any alternative approach might be used based on scientific justification and risk management. He said that there will be a PIC's Academy for that point to ensure consistent interpretation among the inspectors.

- **Requalification frequencies for classified areas?**

M. Davis said that other requalification frequencies and testing might be established based on QRM, sound science and process/environment knowledge including enough historical data showing great performance (high level of control and multiple monitoring systems in place). Systematic microbiological requalification might not be needed – again – if based on risk assessment and on good understanding of drifts, changes in the level of production activity, trends, modifications… and may be expected in specific cases such as significant maintenance, sterility test or APS failures.

Barrier technologies and tolerance for conventional room to run aseptic process:

- **Mr Sarakha** explained that sterile product manufacturers have to move to barrier technologies (RABS/isolator) or other solutions in order to separate the operator from the aseptic process. However, they acknowledge that there are still conventional lines. Conventional lines "*well managed*", especially with some barriers and with appropriate monitoring in place, can still produce sterile products; for such installations, any possible upgrade should always be assessed and implemented.
- **Mr Moon** said that for new projects, going to barrier technologies and closed systems processes is a must: their benefit in term of contamination prevention is obvious and the existing EU directive 2001/83/EC article 23 already expects industrials to always move to a safer and modern technology when available. **Mr Moon** said that he is concerned about the fact that some industrials do not understand the real limitation of the current monitoring systems: "*an absence of detection of contamination doesn't mean an absence of contamination*". Prevention of contamination by design should always be a priority and "*don't rely too much on monitoring*". Any contamination observed in the critical zone is of high concern due to monitoring limitation.

"Fragility" of VHP and decontamination of indirect contact parts by VHP in isolators:

- **Mr Drinkwater** highlighted that fragility of VHP is linked to fragility in scientific knowledge and in the understanding of the process and especially the limitations on penetration of VHP. This is of most of importance to understand the risks of penetration limitations (for example, residues or fatty acids are all protective from VHP penetration and lead to non-sterile surfaces) and to have more focus on process knowledge and understanding, and less on BIs. Cleanliness and bioburden control (less than 10 CFU as described in PHSS guidance) are essential before VHP because of the limitation of penetration. He presented shortly PHSS guidance developed with the support of MHRA ("*Clarity on GMP Guidance note 1 – Assurance of Sterility for container closure in-direct product contact surfaces in aseptic process filling*") to explain the concerns, the risks linked to poor cleaning practices before the VHP cycle, risks linked to poor level of protection during set-up of the isolators and the recommendations of good practices to put in place to ensure low bioburden. It is recognized that for some existing isolators some parts cannot be dismantled for out of place cleaning and steam sterilization (usually indirect product contact parts): in that case, these good practices recommended by the PHSS are key, including cleanliness as well as bioburden control (less than 10 CFU) before VHP.
- **Mr Moon** said that MHRA is aligned with PHSS recommendation, but that here again, based on EU directive 2001/83/EC article 23, industrials have the obligation to move to more reliable and protective designs.
For new projects, the possibility to remove parts and to clean and steam sterilize them must be ensured. Existing lines with non-removable parts should be investigated as part of the continuous improvement to enable higher sterility assurance level for sterile products. He highlighted that we cannot simulate via APS poor practices regarding isolator decontamination/VHP cycle and we cannot demonstrate adequate aseptic process (linked to the limitation of the monitoring systems).

PUPSIT (Pre-Use Post Sterilization Integrity Testing): what do a good risk assessment and set of supportive data look like?

- **Mr Drinkwater** said that difficulty of implementation in production is definitively not an appropriate justification to not perform PUPSIT. Original driver for the PUPSIT is the risk that defective filters could be blocked and not detected during the post-use integrity test; product characterization and knowledge have to be considered in the risk assessment.

⇢

- **Mr Davis** reminded that PUPSIT is not a new requirement and that many countries have implemented the PUPSIT with no issue since a long time whereas some countries are more reluctant. He came back to the importance of product properties understanding and referred to the BioPhorum & PDA work and data published. He explained some key factors to be considered in the risk assessment: product properties, understand the impact of product on the integrity test values, management of sterilization process, supply chain of the filters, testing done at the supplier ... He described some specific circumstances where PUPSIT cannot be performed such as very small volume product, very high value product, radiopharmaceutical products. But the bottom line should not be simply to say that equipment does not allow to test. PUPSIT should be considered during the design phase of new equipment and only in case "a huge assurance" is demonstrated based on process and on product knowledge, PUPSIT can become "*obsolete*" and not needed.
- **Mr Sarakha** also said that the work and data provided by PDA are really of added value and help to increase the general knowledge across the industries and the inspectors…but PUPSIT is mandatory and for new projects we would have to go proactively to authorities and explain why this test is considered impossible.

4. Conclusion & next steps

As per Mr Sarakha's presentation, Annex 1:

- Is a comprehensive document.
- Considers multiple products and new technologies.
- Is founded on CCS and QRM principles.
- Allows new boundaries in the production and monitoring activities.

The next steps are:

- Assessment of the 2000 comments by the drafting group (some comments are seen as valid and could be integrated into the final draft)
- Review by National Competent Authorities
- Issue a final draft
- Communication to European Council, PIC/S and WHO
- Approval and publication
- No timeline (neither approval nor publication) is being communicated yet.

Finally, the representative inspectors recognized that the A3P conference was a fantastic opportunity of interactions for regulators and industry, and a valuable forum to share their views.

The A3P Annex1 WGI will remain active in 2021!

Our next steps are:

- Two sessions of English webinar presenting the work of the A3P interest Group Annex1 / March, 25 2021.
- The A3P/PHSS CCS collaborative working group.
- Progress on work with the Association Coordination group.
- **A3P International Congress Annex 1: Conferences, round table, exhibition, workshops 23, 24 & 25 November 2021.**

congrès international

Biarritz // France
23 / 24 / 25 novembre 2021

5 domaines spécifiques
au "Propre & Stérile"

Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF)
Maîtrise de la contamination
Systèmes informatisés
Qualification
Process

Plus de
50 Sessions
différentes

18 Experts
reconnus

Datadock
Certification DataDock

Session
inter / intra pratique & qualifiante
voir MC15

www.a3p.org/formation/

16,09
/20
Note moyenne donnée par les stagiaires des sessions de 2020

Présentiel
ou
Distanciel

Conformité réglementaire : une réévaluation des relations stratégiques de sous-traitance dans la "nouvelle normalité".

Par Steve COTTRELL - RQM+
info@rqteam.com

L'impact perturbateur du Covid-19 sur l'approvisionnement en médicaments et en dispositifs médicaux a mis sous pression de nombreuses équipes chargées de la réglementation et de la conformité. Même avant la pandémie, l'industrie des sciences de la vie subissait déjà d'importants changements réglementaires, et doit maintenant rapidement relever de nouveaux défis et priorités.

Alors que la crise se poursuit, les entreprises doivent viser une utilisation optimale de leurs ressources limitées. Réévaluer l'équilibre entre les capacités internes et les relations stratégiques de sous-traitance pourrait présenter des solutions et des opportunités inestimables. Plus précisément, le recours à des fournisseurs de solutions stratégiques de sous-traitance, selon les besoins, peut apporter un soutien essentiel pour gérer stratégiquement la volatilité temporaire actuelle, mais aussi pour répondre aux besoins réglementaires à long terme. Les avantages sont nombreux : être en conformité réglementaire totale accélère la mise sur le marché, réduit le risque de retrait des produits du marché et peut même contribuer à accroître la part de marché lorsque la demande augmente.

1. Une offre d'expertise

Dans le secteur pharmaceutique en particulier, le marché mondial de sous-traitance des affaires réglementaires devrait représenter 14,3 milliards de dollars d'ici 2026, soit un taux actuariel (CAGR) de 12 %. Parallèlement, l'ensemble du marché de sous-traitance des dispositifs médicaux devrait représenter plus de 230 milliards d'euros d'ici 2027. On observe clairement une tendance croissante à l'externalisation des affaires réglementaires, de la qualité et de la conformité ; une tendance qui risque fort de connaître une accélération suite à la crise sanitaire. Toutefois, la sous-traitance n'a pas pour seul but une augmentation des ressources, bien qu'il s'agisse d'une préoccupation importante et immédiate. La sous-traitance permet également d'accéder à des ressources compétentes et expérimentées, au moment et là où le besoin se fait le plus sentir.
Face à des problèmes urgents, il n'y a pas de temps pour former des équipes internes, ni de rentabilité à investir dans le développement de compétences qui ne sont sollicitées que

⇢

A3P FORMATION
30, rue Pré Gaudry - 69007 Lyon - France / E-mail : a3pformation@a3pservices.com - Tél. +33 (0)4 37 28 30 49 - Fax +33 (0)4 37 28 30 60
SARL au capital de 10 000 Euros - Siret 451 934 541 00025 - N° Déclaration : 82 69 13448 69 Préf. région Auvergne-Rhône-Alpes

périodiquement.
Le recours accru aux services d'externalisation suggère que de nombreuses entreprises reconnaissent le potentiel de la sous-traitance à accroître leur agilité, et les possibilités que cela offre pour exploiter de nouvelles sources d'expertises utiles.

Pour s'assurer que ces services sont utilisés de manière stratégique, les entreprises doivent réévaluer périodiquement la manière dont les ressources et le capital internes sont déployés, en évaluant quelles fonctions peuvent être exécutées en interne et lesquelles seraient mieux placées auprès de prestataires de services spécialisés. Cela est non seulement bénéfique pour la planification future, mais permet également d'éviter une prise de décision précipitée lorsque des problèmes surviennent. Pour les entreprises des sciences de la vie, il existe un certain nombre de domaines clés qui devront être pris en considération lors de la planification et de l'allocation des ressources.

2. Pressions immédiates

Premièrement, les régulateurs, les acheteurs et les fournisseurs doivent s'efforcer de faciliter la disponibilité des thérapies existantes et des équipements nécessaires pour gérer la pandémie. Les autorités réglementaires ont introduit un certain nombre de mesures d'urgence temporaires et de dérogations autorisées pour certaines procédures d'évaluation, avec pour objectif non seulement de maintenir l'offre, mais aussi d'accélérer le développement de nouvelles thérapies. La FDA, par exemple, a délivré de nombreuses autorisations d'utilisation d'urgence (Emergency Use Autorisation, EUA) au cours de la pandémie, y compris des tests moléculaires pour détecter les cas actifs du virus, et des tests d'anticorps et d'antigènes pour déterminer ceux qui ont déjà eu le virus. Toutefois, les entreprises doivent veiller à ce que leurs soumissions réglementaires restent robustes malgré les contraintes de temps.
Ils doivent également être conscients que certaines mesures temporaires peuvent rester en place après la pandémie, comme l'officialisation par la FDA américaine d'une meilleure évaluation de la conformité et des capacités de la chaîne d'approvisionnement, ou la multiplication des inspections à distance aux États-Unis et en Europe. Les inspections à distance ne sont qu'un des domaines dans lesquels les autorités de réglementation peuvent voir des avantages en termes d'efficacité qui peuvent être réalisés à long terme. Cela signifie que les services de réglementation devront suivre l'évolution des exigences, telles que les nouveaux protocoles de communication et les demandes de documentation ; l'adaptation à ces changements de manière rapide et efficace sera avantageuse pour les entreprises des sciences de la vie.

3. Perturbation de la chaîne d'approvisionnement

La pandémie entraîne une perturbation de la chaîne d'approvisionnement médicale. L'une des principales préoccupations au début de 2020 était que de nombreuses capacités de production et d'approvisionnement des États-Unis, du Royaume-Uni et de l'UE se trouvent en Chine, en Inde et en Asie du Sud-Est.
Par exemple, en 2019, la Chine était le plus grand exportateur mondial d'équipement de protection individuelle (EPI), avec une part de 50 % des importations américaines d'EPI et de 45 % des importations européennes d'EPI. À l'avenir, de nombreux fabricants se tourneront vers d'autres régions géographiques pour s'assurer que les produits restent disponibles et protéger leur chaîne d'approvisionnement. Cependant, l'approvisionnement en produits ailleurs ou le déplacement des opérations de fabrication soulève de nouvelles complexités réglementaires. Les professionnels de l'AQ/AR devront revoir les exigences de conformité pour que les activités de conception et de validation puissent avoir lieu dans d'autres endroits. En vertu du règlement de l'UE sur les dispositifs médicaux, les chaînes d'approvisionnement complexes seront soumises à un examen rigoureux, car chaque "opérateur économique" ayant un intérêt commercial dans un dispositif, y compris les importateurs et les distributeurs, aura à se conformer à un ensemble d'exigences strictes.

4. Report de la date d'échéance du RDM

Le règlement de l'UE sur les dispositifs médicaux (RDM) était destiné à entrer en vigueur le 26 mai 2020. Pour permettre aux entreprises de faire face à l'impact immédiat de la pandémie, la nouvelle date du 26 mai 2021 a été approuvée par le Parlement européen en avril. Même avant la pandémie, de nombreuses entreprises avaient du mal à satisfaire aux exigences de ce nouveau règlement transformateur. Ce délai supplémentaire donne aux fabricants l'occasion de revoir leurs évaluations cliniques et la documentation de leur dossier technique, d'évaluer la documentation de surveillance post-commercialisation et d'évaluer correctement les relations et accords avec leurs opérateurs économiques. Les entreprises seront ainsi bien placées pour faire face aux exigences réglementaires accrues résultant de la COVID-19 et pour gérer les nouvelles exigences post-pandémie.

Les entreprises pharmaceutiques, biopharmaceutiques et biologiques doivent également être informées des implications du RDM de l'UE,

⇢

ainsi que du règlement européen sur le diagnostic in vitro (RDIV) qui entrera en vigueur le 26 mai 2022. Le RDIV de l'UE a un impact sur les produits combinés actuellement réglementés en tant que médicaments ; les parties de ces produits qui sont des dispositifs médicaux auxiliaires seront désormais soumises au même niveau d'examen que les dispositifs médicaux autonomes. En même temps, le RDIV de l'UE introduit pour la première fois une définition des diagnostics compagnons. Ce terme désigne les dispositifs de diagnostic in vitro utilisés pour identifier les patients les plus susceptibles de bénéficier d'un médicament correspondant et ceux pouvant en subir des effets indésirables. Étant donné que de nombreuses entreprises pharmaceutiques n'ont pas d'expérience préalable en matière de réglementation des dispositifs médicaux, elles doivent saisir le temps qui leur reste avant les dates limites pour comprendre et mettre en œuvre ces exigences, de toute urgence. Des experts tiers ayant une expertise établie dans ces réglementations peuvent contribuer à accélérer le processus, en identifiant ce qui doit être fait et en aidant à formuler un plan de conformité.

5. Mesures à venir

En raison de la pandémie, les autorités de réglementation sont très conscientes des domaines dans lesquels il est possible de faire davantage pour renforcer, au sein du système de santé, les capacités de réaction et de préparation aux situations d'urgence. L'Agence Européenne des Médicaments (AEM) a mis en place le système de point de contact unique pour l'industrie (système i-SPOC), afin d'accélérer la notification par l'industrie des pénuries de médicaments.
Aux États-Unis, la FDA a présenté quatre propositions spécifiques au Congrès en février, afin de prévenir ou d'atténuer les pénuries de produits médicaux. La loi CARES (Coronavirus Aid, Relief, and Economic Security) qui a suivi a introduit des dispositions visant à remédier aux vulnérabilités de la chaîne d'approvisionnement. La loi introduit des exigences supplémentaires en matière de rapports en réponse aux pénuries de médicaments, et les fabricants de médicaments vitaux doivent désormais maintenir des plans d'urgence et de redondance afin d'identifier les risques pour l'approvisionnement en médicaments. En ce qui concerne les dispositifs médicaux, la loi fournit à la FDA de nouvelles capacités pour aider à prévenir ou à atténuer les pénuries de dispositifs médicaux "pendant ou avant une urgence de santé publique". En résumé, les fabricants doivent se préparer à une augmentation de l'examen général, de la transparence et des exigences en matière de rapports à mesure que la pandémie se développe. Les entreprises doivent procéder à des audits de leurs fournisseurs de manière systématique afin de se tenir au courant des exigences actuelles et émergentes, mais aussi pour identifier de manière préventive les problèmes qui pourraient survenir. Les spécialistes expérimentés de l'audit sont capables d'identifier les problèmes et de suggérer des solutions pratiques, et ils doivent également être en mesure de donner des conseils sur la manière d'intégrer les rapports et les processus dans les programmes de qualité globale.

6. Réduire la charge

La situation d'urgence a créé un certain nombre de problèmes auxquels les sciences de la vie doivent maintenant s'attaquer de toute urgence. Dans les mois à venir, elles devront se tenir informées des derniers développements réglementaires et sécuriser leurs chaînes d'approvisionnement. L'agilité et l'évolutivité des entreprises sont indispensables pour naviguer dans ce paysage réglementaire en constante évolution. Les entreprises doivent donc tirer parti des fournisseurs de solutions stratégiques de sous-traitance pour assurer la conformité réglementaire et qualitative dans la « nouvelle normalité » et respecter les délais de manière constante. En cas d'évolution rapide des circonstances, ces entreprises disposeront d'un soutien dans toute une série de bases de connaissances spécialisées, que ce soit pour un certain type de produit, une certaine zone géographique ou une certaine réglementation. Ce soutien peut être déployé au moment où il est le plus nécessaire, ce qui réduit les risques pour l'organisation. En parvenant à cet équilibre entre activité interne et soutien externalisé, les entreprises seront bien placées pour faire face aux obligations réglementaires actuelles et futures.

Le livre blanc complet sur ce sujet - Strategy Review: a portrait of post pandemic pharmaceutical, diagnostic and medical device regulation - peut être téléchargé à l'adresse suivante : www.RQMPlus.com

Références

[1] Acumen Research and Consulting, The Regulatory Affairs Outsourcing Market 2018-2026, 3 Apr 2019
[2] Medium, Covid-19 impact: What is the Medical Device Outsourcing Market size?, 13 May 2020
[3] Statista, Top personal protective products exporting nations worldwide in 2019 02 June 2020
[4] Statista, Chinese share among selected U.S. imports of medical supplies and equipment in 2019, 20 July 2020
[5] European Parliament, EU imports and exports of medical equipment, October 2020
[6] https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=uriserv:OJ.L_.2020.130.01.0018.01.ENG
[7] EMA, EU authorities agree new measures to support availability of medicines used in the COVID-19 pandemic, 6 Apr 2020
[8] FDA, Coronavirus (COVID-19) Supply Chain Update, 27 Feb 2020
[9] White & Case, Impact of the CARES Act on the Pharmaceutical and Medical Devices Industries, March 2020 https://www.whitecase.com/publications/alert/impact-cares-act-pharmaceutical-and-medical-devices-industries
[10] FDA, Medical Device Shortages During the COVID-19 Public Health Emergency, 20 August 2020

Glossaire

RDM	Réglementation relative aux dispositifs médicaux
RDIV	Règlementation relative aux dispositifs in vitro
FDA	La Food and Drug Administration (Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux)
EUA	Emergency Use Autorisation (autorisations d'utilisation d'urgence)
EPI	Equipement de protection individuelle
AEM	L'Agence européenne des médicaments

CONVERGENCE.

Optimiser votre stratégie marketing omnicanal en utilisant tous les canaux d'acquisition que propose A3P : événementiel, online et offline.

QUALITÉ.

Depuis plusieurs années, nous construisons une base de contacts "fabricants" et "fournisseurs" de l'industrie pharma. **Véritable colonne vertébrale** des activités d'A3P, elle est qualifiée quotidiennement par l'équipe afin de disposer de datas précises et actuelles.

CIBLAGE.

Le site www.a3p.org est un puissant booster de votre communication avec plus de 13 000 visites mensuelles et plus de 29 000 pages consultées par mois. 100% des visiteurs sont des professionnels de l'industrie Pharma & Biotech à travers le monde qui utilisent le site comme véritable outil de la profession par son contenu et ses actualités liés aux problématiques scientifiques et réglementaires.

SEGMENTATION.

L'ensemble de notre base de contacts est segmenté afin de pouvoir précisément cibler vos campagnes de communication. Nous vous offrons la possibilité de sélectionner des contacts par catégories et/ou business unit afin de mettre en place des actions marketing ciblées.

ROI.

Depuis plusieurs années, nous avons construit une stratégie online qui interagit sur tous les canaux du digital. Site web, newsletter, Linkedin, sont animés conjointement et quotidiennement en cohérence avec l'actualité de la profession et des événements A3P.

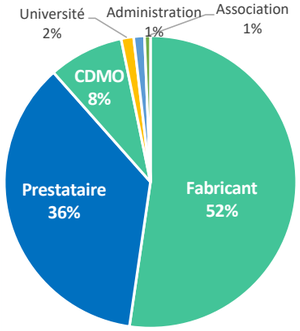
Faites partie de la convergence des canaux online et ainsi renforcez votre relation client et convertissez des prospects !

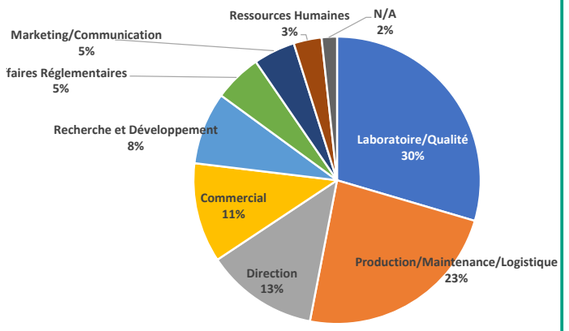
A3P
30, rue Pré Gaudry - 69007 Lyon - France / E-mail : info@a3pservices.com - Tél. +33 (0)4 37 28 30 40

A3P EN CHIFFRES

BASE CONTACTS

+ 48 900 **contacts ciblés et segmentés***





WWW.A3P.ORG

*Source google analytics (1er janvier => 12 décembre 2020)

+ 13 330 **visiteurs uniques en moyenne/mois**

+ 29 200 **pages vues en moyenne /mois**

2min. 10 **temps moyen passé sur le site**

NEWSLETTER

*Source sendinblue (moyenne des campagnes janvier => décembre 2020)

+ 48 900 **contacts**

48% **ouvreurs**

21% **cliqueurs**

LINKEDIN

Source linkedin.com au 31/21/2020

7248 **abonnés à A3P**

+ 29% **vs 2019**

114 **posts**

LA VAGUE LIGNE ÉDITORIALE 2021

Avril/Mai/Juin *(Date de bouclage mars)*	N°69	**Dossiers de lot / libération & Techno barrières**
Juillet/Aout/Sept. *(Date de bouclage mai)*	N°70	**Analytique & Lyophilisation & QC futur**
Octobre/Nov./Déc. *(Date de bouclage aout)*	N°71	**Annex 1 / Single-Use Systems / Remote audit Congrès International A3P**

N'hésitez pas à nous contacter pour toutes demandes

A3P
30, rue Pré Gaudry - 69007 Lyon - France / E-mail : info@a3pservices.com - Tél. +33 (0)4 37 28 30 40

TERANGA
GROUPE

TERANGA associe la synergie d'un groupe à la flexibilité d'entreprises à taille humaine

- Développement analytique et validation de méthodes
- Contrôle qualité microbiologique et maîtrise de la contamination
- Monitoring environnemental et identification microbienne
- Contrôle qualité physico-chimique
- Stockage et étude de stabilité
- Validation des procédés de nettoyage
- Contrôle/qualification des locaux et des équipements
- Support technique et réglementaire
- Audit et conseil
- Formation

NOTRE VISION

Être un partenaire fiable et disponible au delà d'une simple relation client-fournisseur.

NOS MISSIONS

Apporter des solutions technique et réglementaires durant les différentes phases de développement et de contrôle de vos produits.

NOS VALEURS

Le sens du service, notre proactivité et l'épanouissement de nos équipes sont des éléments clés de la réussite de vos projets.

ACM pharma

CEBIPHAR
ETUDES BIOLOGIQUES ET PHARMACEUTIQUES

UPS CONSULTANTS

www.terangagroupe.com
contact@terangagroupe.com