

La Vague

LE MAGAZINE DE LA PHARMA ET DES BIOTECHS

N° 71 | Octobre 2021
Trimestriel

Estimation des coûts de projets. Les bonnes pratiques à adopter.

Impact des technologies à usage unique sur l'environnement : mythes et réalités.

Investigation à distance, une option depuis la crise sanitaire.

Le rouging dans les équipements de l'industrie pharmaceutique.

Congrès International

Annexe 1
Single Use
Remote Audit

www.a3p.org

ISSN 1298-0471



Sommaire

N°71 // Octobre 2021

Édito 15 ans déjà...	3
Ils ont participé à ce numéro Nos contributeurs	4
Billet d'humeur Pass sanitaire ? PAS pass sanitaire ? Vaccination & anti-vaccination	5
La Chronique L'Épopée de ARN messenger, missi dominici de l'ADN	6
Réglementaire Toutes les évolutions	8
Actualités A3P Vos prochains rendez-vous A3P	11
Réglementaire Analyse des écarts d'inspection EU/US 2020	12
Actualités A3P Congrès International A3P 2021	14
Rouging Un point sur le rouging	16
Production Gestion des tensions d'approvisionnement durant la crise sanitaire	20
Single Use Impact des technologies à usage unique sur l'environnement : mythes et réalités	25
Gestion de projets Estimation des coûts de projets. Les bonnes pratiques à adopter	30
Bioprod The Importance Of Automation & Data Management Across Biomanufacturing Workflows.	39
Innovation Réduire le risque de contamination : une priorité pour la nouvelle génération de techniques de production aseptique	41
Desinfectant Automated Parts Washer Virtual Factory Acceptance Test	44
Assurance de la stérilité Investigation à distance, une option depuis la crise sanitaire	48

La Vague

Revue trimestrielle N° 71 - Octobre 2021

• Editeur
A3P Association
30, rue Pré Gaudry - 69007 Lyon
Tél. 04 37 28 30 40
Numéro offert aux adhérents de l'Association (valeur 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

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

Dépôt légal à parution
N° d'ISSN : 1298-0471
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 !

Faites 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 privilégiés** et utiliser l'**application mobile**.

 <p>Tout le contenu des événements A3P conférences, ateliers, ...</p>	 <p>Réglementaire veille, warning letter, ...</p>	 <p>Tous les Guides Techniques & scientifiques</p>	 <p>Annuaire des membres du réseau</p>
---	---	--	--

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 Jean-Louis JOUVE – membre du CA A3P

15 ans déjà...



Je me souviens de mes débuts au sein d'A3P en qualité de conseiller du Président... Je venais tout juste de démarrer une nouvelle étape de ma vie professionnelle avec la création de ma société de conseil sur la conformité électronique des systèmes informatisés dans les industries réglementées. Je me rappelle de mes premières participations aux réunions du CA qui avaient lieu dans le Loiret ; je m'y rendais régulièrement, tout heureux de rencontrer des grands professionnels du métier pharmaceutique. Ingénieur chimiste reconverti à l'informatique, il est vrai que j'avais un profil un peu atypique parmi ces experts de la production stérile... L'informatisation était bien souvent alors considérée comme un "mal nécessaire"... On se tournait quelquefois vers moi avec bienveillance et un peu de curiosité pour aborder des sujets sur lesquels je pouvais apporter un peu de connaissance : "Et toi, comment tu fais pour qualifier une supervision ?" "la validation d'un logiciel de monitoring d'environnement, tu connais ?" ... A cette époque, les sujets liés à l'informatisation étaient peu présents lors des événements d'A3P ; le congrès de Biarritz, alors pratiquement le seul événement de l'association, accueillait rarement quelques conférences voire des ateliers que je supervisais avec beaucoup de plaisir.

Progressivement, les évolutions réglementaires aidant, ces sujets ont pris de plus en plus d'importance : enregistrements et signatures électroniques, intégrité des données sont devenus des sujets majeurs et ont occasionné de nombreuses conférences, ateliers, événements spécifiques... Avec la crise de la COVID-19 qui a mis en lumière les difficultés inhérentes aux processus basés sur le papier (revue des enregistrements, signatures manuscrites...), l'informatisation et l'automatisation des processus industriels est devenu un levier majeur pour les entreprises qui veulent gagner en productivité et en qualité...

La "data" est devenue une matière première indispensable pour les industriels ; il est désormais indispensable pour les fournisseurs d'avoir des équipements compatibles avec ces nouveaux "buzzwords" que sont les "Big data", "Data lake", "Edge computing", "Machine learning", "Plug to produce", "production 4.0"... que des mots bien français pour désigner ces nouvelles technologies inaudibles hier (même si la plupart d'entre elles existaient déjà) et devenues indispensables aujourd'hui.

La crise de la COVID-19 a aussi montré que l'on pouvait (devait) aller plus vite, plus fort... Des vaccins d'une efficacité exceptionnelle ont été conçus, développés et mis sur le marché à peine un an après le début de la pandémie ; les industriels et les autorités de santé ont eu recours massivement aux nouvelles technologies seules capables de capturer, d'agréger et de restituer à grande échelle les données épidémiologiques même si des réserves existent sur la confidentialité des données de santé...

Cette crise a vu également apparaître un nouveau terme : la "Medtech" qui regroupe toutes les technologies destinées à l'environnement de soin de demain : prise de rendez-vous en ligne, organe artificiel, robot chirurgical... Ces nouvelles technologies envahissent déjà notre vie privée, elles se proposent d'accélérer et de modifier en profondeur certaines de nos pratiques professionnelles, en particulier celles liées à la qualification et la validation ; le guide "Computer Software Assurance" (CSA), initiative de la US FDA relayée par le représentant de notre association, Ken SHITAMOTO, fournit des éléments concrets de réponse à ces attentes.

D'une façon plus générale, A3P est devenu un acteur majeur capable de répondre à ces questions : que ferons-nous de ces technologies ? produirons-nous mieux ? moins cher ? plus vite ? 15 ans après le début de ma collaboration avec A3P et les prémices de ces préoccupations technologiques sur l'importance de la "Data", je suis persuadé que nous ne sommes qu'au début d'une nouvelle ère et que des nombreux changements sont à venir.

Souvenez-vous des voitures que nous conduisions il y a 15 ans...

Merci à nos Contributeurs

Ils ont participé à ce numéro



Arnaud BEAUDOUIN
ASPEN NOTRE-DAME-DE-BONDEVILLE



Jean-Luc DUPIRE
PALL

Rédacteurs de "Gestion des tensions d'approvisionnement durant la crise sanitaire" Retour d'expérience Aspen / Pall Corporation

Doté d'une double compétence en Logistique Industrielle et Management et Administrations des Entreprises, Arnaud a travaillé de 2004 à 2014 dans un Business Unit de Renault spécialisée dans la transformation des véhicules. Depuis 2014, il occupe le poste de Directeur Supply Chain & Achats de NDDB avec en charge toutes les activités d'approvisionnement, de customer service, de planification, de management des données techniques dans notre ERP, de coordination des changements de composants, des projets supply chain, de la gestion des différents magasins.

Depuis près de 20 ans chez PALL, Jean-Luc a eu la chance de voir l'entreprise et le marché pharma/biotech évoluer avec notamment le virage pris sur le Single use depuis quelques années. Après avoir occupé les fonctions de Key account et Sales manager, il est aujourd'hui Directeur Commercial France au sein de la Business Unit Biotech. Il aide ses clients à s'adapter aux conditions changeantes du marché, en s'appuyant sur une équipe d'experts qui travaillent sur des solutions innovantes depuis les phases de conception, design, validation, tout en assurant ensuite la sécurité du supply.



Katell MIGNOT
SARTORIUS STEDIM BIOTECH

Rédactrice de "Impact des technologies à usage unique sur l'environnement : mythes et réalités"

Katell MIGNOT is Field Marketing Manager for Single Use Fluid Management Technologies at Sartorius Stedim Biotech, based in Aubagne, France. Mrs. MIGNOT holds a Master degree in Biochemistry and gained 20 years' experience at suppliers for Biopharmaceutical Industry. Since 2009 she has been leading a team of specialists who support process design, validation, training and implementation of single-use technologies. Mrs. MIGNOT is an active member of ISPE, PDA, A3P and BPSA and contributes to several industry working groups focused on single-use technologies.



Bernard RIOUX
VIE INGÉNIERIE



Philippe NICOLAUX
VIE INGÉNIERIE

Rédacteurs de "Estimation des coûts de projets. Les bonnes pratiques à adopter"

Fondateur, partenaire et Directeur Technologie chez V3ie Ingénierie SAS, bureau d'études spécialisé dans la gestion de projets et dans la conception d'ateliers pour les industries évoluant dans le secteur des sciences de la vie. Ingénieur-Entrepreneur avec plus de 25 ans d'expérience ayant plusieurs réalisations fructueuses de grands projets à l'international, notamment en France, en Suisse, aux États-Unis et au Canada.

Partenaire et Directeur Ingénierie Opérationnelle chez V3ie Ingénierie SAS avec plus de 35 ans d'expérience en ingénierie industrielle plus particulièrement dans les milieux pharmaceutiques et cosmétiques. Philippe a eu la responsabilité de conception et de construction de nombreux gros projets (bâtiment et process) pour de grandes sociétés pharmaceutiques, notamment dans le domaine stérile de l'injectable.



Michel HERTSCHUH
AKTEHOM



Antoine AKKAR
HUMANIM

Rédacteurs de "Investigation à distance, une option depuis la crise sanitaire"

Michel HERTSCHUH est un ingénieur diplômé en Mécanique et Productique. Il est associé et co-fondateur d'AKTEHOM, fondée en 2005. Depuis, il assume les responsabilités de support aux Opérations Techniques. Il a effectué toute sa carrière dans les services-conseils, principalement pour des sociétés pharmaceutiques. Son expertise s'articule autour des procédés aseptiques, du transfert technologique, de la mise en production et de la conformité réglementaire.

Antoine Akkar, docteur ès sciences de la santé et de la vie a passé 5 ans dans un laboratoire médical pour le développement de méthodes analytiques de diagnostic humain. Il a ensuite passé 30 ans dans les industries pharmaceutiques (Lilly, GSK) dans différents postes (MS&T, opérations, ingénierie, qualité). Membre co-fondateur d'Humanim, il apporte une solide expérience technique, de la simplicité et de l'enthousiasme dans les organisations humaines.



Christian DUNNE
CHARGEPOINT

Rédacteur de "Réduire le risque de contamination : une priorité pour la nouvelle génération de techniques de production aseptique"

Christian Dunne est le responsable produit mondial de ChargePoint Technology pour les solutions de confinement stériles. Au cours des 20 dernières années, Christian a créé des solutions innovantes pour les industries pharmaceutiques, biotechnologiques, cellulo-thérapeutiques et chimiques fines afin de surmonter les défis de haut confinement et de traitement aseptique. Son expertise technique couvre les isolateurs de confinement élevé, les installations d'échantillonnage et de distribution de grade A (ISO5), ainsi que les systèmes de barrière d'accès restreint (RABS) et les isolateurs pour la R&D et la production. Depuis six ans, Christian travaille avec ChargePoint Technology sur l'avancement de sa technologie de vanne à papillon partagé, conçue pour manipuler des poudres HPAPI/stériles et des composants à petite échelle, où la protection du produit et de l'opérateur est primordiale.



Paul LOPOLITO
STERIS



Sylvain LATULIPE
STERIS



Louis CARDINAL
STERIS



Olivier VAN HOUTTE
STERIS

Rédacteurs de "Automated Parts Washer Virtual Factory Acceptance Test."

M Paul Lopolito is a technical services senior manager for the Life Sciences Division of STERIS Corporation (Mentor, Ohio). He currently provides global technical support related to critical environment and process research cleaners, which includes field support, site audits, training presentations and educational seminars. Paul has over 20 years of industry experience and has held positions as a technical services manager, manufacturing manager and laboratory manager. He earned a B.A. in Biological Sciences from Goucher College in Towson, MD.

Sylvain has been working at STERIS for almost 20 years now and, over the years, he has held several positions within the company. Currently, he holds two main roles. He is a mechanical technician in the Life Science Engineering group, where he is in charge of customising pharmaceutical grade washers to meet the specific needs of every pharma customers, and also a FAT coordinator, role in which he performs all the Factory Acceptance Tests with the customers, whether in person or virtually, with the help of cameras and live streaming tools.

Louis Cardinal is a Project Leader at Steris Canada ULC. Graduated in 2001 from Université Laval, he worked in project management, mechanical design and technical improvement of processes and applications for different industries. Dedicated to Steris Life Science Engineering workgroup, he is in charge of design teams that customizes the company Pharmaceutical Grade part washers to meet specific customer needs. Louis Cardinal has been involved in several Factory Acceptance Tests over the last years.

Olivier Van Houtte's biography: Olivier Van Houtte is Senior Marketing Manager in the Life Sciences Division of STERIS Corporation. Olivier holds a bachelor's degree in Business-Marketing from Quebec University, Canada. For the past 10 years, he has been responsible for managing a broad product portfolio intended for the Pharmaceutical and Research Industries. He is a member of the ISPE and PDA organisations.

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 Christophe BENOIT – membre du CA A3P

Pass sanitaire ? PAS pass sanitaire ? Vaccination & anti-vaccination...



L'envie est trop grande de mettre un pied dans la fourmilière et de coller à l'actualité mais c'est surtout la communication ou le manque de communication qui me déconcerte ici. Comment peut-on en arriver là ? Depuis Pasteur, Curie et bien d'autres il a été mis en évidence que la vaccination est la seule porte de sortie acceptable pour une population mise en danger de mort, de mal formation, d'handicape...

Oui la COVID-19 nous est tombée sur la tête, sans prévenir, sans préparation même si cela pouvait être anticipé, peut-être pas ce virus mais un autre.

En 2015, Bill Gates avait mis en garde sur cette probable éventualité et d'autres virologues, infectiologues avec lui mais nous n'avons pas voulu regarder, ni entendre, ni écouter.... Car trop souvent... Le monde... c'est parfois cela...

Nous avons aujourd'hui la capacité de rectifier le tir, de pouvoir réduire l'influence de ce mauvais virus sur nos vies quotidiennes, nos entreprises, notre économie en générale qui ne pourra se remettre éternellement des à-coups que provoque ces vagues successives. Alors pourquoi une telle fracture ? ... La communication, les croyances, l'idéologie... ? Je laisse à chacune et chacun de trouver sa réponse.

La réponse est aussi A3P....

Très prochainement nous pourrons nous retrouver, une nouvelle opportunité d'évoluer... Eh oui !!! Toutes et tous sans distinction du "diplôme" que nous aurons accepté ou pas. Le congrès A3P revient et avec lui :

- Une équipe très motivée pour vous accueillir, vous assister... "Bienvenue chez vous !!"
- Une cohorte de fournisseurs a répondu présent, ils seront là pour vous, pour répondre à vos questions et s'assurer que vous aurez des informations justes pour répondre à vos besoins.
 - Des ateliers sur des sujets qui collent à l'actualité et vos attentes.
 - Des conférences précieuses qui vous aideront dans vos réflexions.

Et le plus précieux de tous les congrès A3P... Son ADN...

La communication, les échanges, le réseau, chez nous pas de timide, pas de tabou on parle vrai.

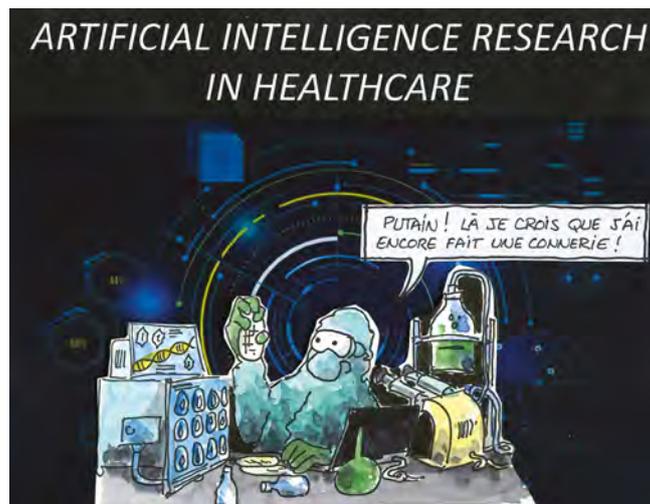
Alors pour que le monde d'aujourd'hui ne perde pas venez apporter votre pierre à l'édifice, venez enrichir votre A3P car sans vous le monde de demain n'aura pas la même saveur et A3P non plus.

Hâte de vous retrouver !!! Bonne lecture !

La Chronique

Par Patrick HIBON DE FROHEN - Chroni-coeur A3P

L'Épopée de ARN messenger, missi dominici de l'ADN.



"L'histoire des technologies qui utilisent l'ARN messenger a commencé il y a plus de quarante ans. Et elle ne s'arrêtera pas avec les vaccins développés contre la Covid 19 par Moderna et Pfizer-BioNTech. Leur potentiel est bien plus grand. Certains comptent les employer contre la grippe saisonnière, le VIH, le paludisme et même les cancers."

L'ARN messenger synthétique apparaît être une avancée soudaine ou une nouvelle découverte. Or il n'en est rien. En 1978, une jeune chercheuse hongroise, Katalin Karibó, associée aux États-Unis à Drew Weissmann, s'est mis dans l'idée de montrer les possibilités de l'ARNm. Une dizaine d'années plus tard, ils ont compris qu'en changeant un simple nucléotide, cela permettait à l'ARNm de franchir directement les défenses de la cellule. Ainsi, avec cet ARN "réécrit" par l'homme, nous pouvons, en théorie, ordonner à notre machinerie cellulaire de fabriquer à peu près n'importe quelle protéine. Plus de quarante ans se seront écoulés entre cette découverte et le premier vaccin à ARNm autorisé à être administré. Aux USA, en 2010, leur étude attire l'attention d'un groupe un peu fou de chercheurs, d'entreprises et de capital risqués qui décident de créer ensemble une entreprise dont le nom amalgame les mots "Modifié" et "RNA" (ARN en anglais bien sûr) : Moderna. En Allemagne, un couple de chercheurs en immunothérapie, Ugur Sahim et Özlem Türeci, prend conscience de l'énorme potentiel de cette technologie, et fonde en 2008 plusieurs sociétés et plus particulièrement une unité de recherche de traitement du cancer à base d'ARNm, la société BioNTech. "Notre démarche a été accueillie avec scepticisme au début, car il s'agissait d'une nouvelle technologie qui n'avait débouché sur aucun produit homologué", explique Özlem Türeci. Mais, grâce aux soutiens de philanthropes et d'investisseurs, ces deux sociétés ont persévéré des années durant. Moderna a conclu des accords de partenariats avec les NIH et a collecté des dizaines de millions de dollars de la Darpa. Quant à BioNTech, cette société signe un accord avec Pfizer pour développer des vaccins à ARNm contre la grippe !

J'ouvre ici une parenthèse ; qu'a-t-il manqué à Valneva, premier laboratoire français à lancer un vaccin contre le coronavirus (qui devrait être commercialisé à partir du mois d'octobre prochain), surtout au moment où nos gouvernants proclament la volonté politique de relocalisation et de réindustrialisation de notre territoire national ? Que le pays d'origine de cette "start-up", c'est-à-dire la France, à l'image des deux entités citées ci-dessus dans leurs pays, aide au financement de l'unité de production. Hélas, mais est-ce si surprenant ? Le Royaume-Uni a été le premier pays à miser sur cette Biotech française. Est-ce à dire que les pays étrangers croient plus en l'avenir de nos laboratoires français que notre propre État ? Je referme cette parenthèse

Je reviens à la remarquable épopée de l'ARN messenger. "Cette technologie nous a d'abord séduits pour la grippe en raison de sa grande rapidité et de sa flexibilité" comme le confie Philip Dormitzer, directeur des programmes de R&D chez Pfizer. Aussi lorsque la pandémie s'est propagée dans le monde entier BioNTech était prêt à changer immédiatement de cap pour réorienter leurs recherches de la grippe vers le SARS-Cov-2. Pour cela, il a juste fallu remplacer la protéine de la grippe par la protéine S du coronavirus, "et il s'est avéré que ce n'était pas un grand pas à franchir" raconte Ph. Dormitzer. Les scientifiques ont résolu les mystères du SARS-Cov-2 à une vitesse incroyable.

Le 11 janvier 2020, des chercheurs chinois publiaient la séquence génétique du virus. 48 heures après, Moderna finalisait la recette du vaccin à ARN messenger. Fin février des lots du vaccin étaient expédiés à Bethesda pour des essais cliniques. Après quarante années d'errance des recherches, l'ARN messenger avait atteint le Graal. Et cette formidable aventure va se poursuivre... Et si la NIH, la Darpa, Pfizer et de nombreux investisseurs se sont intéressés à l'ARNm, c'est d'abord et essentiellement à cause des qualités exceptionnelles de cette technologie qui ouvrent la porte à d'autres découvertes importantes post-pandémie. Le vaccin contre le paludisme (qui fait plus de 400.000 victimes chaque année), à l'étude pour le moment, utilise une nouvelle technologie, dérivée de la première, celui de l'ARN autoamplifiant (ou saARN), qui, à la différence de l'ARNm, est conçu pour se répliquer à l'intérieur des cellules.

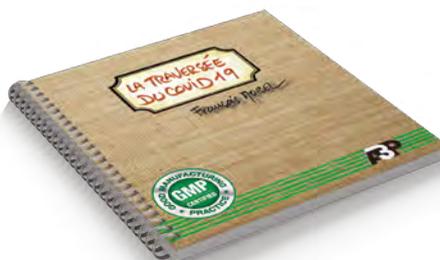
Avec cette fonction de "copier-coller", chaque individu n'a besoin que d'une dose infime de vaccin pour obtenir une réponse immunitaire importante et suffisante.

Ainsi il sera plus facile de produire des vaccins à grande échelle et à des coûts nettement moindres. Il en va de même pour les cancers. BioNTech travaille sur l'idée qui consiste à prélever des cellules tumorales chez une personne en vue d'effectuer une analyse génétique. A la suite de quoi un vaccin à ARN est conçu faisant produire aux cellules, du dit patient, des protéines qui impacteront le système immunitaire qui apprendra ainsi à identifier et à détruire les cellules tumorales correspondantes. Il en va de même pour d'autres pathologies, recherches contre le VIH par exemple.

Prenons conscience que, si des équipes de chercheurs internationaux, accompagnées par des investisseurs privés ou par des structures d'Etats, n'avaient pas percé les secrets de ces technologies, malgré des décennies d'échecs, nous n'aurions pas su combattre ce virus et ouvert les portes sur le traitement d'autres pathologies. Voilà un thème de réflexions et de débats pour les prochains congrès d'A3P !

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'enchaînent 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
FDA	Development and Submission of Near Infrared Analytical Procedures – Guidance for Industry <i>Ce guide fournit des recommandations pour faciliter le développement, la validation et l'utilisation de procédures analytiques basées sur le proche infrarouge (NIR)</i>	Final	6/08/2021
EDQM	Les points forts de l'année 2020 – Rapport annuel de l'edqm <i>Le rapport annuel 2020 de la Direction européenne de la qualité du médicament & soins de santé (EDQM) est désormais disponible. Il fournit une vue d'ensemble détaillée de ses activités, de ses réalisations et des événements de l'année</i>	Rapport	6/06/2021
EDQM	Supplément 10.6 de la Pharmacopée Européenne <i>Publication du supplément 10.6 de la Pharmacopée Européenne (Ph. Eur.) applicable à compter du 1er janvier 2022. Nouveaux chapitres généraux : 2.1.7. Balances d'analyse / 2.5.42. N-Nitrosamines dans les substances actives/ 2.8.26. Alcaloïdes pyrrolizidiniques contaminants/ 2.9.53. Contamination particulière : particules non visibles dans les préparations liquides non injectables</i>	Final	1/07/2021
EMA	Questions and answers for marketing authorisation holders/applicants on the CHMP Opinion for the Article 5(3) of Regulation (EC) No 726/2004 referral on nitrosamine impurities in human medicinal products <i>Révision du Q&A de l'EMA sur l'évaluation des risques liés aux nitrosamines</i>	Q&A	2/07/2021

Inspection – Inspection

Origine	Titre	Type	Date
EDQM	Projet pilote "RTEMIS" (Real-Time Remote Inspections) : Inspections GMP à distance et en temps réel des fabricants de substances actives <i>Ce projet pilote combine l'examen de sources documentaires et une connexion vidéo en direct entre les inspecteurs et les sites de fabrication de substances actives, dans le but de contrôler la conformité des sites de fabrication aux BPF et aux CEP</i>	Info	2/07/2021
PIC/S	PI 054-1 : How to Evaluate and Demonstrate the Effectiveness of a Pharmaceutical Quality System in relation to Risk-based Change Management <i>Ce document fournit une ligne directrice aux inspecteurs lorsqu'ils cherchent à évaluer l'efficacité du système de qualité pharmaceutique (PQS) d'une entreprise, en lien avec gestion du changement fondée sur le risque. Il couvre toutes les étapes du processus de gestion du changement : proposition du changement, évaluation, planification et mise en oeuvre, revue et vérification de son efficacité. Il indique à chaque étape les aspects qui rendent le PQS efficace dans ce domaine</i>	Final	15/07/2021

Développement - Development

Origine	Titre	Type	Date
EMA	Guideline on core SmPC, Labelling and Package Leaflet for advanced therapy medicinal products (ATMPs) containing genetically modified cells <i>Cette ligne directrice décrit les informations à inclure dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP), l'étiquetage et la notice des médicaments de thérapie innovante (MTI) contenant des cellules génétiquement modifiées</i>	Draft	31/07/2021
EMA	Reflection paper on statistical methodology for the comparative assessment of quality attributes in drug development <i>Ce document traite des aspects statistiques pour l'évaluation comparative des attributs de qualité dans les contextes de changement pré et post-fabrication, le développement de biosimilaires ainsi que le développement de génériques</i>	Reflection Paper	26/07/2021
FDA	Bioequivalence Studies With Pharmacokinetic Endpoints for Drugs Submitted Under an Abbreviated New Drug Application – Draft Guidance for Industry <i>Ce guide fournit des recommandations aux demandeurs qui prévoient d'inclure des informations sur la bioéquivalence (BE) dans les demandes abrégées de nouveaux médicaments (ANDA) et les suppléments ANDA. Le guide décrit comment répondre aux exigences BE énoncées dans les réglementations de la FDA</i>	Draft	20/08/2021
WHO	Good Practices for Research and Development Facilities of Pharmaceutical Products Draft Rev 1 <i>Mise à jour des propositions de bonnes pratiques qui devraient s'appliquer aux installations de recherche et développement</i>	Draft	30/07/2021

Système Qualité - Quality

Origine	Titre	Type	Date
PIC/S	Guidance on Good Practices for Data Management and Integrity in Regulated GMP/GDP Environments (PI 041-1) <i>Le Guide du PIC/S sur les bonnes pratiques pour la gestion et l'intégrité des données dans les environnements réglementés GMP/GDP (PI 041-1) entre en vigueur au 1er juillet 2021</i>	Final	1/07/2021

Conditionnement/Distribution - Packaging/Distribution

Origine	Titre	Type	Date
EMA	ICMRA Recommendations on common technical denominators for traceability systems for medicines to allow for interoperability <i>'EMA a approuvé les recommandations élaborées par l'International Coalition of Medicines Regulatory Authorities (ICMRA) pour faciliter l'utilisation des systèmes de suivi et de traçabilité au niveau mondial. Le document identifie des dénominateurs techniques communs qui permettent à différents systèmes d'échanger et d'utiliser les informations disponibles sur les médicaments et leurs chaînes d'approvisionnement afin de protéger la santé publique</i>	Final	6/08/2021

Fabrication – Manufacturing

Origine	Titre	Type	Date
EMA	Reflection paper on Good Manufacturing Practice and Marketing Authorisation Holders <i>Ce document de réflexion se concentre sur les responsabilités liées aux BPF qui s'appliquent aux sociétés titulaires d'une autorisation de mise sur le marché (MAH). Bien qu'il soit reconnu que de nombreuses entreprises titulaires d'AMM ne sont pas directement engagées dans la fabrication de médicaments elle-même, les BPF font référence, à plusieurs endroits, aux titulaires d'AMM et leurs responsabilités en matière de BPF</i>	Reflection Paper	23/07/2021
ICH	ICH Q13 Guideline on Continuous Manufacturing of Drug Substances and Drug Products <i>Cette directive décrit les considérations scientifiques et réglementaires pour le développement, la mise en oeuvre, l'exploitation et la gestion du cycle de vie de la fabrication continue (Continuous Manufacturing)</i>	Draft	27/07/2021
WHO	Good Manufacturing Practices for Investigational Products Draft Rev 1 <i>Mise à jour des propositions de bonnes pratiques de fabrication pour les produits expérimentaux</i>	Draft	30/07/2021
WHO	IAEA/WHO Guideline on Good Manufacturing Practices for Investigational Radiopharmaceutical Products Draft Rev 1 <i>Mise à jour des propositions de bonnes pratiques de fabrication pour les produits expérimentaux radiopharmaceutiques</i>	Draft	30/07/2021
WHO	Good Manufacturing Practices for Medicinal Gases Draft Rev 1 <i>Mise à jour des propositions de bonnes pratiques de fabrication pour les gaz médicinaux</i>	Draft	30/07/2021

Dispositifs Médicaux - Produits Combinés

Origine	Titre	Type	Date
EMA	Guideline on quality documentation for medicinal products when used with a medical device <i>Cette ligne directrice décrit les informations qui doivent être présentées dans la partie Qualité d'un dossier d'autorisation de mise sur le marché d'un médicament lorsqu'il est utilisé avec un dispositif médical.</i>	Final	23/07/2021
FDA	Unique Device Identification System: Form and Content of the Unique Device Identifier (UDI): Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff <i>Lignes directrices décrivant les exigences et recommandations de la FDA en ce qui concerne la forme et le contenu de l'identifiant unique des dispositifs médicaux (UDI)</i>	Final	7/07/2021



Vos prochains RDV & thèmes abordés en 2022

Après concertation avec nos partenaires locaux et l'application des règles gouvernementales, un ensemble de mesures strictes de santé et de sécurité seront mises en place pour que vous puissiez participer, échanger et partager en toute confiance.



ROUGING

1 FEVRIER

Lyon

VALIDATION DU NETTOYAGE

16 & 17 MARS

Lille

DISPOSITIFS MEDICAUX

DATE A CONFIRMER

Visioconférences

MICROBIOLOGIE : BIOBURDEN / MÉTHODES ALTERNATIVES

22 & 23 JUIN

Marseille

COSMETIQUE

JUIN

Lyon

PURIFICATION DSP

20 SEPTEMBRE

Lyon

ANNEX1

DATE A CONFIRMER

Visioconférences

CONGRES INTERNATIONAL A3P

OCTOBRE

Biarritz

INSPECTION VISUELLE / CCIT

29 NOVEMBRE

Strasbourg

Programmes & inscription
www.a3p.org

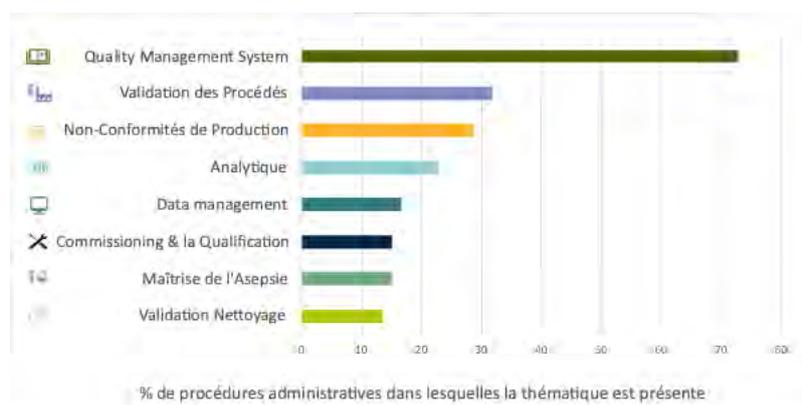


Rejoignez la communauté A3P

LinkedIn



Analyse des écarts d'inspection EU/US 2020.

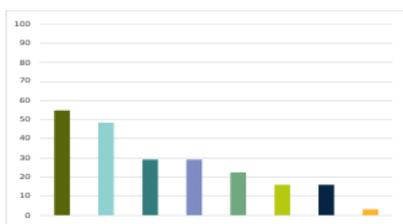


AKTEHOM a mené une analyse des écarts d'inspection émis en 2020 par les Etats-Unis (FDA), la France (ANSM) et les autres autorités européennes de santé. Après l'analyse de 66 notifications par les autorités*, le Quality Management System est le plus fréquemment cité, suivi par la Validation des Procédés, les non conformités de production et l'analytique. Une tendance que l'on retrouve dans les Inspection Observation 483 de la FDA.

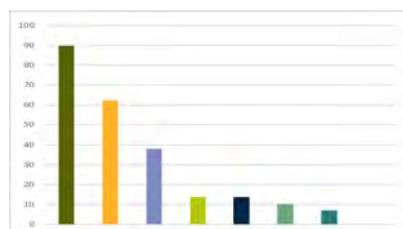
*31 Warning Letters (Office of Manufacturing Quality Letters, hors falsification), 29 Injonctions, 6 Non Compliance Reports (NCR)

Analyse par Autorité de santé

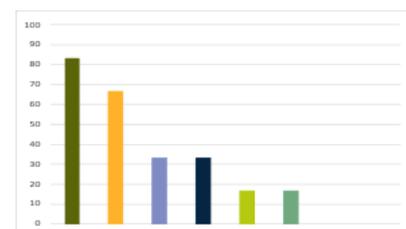
L'analyse par autorité de santé montre que les écarts liés au Quality Management System (QMS) prédominent. Cette thématique reste présente dans plus de 50% des notifications, quelle que soit l'autorité compétente. Parmi les thématiques QMS, les défaillances des processus de Déviations, CAPA et Change Control sont signalées dans près de 30% de ces notifications. La maîtrise des tiers représente également une part non négligeable des sujets QMS avec 20% de ces notifications. Par rapport à l'an passé, la part des Non-Conformités de Production a nettement diminué (au global), alors que les questionnements relatifs aux validations analytiques ont augmenté aux USA.



Sur les warning Letters émises en 2020 (hors falsification), la thématique la plus fréquente, après le QMS, est désormais l'Analytique, présente dans près de 50% d'entre elles. Cette tendance se confirme également dans les Inspection Observation 483 de la FDA. Plus de 50% de ces Warning letters concernent des sites de productions basés en Inde et en Chine.



Les Injonctions délivrées en 2020, sur le périmètre BPF, concernent des sites de fabrication situés en France. Le QMS reste la thématique la plus citée. Parmi ces injonctions, un tiers concerne les processus de Déviations, CAPA et Change Control. Les Non-Conformités de Production reviennent également dans plus de 50% des injonctions.



Les NCR concernent autant les sites de fabrication basés en Europe que de sites situés en Asie. Les Non-Conformités de Production, avec les problématiques de cross-contamination et le QMS sont cités dans plus de la moitié de ces notifications. Malgré le faible nombre de notification émises en 2020, ces données restent cohérentes avec l'année d'avant.

Malgré une baisse de près de 30% des notifications due à la crise sanitaire, les tendances observées les années précédentes restent similaires. Les processus du QMS, et en particulier sur les Déviations, CAPA et Change Control ainsi que la Maîtrise des tiers font toujours partie des questionnements récurrents. Par rapport à l'analyse effectuée sur les notifications de 2019, les Non-Conformités de Production qui étaient très présentes dues aux problématiques de cross-contamination, ont un peu reculé en 2020. Les thématiques de Validation des Procédés et analytique (en progression de 20% en 2020) restent des thématiques incontournables, et plus particulièrement pour la FDA.

AKTEHOM est le partenaire pour accompagner ses clients sur ces thématiques afin de garantir la sécurité du patient, la qualité du produit et l'intégrité des données. N'hésitez pas à nous contacter si vous souhaitez une analyse spécifique!

BFS meets COSMECEUTICALS

Ampoules for Skin Care and Anti-Aeiging

COSMECEUTICALS ARE HIGH-END PRODUCTS THAT ARE COMMONLY USED FOR SKIN CARE AND ANTI-AGEING.

Blow-Fill-Seal ampoules are an innovative packaging technology that is used in pharmaceutical products. The soft ampoules are made of 100% recyclable materials and are manufactured in pharmaceutical quality. Most products can be filled without preservatives, a health and marketing advantage.

Blow-Fill-Seal can differentiate your product as a Unique Selling Proposition (USP) in today's congested market.





A3P **congrès** international

Biarritz // France
23, 24 & 25 novembre 2021

Extrait des Conférences

Remote Audit

🎤 Présentation	Anne HAYS CARSO
	Pierre ANDRE LEO PHARMACEUTICAL PROD.
🎤 Experience from a Remote Inspection 🇬🇧	Siobhan McBRIDE GUERBET
🎤 Comment conduire et se préparer à des audits à distances ?	Assia BAGHLI BIOGARAN
	Marie-Noel MAUMUS GIANELLI MAUMUS PARTNERS

Single Use Systems

🎤 Présentation	Philippe WAGHEMACKER SANOFI
	Camille DESROUSSEAUX THERMO FISHER SCIENTIFIC
🎤 Sécuriser la chaîne d'approvisionnement des SUT : quels enseignements tirer de la crise pandémique ? en quoi les modes de fonctionnement pré-Covid ont montré leurs limites ? proposition de stratégies à mettre en place pour assurer la robustesse de fourniture	Marie-Agnès BOL LFB
	Katell MIGNOT SARTORIUS STEDIM FMT
🎤 Integrity on Single Use Systems Used in Sterile Applications – What are the Annex 1 Requirements and the Good Practices Based on a Case Study in Vaccines 🇬🇧	Charlotte MASY GSK VACCINES
	Vincent BECHTEL NEXTPHARMA
🎤 Bilan carbone comparé entre un processus inox et Single Use pour une poche de 500L	Cyril KEREBEL C CONSEIL
	Frédéric BARNAY-TOUTAIN SERVIER
🎤 BIO-S tremplin vers l'usine 4.0 pour Servier	Catherine SACHOT SERVIER
	Alain BRIERRE SANOFI
🎤 Retour d'expérience URS single use dans le cadre d'un projet de bâtiment "up stream"	Alain BRIERRE SANOFI

Annex 1 GMP EU

🎤 Présentation	Julian KAY GSK
	Nicolas BOURGEOIS GSK
🎤 Implémentation CCS : retour d'expérience du site de GSK Dresden	TBC GSK DRESDEN
	James DRINKWATER PHSS
🎤 Implémentation CCS : retour d'expérience du site d'OxfordBioMedica	TBC OXFORDBIOMEDICA
	Pierre DEVAUX THERAXEL
🎤 Comment la CCS a servi de ligne conductrice à la réalisation du plus grand investissement industriel pharmaceutique en France _ Le site d'Arras du LFB	Stéphane CHABANON LFB
	Abdelaali SARAKHA ANSM
🎤 Discussion panel Annex 1 GMP EU (Discussions, échange de point de vue et Q&A)	Membres du GIC A3P Annex ¹

Info & inscription www.a3p.org





Le Congrès International A3P fait son grand retour à Biarritz !

3 thèmes : Annexe 1 / Single Use / Remote audit

3 jours : 23, 24 et 25 novembre

3 formats : conférences, ateliers, exposition

Vite, participez au rendez-vous incontournable de la profession pour vous informer, échanger, réseauter et partager vos connaissances...

A3P Human Breakfast : mercredi 24 novembre à 7:30

Inclusion et solidarité : "Le XXI" & "Pharmadis"

Les spécificités de l'inclusion professionnelle des personnes porteuses d'un handicap, en restauration et en pharma. La genèse des projets de création de ses entreprises différentes, leurs challenges et anecdotes.

Ateliers

-  #1 Comment décliner les stratégies de contrôle de l'intégrité et des PUPSIT selon l'utilisation des Single Use Systems
-  #2 Présentation des outils du GIC Single Use / sélection connecteurs et poches SU / Guides Validation + réglementaire
-  #3 Transfert de technologie d'un procédé traditionnel inox vers un procédé Single Use
-  #4 Les audits et inspections à distance
-  #5 Contamination Control Strategy
-  #6 Gestion des résultats hors spécification et hors tendance (OOS/OOT) au laboratoire de contrôle
-  #7 Gestion de la conception d'un isolateur pour optimiser son processus de décontamination (nettoyage puis désinfection)
-  #8 Prevention of contamination during aseptic or sterile production: practical cases & practical demonstrations
-  #9 Pas de problème = pas d'amélioration. Le LEAN et ses avantages
-  #10 Evolutions réglementaires, Annexe 1, pharmacopées, dernières avancées technologiques.
-  #11 Interprétation des données de validation analytique
-  #12 La maîtrise du risque de contamination
-  #13 Is CSA the future of CSV?
-  #14 Pivoter pour être prêt aujourd'hui et demain
-  #15 Concevoir une ZAC pour la maîtrise optimisée des contaminations, la protection des opérateurs et de l'environnement
-  #16 Atelier étudiant : l'eau EPPI, l'environnement et ZAC, le contrôle et la qualité, le réglementaire ...

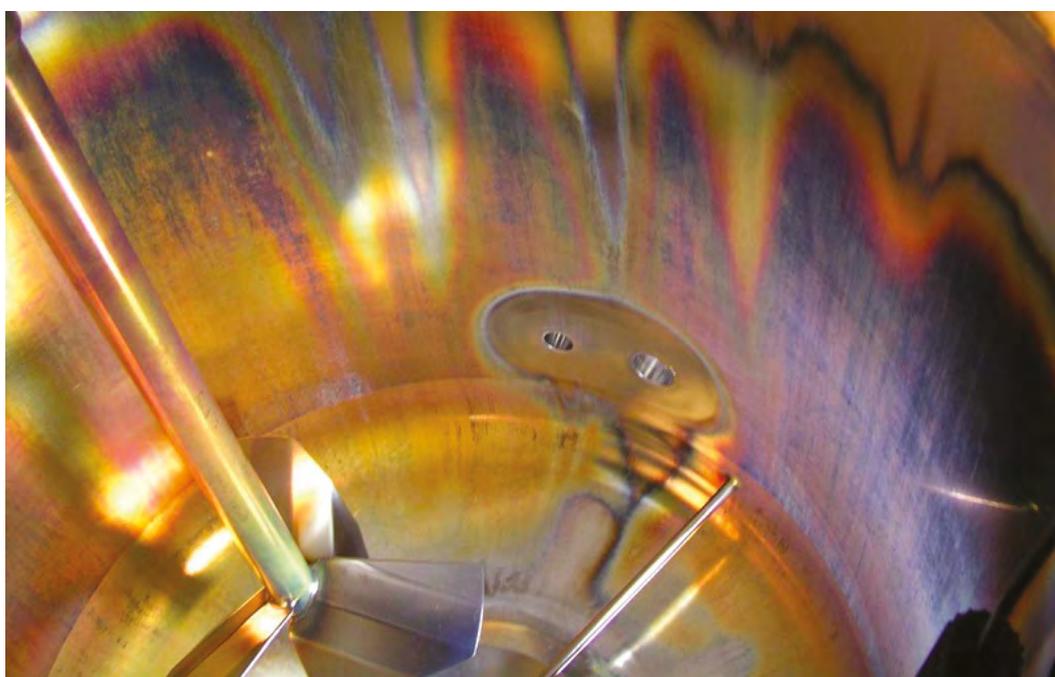
Exposition

AEROMETRIK / AKTEHOM / ALBHADES / ALFA LAVAL / AMSONIC - HAMO / ASEPTIC PROCESS / ASEPTIC TECHNOLOGIES / ASSOCIATES OF CAPE COD / ATEC PHARMATECHNIK / AZBIL TELSTAR FRANCE / BACCINEX / BATIMPRO / BECKMAN COULTER / BIOMÉRIEUX / BIOPHARMA TECHNOLOGIES FRANCE / BIOQUELL / BWT / CARBOGEN AMCIS / CARSO / CHARGEPOINT TECHNOLOGY / CHARLES RIVER / CHRISTEYNS LIFE SCIENCES / CMI / CONFARMA FRANCE / CONFORMAT / CONTEC INC / COPHACLEAN / DEVEA ENVIRONNEMENT / ELIS CLEANROOM / ELLAB / ENDRESS+HAUSER / ENTEGRIS / ERTEC CLEANROOM / GIVE & TECH / GOMETROLOGIE / HAMILTON BONADUZ / ICARE / IDEC SANTE / ILC DOVER / IMA FRANCE / INITIAL CLEANROOMS / INTERSCIENCE / INTERTEK FRANCE / IWT CLEANING EXCELLENCE / JCE BIOTECHNOLOGY / KAYE / KÖRBER PHARMA / LABORATOIRES ANIOS an ECOLAB Company / LABORATOIRE HUCKERT'S / LAPORTE EURO / LDI-BOURSIER SOGREG / LIVES INTERNATIONAL / LONZA / LSB - LA SALLE BLANCHE / LUCISBIO / MERCK / MESA FRANCE / METTLER TOLEDO THORNTON / MIRRHA / NOVATEK INTERNATIONAL / OPTIMA PHARMA / OXY PHARM / PALL BIOTECH / PAMAS / PARKER HANNIFIN FRANCE / PFEIFFER VACCUUM / PHARMAPLAN / PHARMASEP / PHARMTEC / PMT FRANCE / PQE GROUP / RAPID MICRO BIOSYSTEMS / REALCO / REPHINE / ROMMELAGAG / RT2I / SALAMANDERU / SARTORIUS / SCHOTT / SCHREINER MEDI PHARM / SCHÜLKE FRANCE / SGS FRANCE / SIDJI / SKAN GROUP / SOFAST / SOLIDFOG TECHNOLOGIES / STÄUBLI / STEELCO / STERIGENE / STERIS LIFE SCIENCES / SWAN / SYMBIOSE ENVIRONNEMENT / SYNTEGON TECHNOLOGY / SYSTEM C BIOPROCESS / TECHNIP ENERGIES / TECHNOCHIM TEG/PROSYS / TERANGA GROUPE / THERAXEL / VENAIR / VEOLIA WATER TECHNOLOGIES / VWR PART OF AVANTOR / WARANET SOLUTIONS / WILCO/BAUSCH + STRÖBEL

Un point sur le Rouging.

Les membres du GIC A3P Rouging/Dérouging
jotafforin@hotmail.fr

Le rouging dans les équipements de l'industrie pharmaceutique est de plus en plus présent. Tous les sites équipés d'installation d'eaux pharmaceutiques, de vapeur propre mais également d'équipements de process qui sont en acier inoxydable sont, à plus ou moins long terme, confrontés à ce phénomène. Même si celui-ci est connu depuis de nombreuses années, il semble de plus en plus au cœur des préoccupations de l'industrie pharmaceutique.



Cela a entraîné une meilleure connaissance de ce phénomène, une amélioration de sa prise en charge de manière préventive ainsi qu'une évolution de la maîtrise des traitements curatifs. L'objectif de cet article est de faire un point sur ce phénomène appelé rouging.

1. Textes actuels et point sur les inspections

Même si certains textes officiels (GMP Européen, FDA, USP, ...) abordent indirectement ce sujet à travers l'eau ou le nettoyage, il n'y a aucun document qui le traite directement. Néanmoins des textes de références existent et plus particulièrement l'ISPE Volume 4 (Water and Steam system) ainsi que l'ASME BPE 2019. Lors des inspections, en particulier Américaines et Européennes, ce sujet est de plus en plus abordé. Les questions le plus souvent posées sont :

- Le processus de suivi du rouging ;
- Le choix des points de contrôle ;
- L'investigation menée lors de présence de rouging ;
- Les actions curatives mise en place lors de présence de rouging.

2. Le rouging

a. Les éléments nécessaires à la formation du rouging

Pour que du rouging puisse se former, il est nécessaire de réunir plusieurs conditions qui sont le plus souvent liées à l'équipement en acier inoxydable, une température supérieure à 60 °C et la présence d'eau sous forme liquide ou gazeuse.

La conjonction de ces 3 éléments est courante dans l'industrie pharmaceutique et plus particulièrement dans les boucles d'eau, les réseaux de vapeur propre ainsi que les équipements

Type de rouge	Type I	Type II	Type III
Coloration	Orange, jaune (or)	Orange, rouge, bleu, mauve foncé	Bleu, noir
Migrant/ Non migrant	Pulvérulent, Migrant	Non migrant	Non migrant



Les 3 types de rouging

permettant de produire ces fluides. Les équipements recevant ces fluides peuvent aussi être impactés (cuve, autoclave, ...)

b. Les classes de rouging

Les 1^{ères} études du rouging ont été réalisées il y a un peu plus de 30 ans. En particulier John Tverberg a publié une étude en 1999¹ dans laquelle il a décrit 3 classes de rouging. Cette étude a permis d'avoir une 1^{ère} base de compréhension de ce phénomène. Ces 3 classes de rouging ont des caractéristiques distinctes.

- **Rouging de classe 1** : de couleur rouge-orangé, c'est un dépôt d'oxyde de fer provenant de l'environnement (particules générées en amont qui sont oxydées au contact de l'eau). Il est en général pulvérulent et donc considéré comme "migrant".



- **Rouging de classe 2** : de couleur rouge-mauve, c'est une évolution de l'état de surface initial (formation d'hématite – Fe_2O_3) par une dégradation de la couche passive de l'acier inoxydable. Il fait partie intégrante du matériau et est considéré comme "non migrant".



- **Rouging de classe 3** : de couleur bleu-noir, il est principalement rencontré sur des équipements en contact avec de l'eau à plus haute température ou vapeur (formation de magnétite – Fe_3O_4). Comme le rouging de classe 2, il fait partie du matériau et il est "non migrant".



3. Les risques de la présence de rouging

A ce jour, il existe 3 risques potentiels qui ont été identifiés.

- **Aspect visuel en lien avec le statut propre de l'équipement.**

Ce type de risque est normalement géré lors de l'utilisation des équipements par les équipes de Production.

- **Contamination particulaire.**

C'est un risque significatif car des particules (entre 0.01 μm et 1 μm) peuvent être emportées par le fluide. Une étape de filtration peut diminuer ce risque.

- **Contamination ionique – impuretés élémentaires.**

Les solubilités des composés du rouging sont faibles (Fer et Chrome par exemple) voire inexistantes.

Au vu de ces éléments, en cas de présence de rouging, il est nécessaire de faire une évaluation du risque selon l'ICH Q9 et l'ICHQ3D afin de prendre en compte l'évènement redouté (particules, impureté, ...) et l'impact potentiel sur le produit final.



Avant



Après

4. La gestion préventive du rouging

a. Rôle et Responsabilité

Une organisation interservices où chaque rôle est clairement attribué, défini et habilité est nécessaire à la maîtrise de l'état des équipements vis-à-vis du rouging.

En général, le rouging est géré par les services techniques. Les procédures sont approuvées par l'Assurance Qualité. Une SOP de redémarrage après dérouging doit être mise en œuvre avant toute opération de production. Les équipes de production ont aussi un rôle clef par la surveillance régulière de leurs équipements (cuves en particulier)

b. Suivi préventif et caractérisation du rouging

Ce suivi est basé sur une SOP qui définit les équipements concernés, les points de contrôle ainsi que les fréquences et types de vérification. Tous ces choix devront être argumentés.

Les principaux moyens de contrôle et d'identification utilisés en routine sont :

- **L'inspection visuelle.**

Le statut "propre" doit toujours être confirmé avant utilisation. En général cette vérification est réalisée par les équipes de production. De plus, il est nécessaire de mettre en place un contrôle visuel suivant la SOP par des personnes formées à ce type de contrôle (éclairage, angle de vision, distance...). Cette inspection visuelle peut permettre de suivre l'évolution de la formation du rouging.

- **Test du "chiffon blanc".**

Ce test permet de détecter si c'est un rouging migrant ou non. Il est important de standardiser ce test (type de lingette, solvant, positionnement...).

Les principaux outils analytiques utilisés pour l'investigation ainsi que l'évaluation d'impacts sont :

- **Comptage particulaire.**

Cette méthode est définie dans les monographies Européenne et Américaine. Cela permet d'établir le profil granulométrique et peut aider à gérer l'impact éventuel sur les utilités.

- **Analyse par ICP-MS.**

Permet d'évaluer la présence éventuelle d'impuretés élémentaires basées sur l'ICHQ3D.

- **Analyse des résidus par MEB-EDX (microscope à balayage électronique avec spectre EDX).**

L'objectif est d'analyser par spectrométrie les résidus éventuels afin de déterminer quels types d'éléments exogènes sont présents.

5. Prévenir ou limiter le rouging

Les principaux facteurs permettant de limiter son apparition sont les suivants :

- La qualité de la surface de l'équipement
 - Acier Inox 316 L (avec certificat matière) ;
 - Qualité de la surface (polissage) ;
 - Qualité des soudures (inertage, arasage) ;
 - Propreté de la surface (nettoyage, test du chiffon blanc).
- L'exploitation de l'équipement
 - Adaptation de l'introduction des Matières Premières "agressives" ;
 - Limitation du temps d'exposition aux agents corrosifs ;
 - Maintenance limitant la création de particules et dépôts ;
 - Eventuellement, traitement préventif régulier lors de cycles de NEP.

6. Le dérouging

Avant de réaliser une opération de dérouging il est nécessaire de bien préparer cette intervention à travers un plan de remédiation qui doit inclure à minima :

- La planification de l'intervention ;
- La préparation de l'intervention avec le prestataire de dérouging (visite, documents...) ;
- Le suivi de l'intervention de dérouging (traçabilité des données) ;
- Les étapes permettant la reprise d'activité (rapport, contrôle, nettoyage...).

Il existe plusieurs procédés de dérouging qui peuvent être regroupés en 3 catégories. Dans tous les cas, il est nécessaire de prévoir une opération de passivation après l'opération de dérouging :

- **Le procédé chimique.**

C'est le procédé le plus utilisé qui permet de traiter les 3 types de rouging. Il est particulièrement adapté pour les cuves et les tuyauteries. L'objectif de cette opération est d'enlever la couche d'oxydation avec des mélanges plus ou moins acides sans endommager la surface.

- **Le procédé électrochimique**

Ce procédé est moins courant. Il est adapté pour le traitement de pièces démontables. Il est plus difficile à mettre en œuvre et est privilégié pour le traitement du rouging de type 2 et 3. Le principe est d'immerger la pièce à traiter dans un bain électrolytique parcouru par un courant continu.

- **Le procédé mécanique.**

Ce procédé est très rare. Il est utilisé principalement quand l'état métallurgique est impacté. Il consiste à agir mécaniquement sur l'équipement par des opérations de ponçage, polissage, décapage, nettoyage par frottement avec des mélanges abrasifs. Il est nécessaire de procéder à un nettoyage approfondi après cette opération. →

Conclusion

Le rouging est un phénomène de plus en plus au cœur des préoccupations des sites de production, des sociétés spécialisées dans le traitement de dérouging ainsi que des inspecteurs. Actuellement il n'existe pas de solution pour éviter ce phénomène. Cependant, il est possible de suivre son évolution et ainsi de mieux le gérer plutôt que de le subir.

Son impact sur les médicaments est à évaluer et doit être étudié au cas par cas en s'appuyant sur une analyse de risques.

Des solutions de remédiation par des opérations de dérouging existent et permettent de retrouver les équipements dans leur état de surface initial.

Un **Guide du Rouging et Dérouging** en cours d'élaboration par le GIC Rouging au sein de l'Association A3P, sera diffusé en fin d'année 2021.

Suite au succès de la journée Rouging de 2019, l'Association A3P a prévu d'organiser une nouvelle journée sur ce thème au début de l'année 2022.

Elle aura pour but de partager nos expériences et d'échanger sur ce phénomène de rouging.

Rendez-vous le 1^{er} février
pour notre événement A3P Rouging

Toutes les infos www.a3p.org



Référence

[1] : Tverberg, J. & Ledden, J. Rouging of stainless steel in WFI and high purity water systems. in Institute for International Research (1999).

PRODUITS DE DÉROUGING

pour les industries pharmaceutiques, cosmétiques



SURFACES INOX :

MAINTIEN DE L'ÉTAT VALIDÉ

TOUTE UNE GAMME DE SOLUTIONS !

TRAITEMENT DU ROUGING DE TYPE I, II, III



AVANT



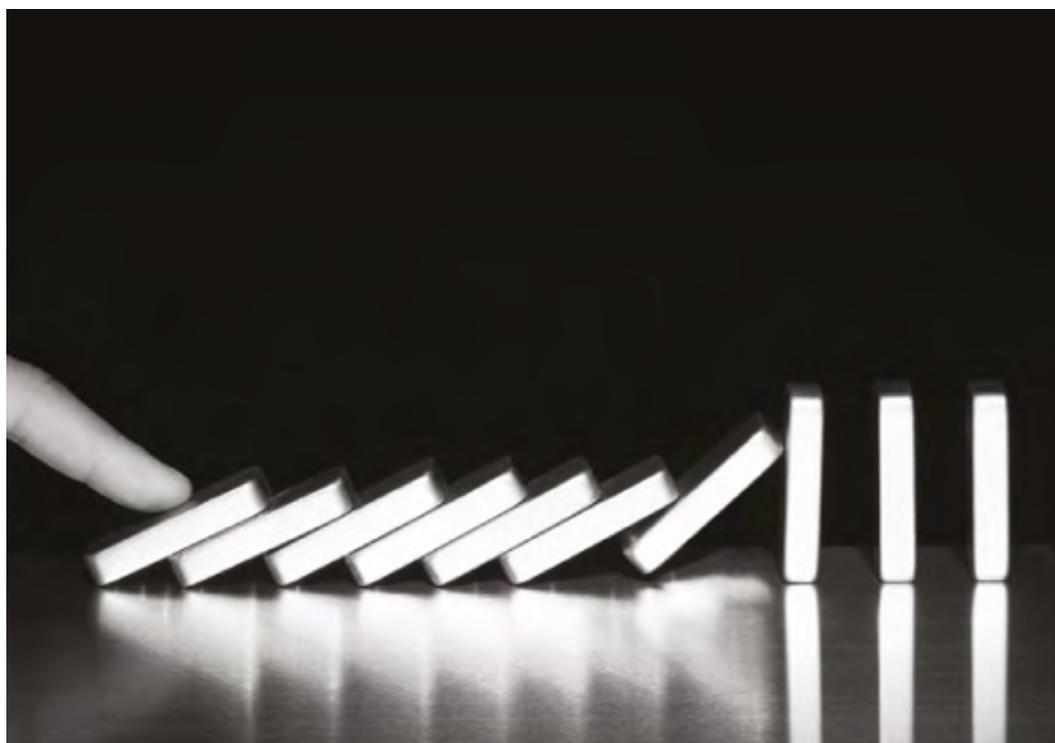
APRÈS

Gestion des tensions d'approvisionnement durant la crise sanitaire.

Retour d'expérience Aspen / Pall Corporation.

Par Arnaud BEAUDOUIN - Aspen Notre-Dame-de-Bondeville & Jean-Luc DUPIRE - Pall Corporation
 abeaudouin@fr.aspenpharma.com & jean-luc_dupire@pall.com

Interview d'Arnaud Beaudouin, Supply Chain & Procurement Director, Aspen Notre-Dame-de-Bondeville et de Jean-Luc Dupire, Sales Director, Pall Corporation, Division Biotech.



Pouvez-vous présenter la société Aspen ainsi que l'activité du site de Notre-Dame-de-Bondeville ?

ASPEN est un groupe Sud-africain dont le siège est basé à Durban, fournisseur de produits pharmaceutiques de marque et de générique. Les produits Aspen sont vendus dans plus de 150 pays à travers le monde répartis en 3 familles thérapeutiques : anti-thrombotiques, anesthésiques, cytotoxiques. ASPEN possède 16 sites de fabrication de produits pharmaceutiques sur 6 continents (Amérique du Nord et Sud ; Asie ; Afrique ; Europe ; Océanie) dont 1 site ASPEN en France (Notre-Dame-de-Bondeville). Le groupe ASPEN emploie plus de 9800 collaborateurs dans le monde.

Le site d'ASPEN Notre-Dame-de-Bondeville, situé près de Rouen en Normandie, est spécialisé dans la production de :

- seringues préremplies en produits finis (nous réalisons les opérations de purification de l'API, formulation/remplissage, mirage, packaging et distribution), environ 180 M d'unités sont produites et expédiées chaque année ;
- anesthésiques unidoses (en Blow Fill Seal) et polybags pour un volume total annuel d'environ 46 M d'unités.

Structuré comme une véritable business unit, il dispose des principaux certificats délivrés par les autorités de santé (France, Etats-Unis, Japon, Brésil, Russie...). Il est également certifié ISO 14001



Site ASPEN Notre-Dame-de-Bondeville (Normandie)

(Système de management environnemental), 45001 (Système de management de la santé et de la sécurité au travail) et 50001 (Système de management de la performance énergétique). 750 personnes y travaillent.

Est-ce qu'Aspen a beaucoup souffert de la tension en approvisionnement depuis le début de la crise sanitaire ?

Oui, comme je pense l'ensemble des industriels (pharma ou non), le site ASPEN a dû gérer quelques pénuries sur différentes catégories d'achats et cela dès le démarrage de la crise Covid-19.

La guerre des masques pour commencer s'est ensuite étendue à l'ensemble des Equipements de Protection Individuelle (EPI) comprenant aussi les tenues d'habillage pour la production (blouses, surchausses, gants...). Nous avons aussi géré des flux tendus pour quelques-uns de nos composants nomenclaturés (utilisés dans la réalisation de nos produits).

Nous avons été amenés à engager des stratégies de double sourcing pour des composants nécessitant peu d'efforts de validation et gérer des délais d'approvisionnements plus longs que ceux validés contractuellement. Enfin, nos politiques de stocks ont aussi été recalibrées.

Nos produits sont utilisés dans le traitement des patients atteints de la Covid-19 et placés en réanimation, ils sont aussi considérés comme des Médicaments d'Intérêt Thérapeutique Majeur (MITM). Dans ce cadre, nous nous devons absolument de sécuriser notre chaîne d'approvisionnement et nos principaux partenaires connaissent cet impératif.

Globalement et avec le recul, je me dis que nous avons eu un très bon répondant de la part de nos fournisseurs qui ont su se mobiliser afin de sécuriser notre chaîne d'approvisionnement. Dans le début de crise, nous avons aussi pu communiquer avec eux sur nos différents protocoles et organisations pour assurer le bon fonctionnement de nos entreprises respectives.

Nos fournisseurs ont fait preuve de flexibilité, d'agilité mais aussi de beaucoup de transparence, atout majeur en cas de tensions d'approvisionnements. Je veux ici les remercier.

Pourquoi avez-vous décidé de travailler avec Pall de façon rapprochée pour gérer cette "crise"?

Les composants livrés par Pall sont considérés comme critiques car nécessaires pour notre phase de répartition. Les dispositifs Pall sont enregistrés dans les dossiers réglementaires. Au début, nous avons observé des augmentations de temps d'approvisionnement qui ont été gérés, puis nous avons par la suite eu des reports de commandes, entraînant mécaniquement des prévisions de ruptures de stock et donc des arrêts de nos lignes de fabrication, avec potentiellement des conséquences sur nos volumes livrés dans les marchés et un impact potentiel direct pour nos patients. Il apparaissait évident de travailler de façon rapprochée avec les équipes Pall, le maillage était déjà bien établi même avant la crise Covid-19.

Pouvez-vous décrire concrètement les actions mises en place chez Aspen avec Pall pour résoudre cette problématique ?

Initialement, nous avions peu de visibilité sur nos besoins et le niveau de stock était faible. Un processus d'escalade interne a alors été activé partant de l'approvisionneur en passant par le support acheteur, senior manager achats en charge de cette famille d'article, jusqu'au directeur supply chain & procurement et directeur du site.

Des réunions régulières (hebdomadaires puis bi mensuels) ont été organisées entre les équipes Pall et les équipes ASPEN. Ces meetings conviaient de part et d'autre, la logistique/achats/administrations des ventes, la technique et les experts, la production et la qualité.

Les objectifs de ces réunions étaient de :

- monitorer le flux de chaque composant et projeter nos plans de productions/expéditions sur la base des plans de réapprovisionnements transmis par Pall et mettre le focus sur les références les plus tendues ;
- lancer un calcul de réapprovisionnement sur la base des stocks, plans de réapprovisionnements Pall, projection de consommation par la production (MRP) ;
- procéder si possible à des swaps (réallocations entre références tout en utilisant la même capacité industrielle, modification des quantités et délais, modification ponctuelle des MOQ/IOQ) ;
- identifier les alternatives possibles (dual sourcing et validation associée) sur certains articles constituant le matériel Pall (tubing, connecteur...);
- proposer puis valider des dérogations (comme des expéditions Pall sous quarantaine) pour travailler en temps masqué par exemple (autorisation d'expédition avant le rendu des contrôles endotoxines) ;

→

- mettre en place les actions logistiques du dernier kilomètre (coordonner l'ensemble des acteurs du flux) en activant des taxis si nécessaire et en mettant en place des procédures de réception accélérées sur site ;
- produire un compte rendu (sous la forme d'un tracker appro) destiné aux deux organisations et surtout à destination du top management Pall et ASPEN.

J'animais enfin une réunion au niveau top management (Pall et ASPEN) chaque fin de semaine pour faire le bilan, donner plus de perspectives sur nos prévisions de productions/ventes, partager nos difficultés et conséquences selon la situation à date, collecter les nouvelles informations Pall...). Parmi l'ensemble de ces gouvernances mises en place, nous devons assurer un alignement total entre les différentes organisations (One voice, one picture, same priority and focus).

M. Dupire, de manière générale, pouvez-vous nous présenter la stratégie de Pall pour répondre à la demande grandissante du marché ?

Nous avons observé une croissance régulière des besoins en systèmes à usage unique, la demande a explosé depuis la crise de la Covid-19 et la course à la fabrication des vaccins. Début 2021, Pall Corporation a annoncé des investissements importants (114 Millions de dollars) afin d'augmenter ses capacités de production pour répondre à la demande du marché. Ceci se traduit par des recrutements massifs au sein des usines de fabrication existantes (production en continue sur 24h et tous les jours), des extensions d'usines (en Chine et aux Pays-Bas) ainsi que l'ouverture d'une nouvelle usine aux Etats-Unis, complètement dédiée à la fabrication des systèmes à usage unique Allegro™.

Avec 5 sites de production sous le même système qualité, Pall rapproche ses sites de production de ses clients pour offrir plus de flexibilité locale et une meilleure sécurisation des approvisionnements.

M. Beaudouin, si vous deviez résumer, quelles ont été les 3 clés de la réussite de votre plan d'actions avec Pall ?

Pour ma part, je distingue 3 facteurs clés de succès dans le management de cette crise :

1. Des gouvernances régulières à différentes niveaux des organisations qui ont fédéré les équipes et qui ont permis d'échanger des informations avec une bonne fréquence et assurer un bon alignement entre les acteurs.
2. Une agilité et une bonne vitesse d'exécution dans la validation de dual sourcing de certains composants entre l'idée et sa mise en œuvre concrète.
3. Transparence à la fois sur nos besoins court/moyen/long terme (quantités et délais) et sur les plans de réapprovisionnements communiqués par Pall.

Quelles sont les leçons tirées de ce partenariat selon vous ?

La clé réside surtout dans l'anticipation et dans le respect de certaines bonnes pratiques de gestion à garder à l'esprit, particulièrement en ces temps de fortes tensions.

1. Anticiper au maximum

Il est nécessaire de donner de la visibilité, aussi, nous envoyons désormais des plans prévisionnels sur un horizon 24 mois, ce que nous demandons également à nos clients qui comprennent parfaitement le besoin. Nous sommes très attentifs à la volatilité de la demande.

2. Maintenir le contact avec nos fournisseurs

Assurer une communication régulière avec nos fournisseurs pour disposer des bonnes informations quasi en temps réel, anticiper tout risque de rupture dans notre activité du fait de leurs contraintes de livraison. Des cellules dédiées chez certains de nos fournisseurs sont en place pour gérer les demandes au fil de l'eau et au cas par cas.

3. Eviter les surstocks

Inutile de surestimer ses besoins, il faut le juste besoin (la bonne quantité et le bon délai) pour éviter de générer des effets pervers dans la supply chain, "jouer collectif".

4. Etudier de nouveaux moyens pour s'approvisionner

Nous savons que des augmentations de capacités de production sont en cours ou prévues pour la fin d'année, la situation semble devoir se prolonger dans les prochains mois. Il est donc indispensable d'envisager toutes les pistes adaptées à nos productions. **Par exemple, l'achat des composants plutôt que de systèmes intégrés peut réduire de façon substantielle les délais de livraison.**

Outre une résolution des problèmes d'approvisionnement, est-ce que ce travail a fait évoluer votre relation client-fournisseur ?

Je trouve que nous avons désormais une meilleure compréhension de nos enjeux et nos contraintes respectives. La relation client / fournisseur s'est vue renforcée grâce à une communication multi-niveaux efficace et bien dosée.

Au-delà de cette gestion de crise (qui reste malgré tout encore d'actualité), nous avons décidé d'instaurer un Business Review Meeting annuel afin de partager des éléments de business, regarder les performances qualité et supply, échanger sur nos stratégies, discuter de certaines innovations technologiques applicables à nos procédés et nous projeter ensemble sur un horizon à 3 ans minimum.

En tant que Directeur de la Supply Chain et Achats, avez-vous un message à faire passer aux fournisseurs ?

Pour ceux qui travaillent directement ou indirectement avec ASPEN et ASPEN Notre-Dame-de-Bondeville, j'aimerais tout d'abord les remercier. Je sais que les derniers mois n'ont pas été de tout repos mais je dois dire que nous avons collectivement réussi à relever de nombreux challenges et ainsi évité des arrêts de lignes et des ruptures marchés liés à des pénuries d'approvisionnements en matériels et composants. Cette période de crise nous a appris à nous surpasser, à être créatifs, résilients et disruptifs.

En tant que laboratoire pharmaceutique produisant des Médicaments d'Intérêt Thérapeutique Majeur (MITM), en cas de défaillance de livraisons

de la part de nos fournisseurs, nous devons absolument être informés pour prendre des dispositions en matière d'organisation mais aussi afin de prévenir nos autorités de santé le cas échéant. La transparence, la visibilité des plans, des communications soutenues et la stabilité des informations sont des éléments majeurs.

En tant que Directeur de la Supply Chain et Achats, est-ce que vous anticipez une évolution de votre métier suite à cette crise sanitaire ?

La balance entre niveaux de stocks dynamiques et ajustés (en général les plus bas possibles) et taux de service clients les plus élevés restera toujours LE dilemme dans mon métier.

L'approche risque va se développer (security of supply) et prendra une place très importante dans nos orientations, nos choix. Nous serons également très vigilants aux montages des supply chains de nos fournisseurs et favoriserons très probablement le **dual sourcing** pour nos références les plus stratégiques.

Quels sont les futurs projets de développement d'Aspen ?

Sur le site d'ASPEN Notre-Dame-de-Bondeville, nous disposerons sous 12 mois d'une plateforme industrielle très performante dans la production de seringues stériles injectables. Une nouvelle ligne de remplissage et de mirage haute cadence sont en cours de démarrage et vont venir compléter notre dispositif existant portant ainsi notre capacité totale à 380 millions d'unités par an. Notre stratégie est de mettre à disposition nos capacités de production et donc de développer notre activité de Contract Manufacturing Organisation.

Enfin, nous venons d'écrire notre nouvelle vision site. Elle repose sur 4 grands axes : l'Excellence, des Partenariats, la Responsabilité et la Fierté d'appartenance.

Cette nouvelle feuille de route va animer le site pour les 3 prochaines années, faisant d'ASPEN Notre-Dame-de-Bondeville, un partenaire fiable et engagé pour des produits stériles d'excellence, plaçant nos valeurs humaines et notre ambition d'excellence au service de la vie.

Acronymes

IOQ : Incremental Order Quantity

MOQ : Minimum Order Quantity

MRP : Material Requirements Planning

skan

Together one step ahead

We at SKAN support you not only during the development process of your product but also provide you with a comprehensive life cycle support. Together with our experts and our unmatched isolator technology you will be able to optimize your processes. You will experience a carefree cooperation thanks to our longstanding experience with documentation and profound knowledge of the current FDA, EMA requirements.



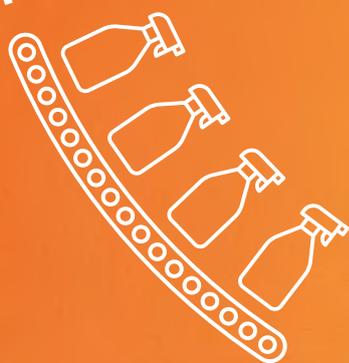
Further information at www.skand.com

Ensemble nous sommes plus forts !

En ces temps difficiles, Luke, Lee et Jessica nous aident à poursuivre nos activités de fabrication et d'approvisionnement dans toute l'Europe, l'Amérique et l'Asie. Ils font partie de notre équipe mondiale de collaborateurs qui ont tous pour mission de livrer les produits au moment où vous en avez le plus besoin.



Les petits détails font toute la différence.



Contec est l'un des principaux fabricants de produits de contrôle de la contamination pour le nettoyage des environnements industriels critiques dans le monde entier. Nos lingettes, balais et désinfectants innovants sont utilisés aux quatre coins du globe pour garantir la propreté critique des entreprises pharmaceutiques, biotechnologiques, électroniques, de dispositifs médicaux et de semi-conducteurs.

Pour plus d'informations ou pour échanger avec notre équipe, veuillez nous contacter par e-mail à l'adresse infoeu@contecinc.com ou consulter notre site web.



CONTEC

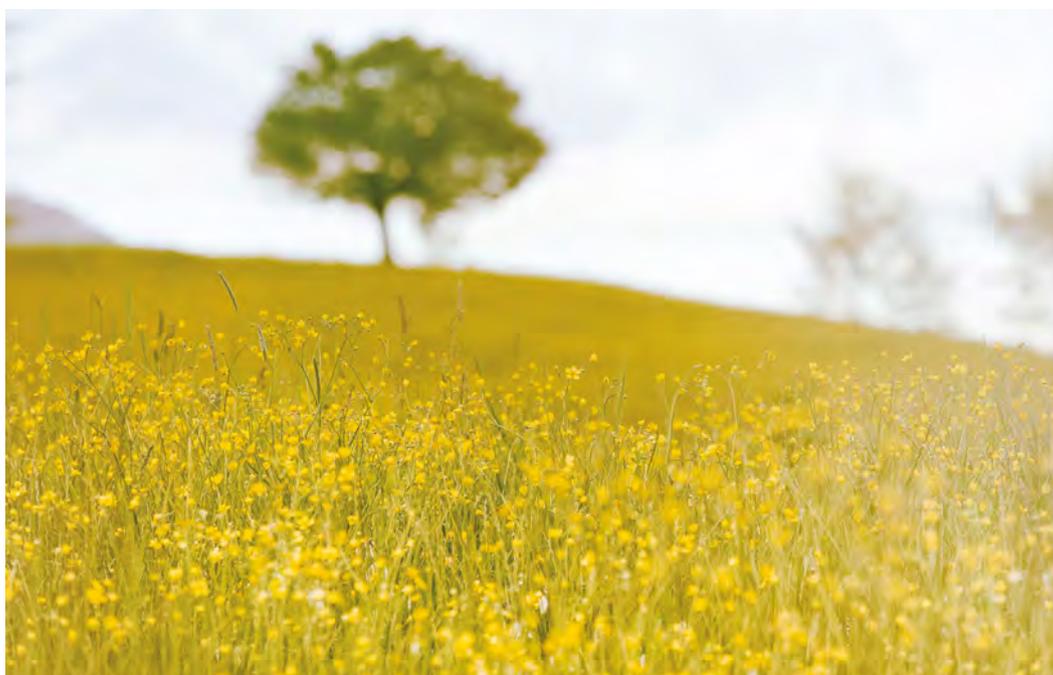
WHATEVER IT TAKES™

contecinc.com/eu

Impact des technologies à usage unique sur l'environnement : mythes et réalités.

Par Katell Mignot - Sartorius Stedim Biotech
katell.mignot@sartorius.com

L'intégration croissante des technologies à usage unique dans les procédés biopharmaceutiques sur les 20 dernières années montre à quel point elles ont contribué à accélérer, sécuriser et flexibiliser le développement et la fabrication de nouveaux médicaments.



Elles continueront d'accompagner le déploiement de l'industrie 4.0 (accélération des cycles de développement, réduction des surfaces de production, augmentation des transferts de technologie, flexibilisation des outils de production, digitalisation, etc.) ainsi que la montée en puissance des thérapies innovantes et personnalisées. Elles constituent aujourd'hui une boîte à outils incontournable pour permettre l'atteinte des objectifs de développement durable que se sont fixés les Nations-Unies en termes d'accès aux soins sur notre planète¹.

Dans le même temps, cette croissance doit être compatible avec les 16 autres objectifs de développement durable que se sont fixés les Nations-Unies², dont l'interconnexion crée de la complexité quant aux priorités. En particulier, l'impact environnemental du plastique à usage unique est devenu un sujet brûlant de débat sociétal et politique. Malgré les nombreux avantages et innovations technologiques que le plastique a permis, il est aujourd'hui attaqué, poussant les industriels à développer une approche circulaire adaptée à l'industrie du plastique³.

S'il faut bien sûr viser à réduire l'impact environnemental potentiel des technologies à usage unique, il paraît également important de le démystifier en confrontant les ressentis à la réalité des faits. L'aspect émotionnel de ce sujet (en particulier auprès du grand public peu informé des procédures drastiques appliquées aux déchets de l'industrie biopharmaceutique européenne, celles-ci rendant très improbable le risque de voir ces déchets se retrouver un jour dans la nature) doit être éclairé par une compréhension plus fine de la situation. Il est donc nécessaire d'interroger nos pratiques, dans une démarche scientifique et pragmatique : quel est l'apport des systèmes à usage unique utilisés en

→

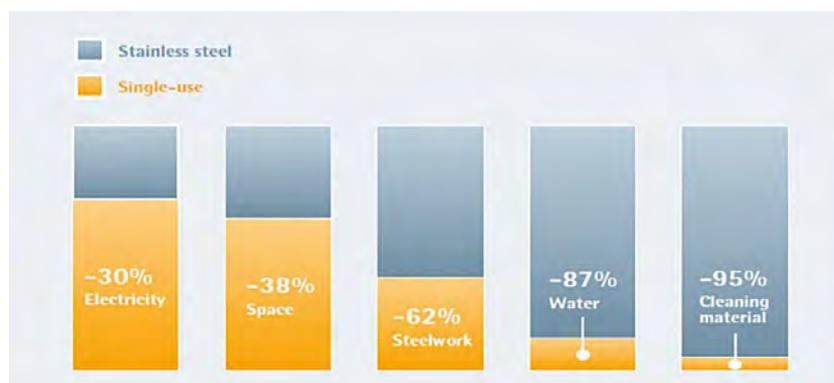


Figure 1: Impact of switch to 100% SUT process on 5 key factors

production biopharmaceutique au sein de cette tendance lourde ? Comment les différentes parties prenantes (fournisseurs, utilisateurs et acteurs de la gestion des déchets) collaborent-elles pour développer des solutions permettant d'assurer pérennité et durabilité de ces technologies ?

Le but de cet article est d'apporter un éclairage basé sur des études déjà réalisées et des données disponibles, sur l'impact environnemental réel des technologies à usage uniques utilisées dans l'industrie biopharmaceutique.

1. Les polymères utilisés dans la fabrication des SUT sont sélectionnés pour ne pas avoir d'impact négatif

Par nature, les matériaux utilisés pour la fabrication des SUT ont été soigneusement sélectionnés pour minimiser leur impact sur l'environnement et la santé humaine. En effet, tous les SUT sont soumis à des études d'extractibles rigoureuses afin de démontrer leur absence de toxicité. Par ailleurs, ils doivent être conformes à toutes les réglementations en vigueur concernant les substances chimiques considérées à risque (REACH, BSE/TSE, Bisphenol A, phtalates, mélamine, dioxine, etc.).

À l'inverse des emballages et produits plastiques de grande consommation, leur fin de vie est en outre soumise à des procédures de décontamination, récolte et traitement rigoureuses, une grande majorité étant incinérée (l'enfouissement n'étant pas pratiqué en Europe pour ces déchets) avec ou sans récupération d'énergie. Le risque de les retrouver dans l'environnement est donc quasiment nul sur le continent européen. La situation est un peu différente sur les continents américain et asiatique, puisque l'enfouissement y est encore une pratique courante, même si elle tend à décliner en particulier sur le continent américain (de nombreuses entreprises du secteur ayant fixé des objectifs ambitieux d'élimination totale de l'enfouissement à l'horizon 2022 ou 2025).

2. Les SUT diminuent sérieusement l'impact environnemental des procédés biopharmaceutiques

En plus d'apporter sécurité et flexibilité aux procédés biopharmaceutiques, et même si cela paraît contre-intuitif, les SUT sont plus respectueux de l'environnement que les solutions traditionnelles. Des études d'évaluation du cycle de vie (LCA^{4,5}) ont démontré que le passage de systèmes inox (donc réutilisables après nettoyage et stérilisation) vers des systèmes à usage unique permettait de réduire de façon notable l'empreinte carbone ainsi que la consommation d'énergie et d'eau d'un site industriel.

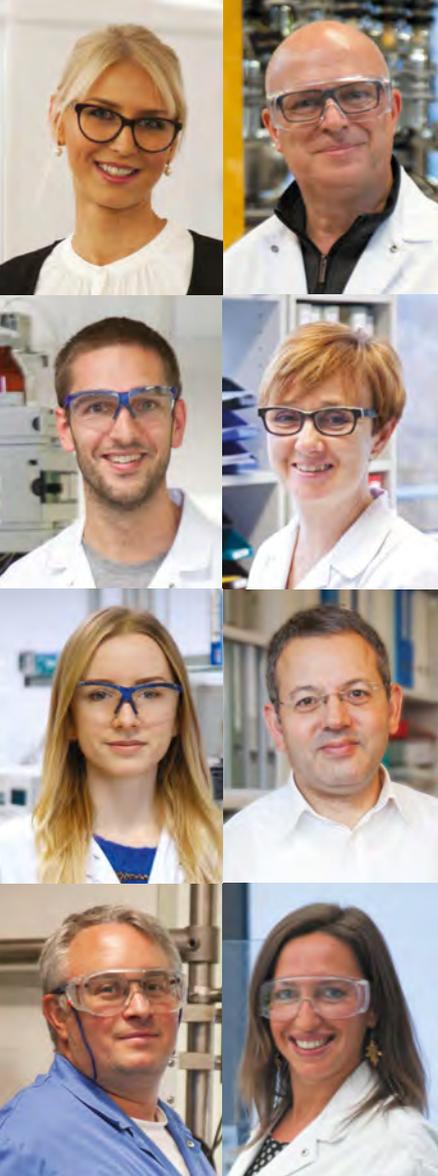
Pour comprendre l'impact environnemental d'un produit ou d'un équipement à usage unique (SUS / SUT), il faut prendre en compte l'ensemble de son cycle de vie, depuis sa production (incluant ses matières premières) jusqu'à son élimination, en passant par son transport et son utilisation.

Même en prenant en compte l'ensemble de ces facteurs, les SUS restent en général plus durables que les équipements traditionnels en inox du fait de la quantité de chaleur, d'eau et de produits chimiques économisés grâce à leur usage. En outre, la tendance croissante à utiliser les SUT pour réduire la taille et la classification des zones contrôlées (production en systèmes fonctionnellement clos, ballroom concept) permet également d'obtenir une réduction significative des consommations d'énergie nécessaires au maintien des environnements classés.

Économiser les ressources et éviter les pollutions ne suffit cependant pas à atteindre l'objectif d'un vrai développement durable. Il faut mettre en œuvre une démarche holistique de long terme, prenant en compte tous les facteurs d'impact environnementaux : changement climatique, santé humaine, qualité des écosystèmes, consommation d'énergie et d'eau. Ce ne sont pas moins de 18 indicateurs clés qui ont été pris en compte pour analyser l'impact des SUT et des technologies réutilisables (inox).

3. Fin de vie des SUT/SUS

La fin de vie est souvent le principal souci évoqué au sujet des systèmes à usage unique. Les SUS utilisés dans l'industrie biopharmaceutique représentent aujourd'hui moins de 0,01% du total des déchets plastiques générés annuellement au niveau mondial. Leur filière de récupération



REJOIGNEZ-NOUS !



BRING YOUR FUTURE TO LIFE



Dans le cadre d'un projet de croissance et de la création d'un nouveau site de production dans le Puy-de-Dôme, CARBOGEN AMCIS France recrute des collaborateurs en qualité, maintenance, production, développement, projets et fonctions support.



Consultez nos offres sur
www.carbogen-amcis.com/careers/open-positions
(location : Riom, France)

Pour en savoir plus sur les postes à pourvoir, contactez-nous !
HR_Riom@carbogen-amcis.com

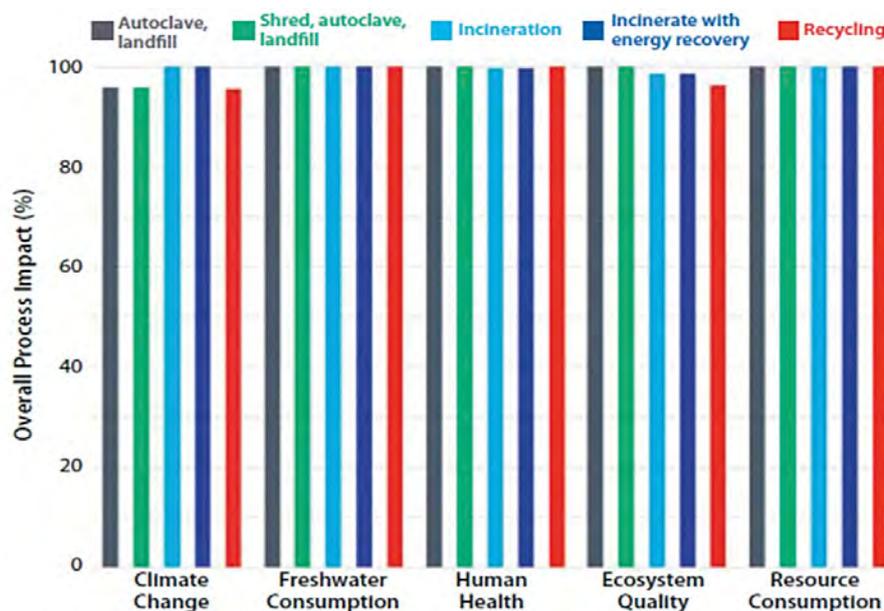


Figure 3: Evaluation de l'impact des différents modes de gestion de la fin de vie (Handbook Sustainability, BPI, June 2018)

et d'élimination limite en outre drastiquement la probabilité de les retrouver dans les océans ou les cours d'eau (tout au moins dans les nombreux pays ayant légiféré sur le sujet, en particulier les signataires du Pacte Européen pour le Plastique?).

De plus, les études LCA qui ont été menées démontrent que la fin de vie est un contributeur mineur à l'impact environnemental global d'un SUS (la figure 3 montre que le choix de mode de gestion de la fin de vie ne compte que pour 5% dans l'impact environnemental global). Le processus de fabrication est le premier facteur d'impact, suivi du transport puis de l'utilisation.

Les facteurs prépondérants pour évaluer objectivement l'impact environnemental de l'utilisation des solutions à usage unique versus technologies inox sont donc:

- le mode de génération de l'énergie / des ressources nécessaires à produire les matières premières, les composants et les assemblages.
- le mode de génération de l'énergie / des ressources utilisées sur le site utilisateur (nettoyage, stérilisation par exemple) / du mode d'utilisation & de mise au rebut.
- la distance entre le lieu de production des systèmes à usage unique et leur lieu d'utilisation puis de mise au rebut (= l'impact résultant de leur transport).
- les politiques de réduction d'impact environnemental des sites producteur et utilisateur (par ex. stratégies établies de réduction des déchets, de recyclage, etc.)

Avec un fort impact de la localisation géographique :

- du producteur (mode de génération de l'énergie utilisée, réduction de l'empreinte carbone via l'optimisation des durées/des modes de transport)
- de l'utilisateur (réglementation locale, mode d'élimination des déchets, existence de filières de retraitement et/ou de valorisation, etc.)

Néanmoins, les fabricants de systèmes à usage unique ont bien conscience que le déploiement croissant de ces technologies les oblige à élaborer des stratégies pour garantir leur durabilité sur le long terme. La mise en œuvre de solutions durables nécessite cependant l'implication de tous les acteurs impliqués dans le cycle de vie des produits : fabricants de matières premières, de composants, fabricants des systèmes à usage unique, transporteurs, utilisateurs et sociétés de traitement des déchets.

Les SUT utilisées dans les procédés biopharmaceutiques présentent toutefois des challenges particuliers liés à leur conception et à leur usage :

- Complexité des matériaux (multiplicité des matières premières, copolymères, diversité des composants, etc.)
- Exigences réglementaires concernant la qualité et l'innocuité biologique des matériaux
- Caractère particulier des processus biopharmaceutiques (risque biologique) pouvant nécessiter leur décontamination après usage, via des processus de type autoclavage.

Ceci rend techniquement et économiquement plus compliqué la mise en œuvre de solutions de recyclage. De nombreuses initiatives sont cependant en cours au sein de l'industrie pour évaluer avec précision les filières envisageables et tendre vers plus de circularité.

Conclusion

Même si aujourd'hui l'industrie médicale représente moins de 2% de l'utilisation des plastiques, les déchets générés par les SUT utilisés par l'industrie biopharmaceutique étant inférieurs à 0,01% du total annuel mondial, il est de la responsabilité de l'industrie de collaborer à la mise en place des grands principes de l'économie circulaire appliquée au plastique, en ligne avec les attentes sociétales et gouvernementales. Il faut en

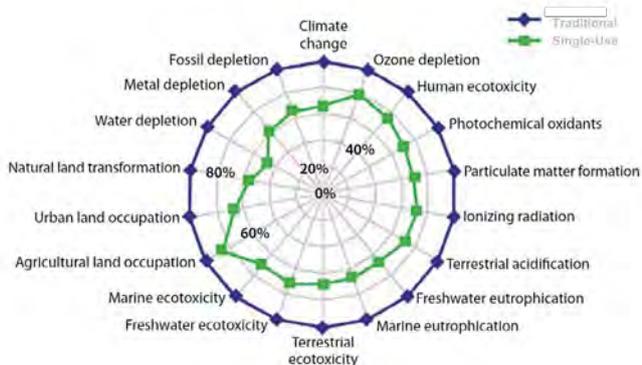


Figure 2: Comparaison de l'impact médian des SUT et des équipements inox au sein d'un procédé mAb (Handbook Sustainability, BPI, June 2018)

particulier chercher à améliorer les emballages (viser à éliminer les parties non nécessaires, réduire leur volume en fin de vie et les valoriser autant que possible) et intégrer la durabilité dans la conception et le cycle de fabrication des SUT (par exemple via la sélection de matières premières ultra pures, la mise en place de filières de valorisation pour les matières le permettant, etc.).

En revanche, revenir à des solutions réutilisables pour des raisons uniquement environnementales ne paraît pas être une solution crédible : en plus de leurs avantages techniques et économiques qui contribuent à améliorer l'accès aux soins sur notre planète, les systèmes à usage unique utilisés dans les processus biopharmaceutiques sont aujourd'hui globalement plus écologiques que leur alternative réutilisable.

Références

1. <https://www.who.int/publications-detail/stronger-collaboration-better-health-global-action-plan-for-healthy-lives-and-well-being-for-all>
2. <https://www.un.org/sustainabledevelopment/sustainable-development-goals>
3. <https://www.newplasticseconomy.org>
4. SUSTainability — Concerning Single-Use Systems and the Environment, William Whitford and Mark A. Petrich, BioProcess International, June 7, 2018
5. An Environmental Lifecycle Assessment of Single-Use and Conventional Process Technology: Comprehensive Environmental Impacts, By Vincent Pizzi, William Flanagan, Matthew Pietrzykowski, Andrew Brown, Andrew Sinclair, Miriam Monge, BioPharm International, Volume 27, Issue 3
6. World Economic Forum, Ellen MacArthur Foundation and McKinsey & Company, The New Plastics Economy - Rethinking the future of plastics (2016, <http://www.ellenmacarthurfoundation.org/publications>)
7. <https://europeanplasticspact.org/>



Take control of your sterilization processes

A travers une volonté constante d'innover, Telstar fournit des équipements de stérilisation et des services de développement de cycle sur mesure pour vos applications.

- Autoclave à vapeur saturée
- Autoclave à ruissellement d'eau
- Autoclave à mélange air & vapeur
- Four de dépyrogénéation
- Chambre Oxyde d'Ethylène
- Chambre de décontamination H₂O₂

WE ARE SOCIAL
follow us on



Estimation des coûts de projets. Les bonnes pratiques à adopter.

Bernard RIOUX & Philippe NICOLAUX- V³ie Ingénierie

b.rioux@v3ie.com

Les chefs de projet jouent un rôle essentiel dans de nombreuses entreprises. Ils pilotent les projets du début à la fin et assument des responsabilités importantes.

La réalisation des estimations budgétaires est l'une d'elle et a le potentiel d'avoir un impact majeur sur la totalité du projet. Un budget mal conçu entraîne une mauvaise répartition des actifs, des attentes irréalistes de la part des parties prenantes et peut mener à l'échec du projet.



En revanche, un budget adéquatement réalisé à l'aide d'une approche structurée se basant sur des méthodes reconnues permet au chef de projet de garder la maîtrise et d'augmenter significativement les chances de réussite du projet.

Cet article est une introduction aux bonnes pratiques d'estimations des coûts de projet à chacune des phases de son cycle de vie et ce, en lien avec les principaux standards reconnus^[1,2,3,4]. Une emphase particulière sera mise sur les projets de travaux neufs, plus particulièrement pour le secteur des sciences de la vie (pharmaceutique, biopharmaceutique, instruments médicaux, etc.) qui sera illustrée par l'apport d'exemples spécifiques.

1. Les classes d'estimations

L'estimation budgétaire consiste à évaluer l'ensemble des coûts associés à la réalisation d'un projet. Elle est dépendante du cadre, du périmètre et de l'échéancier du projet.

La précision de l'estimation dépend d'un certain nombre de facteurs et notamment de sa place dans le cycle de vie du projet. En règle générale, les estimations initiales réalisées dans les premières phases sont issues d'informations limitées avec de nombreuses hypothèses. Plus le projet progressera, plus les hypothèses se confirmeront et plus les estimations seront maîtrisées et précises.

Selon l'ASTM^[3] et l'American Association of Cost Engineering (AACE)^[4], on admet généralement cinq classes d'estimation qui sont appliquées aux travaux de construction (travaux neufs) qui sont résumées au Tableau 1.

Il existe d'autres systèmes de classification à l'international qui définissent les niveaux de précisions des estimations des coûts de projet (voir référence^[5] en exemple). Peu importe le référentiel utilisé, il est essentiel que le chef de projet confirme avec les parties prenantes celui qui sera utilisé lors de la prestation de l'estimation des coûts.

→

Classe d'estimation	Qu'est-ce que c'est ?	Pourquoi ?	Précision attendue
Classe 1 Confirmation	Estimation précise réalisée pour un projet déjà lancé. Elle est plus souvent appliquée sur des postes spécifiques du projet, et non pas sur la totalité de celui-ci.	Pour confirmer les estimés de prix de la main-d'œuvre, des équipements, des systèmes, des matériaux etc. durant les travaux.	+/- 5%
Classe 2 Contrôle	Estimation faite sur la base de plans et spécifications détaillées. Elle est effectuée parallèlement à l'avancement des études détaillées d'architecture et d'ingénierie au cours d'un Avant-Projet Détaillé (APD).	Former la référence détaillée pour le contrôle des coûts encourus imputables au projet.	- 5% à +15%
Classe 3 Budgétaire	Estimation faite sur la base de plans et spécifications préliminaires alors que l'ingénierie projet est réalisée entre 10% et 40%. Réalisée dans le cadre d'un APS.	Pour autorisation budgétaire et la recherche de financement. Forment généralement la base de contrôle initiale par rapport à laquelle tous les coûts et ressources seront monitorés.	- 10% à +20%
Classe 4 Faisabilité	Étude qui permet de comprendre les aspects d'un projet, d'examiner les facteurs importants et de cibler tout problème potentiel.	Évaluer la viabilité du projet. Comparer plusieurs scénarii entre eux.	- 15% à +30%
Classe 5 Ordre de grandeur	Estimation rapide, de faible précision, réalisée à partir d'un niveau d'information limité.	Pour planifier les immobilisations à long terme, évaluer la viabilité initiale d'un projet, procéder à la sélection de projets.	- 30% à +50%

Tableau 1. Classes d'estimations pour les projets de travaux neufs

2. Préparation à la réalisation des estimations du coût d'un projet

Avant de procéder à l'estimation des coûts d'un projet, le chef de projet doit définir et documenter l'approche qui sera utilisée. Cette pratique permettra d'identifier les facteurs impactant le processus, les ressources nécessaires ainsi que les techniques utilisées selon les informations disponibles et les risques identifiés. Il est essentiel que le chef de projet adapte sa stratégie en fonction de la phase du projet. Par exemple, les estimations analogiques et paramétriques nécessitent des informations historiques de projets tandis qu'une estimation ascendante nécessite un organigramme des livrables du projet, une liste d'activités et des spécifications qui peuvent être très détaillées. Dans le même ordre d'idée, une estimation de classe 3 (estimation budgétaire) exigera souvent l'utilisation de techniques plus précises et nécessitera plus de temps et plus de ressources qu'une estimation de classe 5 (ordre de grandeur).

En sus, il sera nécessaire de recueillir les données relatives au contexte et aux caractéristiques intrinsèques du projet. Les éléments suivants constituent des prérequis à la réalisation des estimations de coûts.

Selon la phase du projet et la classe d'estimation requise, le chef de projet disposera de documents plus ou moins détaillés.

- **Objectifs de l'estimation.**

Avant toute étude, le chef de projet devra comprendre les objectifs de l'estimation. L'estimation sera-t-elle utilisée pour une analyse d'opportunités (business case), pour l'obtention de financement, pour établir un budget, pour comparer des projets entre eux ? C'est en connaissant parfaitement l'objectif de l'estimation que le chef de projet pourra choisir les techniques d'estimation adéquates et adapter sa stratégie de communication aux parties prenantes.

- **Les besoins utilisateur (User Requirements Specifications - URS).**

Les URS décrivent les exigences utilisateurs ou plus largement, des parties prenantes. Elles listent les besoins du projet sous plusieurs facettes : coût, qualité, technique, opérations, etc. Suivant la phase du projet, les exigences peuvent être d'abord d'un niveau général, puis devenir de plus en plus détaillées à mesure que de l'obtention de nouvelles informations.

- **Le périmètre du projet (Scope of Work)**

Le chef de projet doit avoir la version approuvée du périmètre du projet. Ce document doit décrire l'ensemble des éléments faisant partie

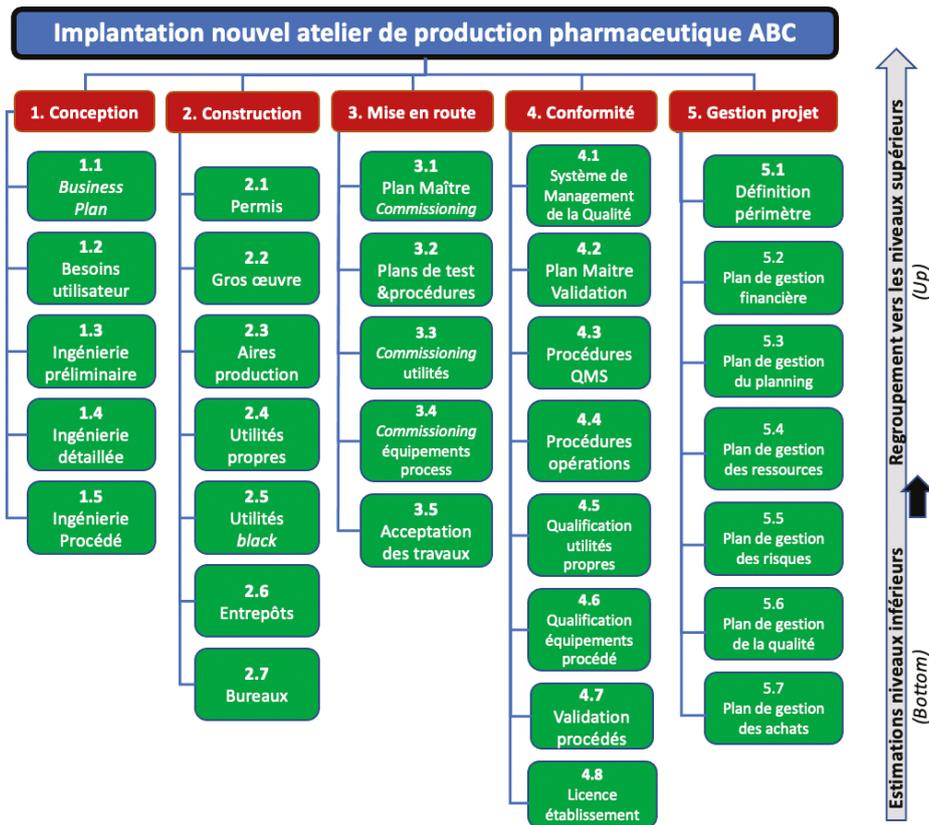


Figure 1. Exemple d'une découpe à deux niveaux des livrables d'un projet (Work Breakdown Structure). Le chef de projet devra décomposer le périmètre du projet à des niveaux inférieurs jusqu'à l'obtention d'éléments plus simples et plus faciles à estimer en conformité avec la classe d'estimation recherchée; une estimation de haut niveau de précision exigera une découpe plus approfondie du projet.

intégrante du projet et ceux qui en sont exclus. L'organigramme des livrables du projet (aussi appelé en anglais le Work Breakdown Structure ou WBS (voir exemple à la Figure 1) permettra au chef de projet de voir la décomposition des livrables de projet qui devront être chiffrés. Ces éléments sont critiques pour l'élaboration d'estimés et devront être documentés, sans quoi l'estimation risque de ne pas refléter le projet du fait de l'oubli ou de l'ajout de certaines composantes.

• Liste des tâches et leurs attributs, planning d'exécution.

La liste d'activités et le planning d'exécution seront utilisés conjointement avec le périmètre du projet et le WBS en tant que données d'entrées de l'étude de l'estimation des coûts. La liste des tâches devrait comprendre ad minima les spécifications du travail à accomplir (décrites dans les plans de conception, les plans pour construction, etc.), la durée des tâches et les ressources (matérielles et humaines) requises pour leur réalisation.

• Calendrier des ressources.

Le calendrier des ressources recense la disponibilité des ressources par jour/quart de travail. Tout inventaire des ressources disponibles peut être utile pour la réalisation des estimations, surtout lorsque ces dernières doivent être réalisées avec un haut niveau de précision.

• Analyse des risques.

L'analyse des risques est un élément essentiel de tout projet, elle permet de regrouper les détails des risques spécifiques au projet. Le chef de projet utilise cette analyse pour cibler les domaines ou activités qui représentent des risques exigeant des ajustements au niveau des ressources, du temps et/ou des coûts du projet.

• Les politiques de l'organisation commanditaire.

Les commanditaires du projet peuvent avoir des politiques en place

qui encadrent le travail d'estimation du chef de projet. Par exemple, ces politiques peuvent imposer certaines techniques à utiliser, la façon de présenter l'estimation réalisée, les personnes ressources à contacter, etc. Le chef de projet a la responsabilité de prendre connaissance de ces politiques et de les appliquer dans le cadre de son travail.

Le chef de projet devra également comprendre le contexte d'application du projet. Il existe plusieurs facteurs contextuels et environnementaux pouvant influencer sur la réussite du projet et ses coûts, parmi lesquels :

- **Le contexte économique** : récession vs période de croissance, demandes importantes du marché générant des pénuries au niveau de certains matériaux (contexte post-COVID),
- **La réputation du maître de l'ouvrage** : est-ce une société bien établie ou une start-up avec des moyens limités qui peuvent représenter un risque pour les fournisseurs ?
- **Le type de cahier des charges**

Equipement "catalogue" vs équipement à façon, achat clé-en-main vs achat hardware seul, etc. L'achat d'un équipement devant être intégré dans un environnement BPF demandera une grande maîtrise du processus d'achat en exigeant du fournisseur un haut niveau de documentation, la formation du personnel utilisateur, l'assistance à la mise en route qui auront une incidence sur le coût.

Les modes de réalisation et de construction : mode fast track vs exécution conventionnelle, phasage des travaux, réalisation des travaux sur une courte période pour limiter les périodes d'arrêts techniques, etc.

La localisation et le type de projet : projet à l'étranger avec des possibilités réduites sur les modes de construction ou de fourniture d'équipements. Projet de construction neuve ou de réhabilitation avec contraintes ou pas d'exploitation.

3. La réalisation des estimés de coûts

Une fois ces étapes préparatoires réalisées, le chef de projet pourra alors démarrer l'estimation des coûts de projet. De nombreuses techniques quantitatives, relatives et qualitatives peuvent être utilisées^[6]. Ici, quelques techniques quantitatives.

Les plus utilisées en gestion de projet pour les projets de travaux neufs seront brièvement exposées.

Les techniques d'estimation analogique (ou méthodes de similitude) Les méthodes d'estimation analogique, aussi appelées méthodes des similitudes (ou top-down en anglais) consistent à se référer à des données budgétaires de projets similaires passés et à les adapter en fonction des différences existantes. Parce qu'il n'y a pas deux projets exactement identiques, l'estimation analogique a ses limites et il faudra souvent appliquer des facteurs d'échelle (voir exemples au Tableau 2), de mise à jour ou d'actualisation des coûts.

Les méthodes d'estimation analogique sont souvent utilisées pour les estimations de classe 3 à 5 lors des premières phases de projet alors que les informations disponibles sont très fragmentaires. C'est une solution rapide, mais peu précise. L'un des plus grands risques de cette méthode réside dans l'extrapolation de données historiques inappropriées ou peu représentatives du projet à estimer. Ainsi, on ne pourra utiliser les données d'un atelier de production de vaccins pour extrapoler les coûts d'un atelier de formes sèches. Ainsi, le chef de projet devra vérifier par recoupement l'applicabilité des données historiques avant d'utiliser cette méthode sur tout ou une partie du projet.

Les techniques d'estimation paramétrique

L'estimation paramétrique utilise une relation statistique entre les données historiques et d'autres variables. Elle permet de calculer le coût de tout ou partie d'un projet, en prenant en compte une différence d'échelle et en identifiant la durée des unités/coûts sur des projets passés. Par exemple, en multipliant la superficie à réaliser par le nombre d'heures de travail et par unité de travail (voir Tableau 2). Cette technique est souvent retenue pour estimer le coût de travaux de construction. Elle permet d'obtenir des résultats d'une meilleure exactitude selon la qualité des données historiques disponibles. Les estimations paramétriques sont utilisées pour la réalisation d'estimation de classe 2, 3 ou 4. Les estimations paramétriques sont plus précises et fiables que les estimations analogiques, seulement si une relation statistique -un lien solide- existe entre les variables utilisées.

L'estimation dite "ascendante" (ou Bottom-up)

L'estimation ascendante requiert la décomposition du projet ou de l'une de ses parties en un certain nombre de lots plus petits (voir les niveaux inférieurs du WBS en Figure 1). Le but de la méthode ascendante est d'estimer le coût de chaque lot de travaux en appliquant la ou les techniques appropriées. Les estimations des coûts des lots de travaux sont ensuite cumulées pour les niveaux supérieurs du WBS puis, pour l'ensemble du projet.

L'estimation ascendante permet à un chef de projet d'avoir une ventilation des tâches attendues au sein d'un projet, et donc des estimations budgétaires plus précises avec un niveau de confiance plus élevé.

Jugement d'experts

Le jugement d'experts consiste à consulter un ou plusieurs experts d'un domaine particulier afin de requérir leur expertise spécifique pour faire des prévisions de coût.

Le recours au jugement d'experts est une technique très souvent appliquée dans le domaine des sciences de la vie pour l'estimation des coûts, notamment lorsque des fournisseurs d'équipements sont consultés pour la fourniture de devis (budgétaires, estimatifs ou détaillés). Des spécifications techniques préliminaires aboutiront généralement à la fourniture d'un prix budgétaire alors qu'un devis beaucoup plus précis pourra être fourni sur la base d'un cahier des charges détaillé.

L'estimation des réserves pour aléas

Les estimations des coûts peuvent inclure des réserves pour aléas qui permettent la prise en compte d'incertitudes sur les coûts. Les réserves sont chiffrées afin de couvrir les risques identifiés susceptibles d'influencer sur la réalisation d'un projet. Ces risques sont intégrés à l'analyse des risques que le chef de projet doit tenir à jour tout au long de son travail. Ainsi, le revamping d'un atelier existant pour lequel il n'existe pas ou peu de plans à jour peut présenter plusieurs risques financiers lors des travaux de construction. Dans ce cas, le chef de projet ajustera les montants des réserves pour anticiper adéquatement ces risques. Les réserves pour aléas peuvent être exprimées par exemple sous forme d'un pourcentage du coût estimé de l'activité ou par un montant fixe.

Les réserves pour aléas font partie de la référence de base d'une estimation budgétaire. Elles doivent être clairement identifiées dans la documentation des coûts et, au fur et à mesure de l'obtention de données plus précises, elles peuvent être intégrées, réduites ou supprimées à cette base.

Méthode paramétrique	Méthode analogique, avec application de facteurs d'échelle
<p>Salles propres à implanter :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 100 m² de salles propres classées Classe D, et - 60 m² de salles propres Classe C. <p>Coût de construction estimé pour des salles propres Classe D* : 2 200€/m²</p> <p>Coût de construction estimé pour des salles propres Classe C* : 2 600€/m²</p> <p>Estimation coût de construction :</p> <p>100 x 2 200€/m² + 60 x 2 600€/m² = 376 k€</p>	<p>Implantation d'un nouveau système d'eau purifiée (EPU) sur le site ABC</p> <ul style="list-style-type: none"> - Utilisation de la quantité d'EPU annuellement : 360k litres - Coût d'un système EPU implanté au site XYZ pour une utilisation de 1M litres/an : 400k€ - Estimation du coût du système d'EPU pour le site ABC : (360 kLitres/1M Litres) x 400k€ - Estimation du coût du système d'EPU pour le site ABC **: 144k€ <p>Autre exemple - Estimation des frais d'ingénierie</p> <p>Coût estimé pour la construction d'un nouvel atelier : 20M€</p> <p>Ingénierie de projet : 12% du coût de construction**</p> <p>Coût ingénierie : 20M€ x 12% = 2,4 M€</p>

* Incluant les composantes architecturales des salles propres (plafonds, murs, portes, fenêtres, sols, finitions, etc.), les CTAs, les groupes froids et les composantes électriques (éclairage, interlocks, interrupteurs, etc.). Ratio utilisé provenant de projets similaires.

** Pour cet exemple, le chef devra confirmer que le projet a été réalisé récemment et que les conditions spécifiques au site XYZ sont comparables au site ABC.

*** Pourcentage tiré données historiques venant de projets similaires.

Niveau 1 "Groupe majeur d'éléments"	Niveau 2 "Groupe d'éléments"	Niveau 3 "Éléments individuels"
A. INFRASTRUCTURES	A10 - Fondations	A1010. Fondations standard A1020. Fondations spéciales A1030. Dalle intérieure
	A20 - Construction sous-sol	A2010. Excavation de sous-sol A2020. Murs de sous-sol
B. SUPERSTRUCTURE ET ENVELOPPE	B10 - Superstructure	B1010. Construction plancher B1020. Construction toiture
	B20 - Enveloppe extérieure	B2010. Murs extérieurs B2020. Fenêtres extérieures B2030. Portes extérieures
	B30 - Toit	B3010. Couverture B3020. Ouverture de toi
C. AMÉNAGEMENT INTÉRIEUR	C10 - Construction intérieure	C1010. Cloisons C1020. Portes intérieures C1030. Accessoires intégrés
	C20 - Escaliers	C2010. Construction d'escaliers C2020. Finitions d'escaliers
	C30 - Finitions intérieures	C3010. Finitions des murs C3020. Finitions de planchers C3030. Finitions de plafond
D. SERVICES	D10 - Moyens de transport	D1010. Ascenseurs et monte-charge D1020. Escaliers mécaniques et trottoirs roulants D1090. Autres systèmes transporteurs
	D20 - Plomberie	D2010. Robinetterie D2020. Réseau d'eau domestique D2030. Réseau évacuation des eaux usées vannes D2040. Réseau d'évacuation des eaux pluviales D2090. Autres systèmes de plomberie
	D30 - Chauffage, ventilation et conditionnement d'air (CVAC)	D3010. Source d'énergie D3020. Système de production de chaleur D3030. Système de production de froid D3040. Distribution de CVAC D3050. Unités autonomes ou monoblocs D3060. Régulation et instrumentation D3070. Essai et réglage des systèmes D3090. Autres systèmes ou équipements de CVAC
	D40 - Protection incendie	D4010. Sprinklers D4020. Canalisations montantes D4030. Accessoires de protection incendie D4090. Autres systèmes de protection incendie
	D50 - Électricité	D5010. Services et distribution électrique D5020. Éclairage et distribution secondaire D5030. Communication & sécurité D5090. Autres systèmes électriques
E. ÉQUIPEMENTS ET AMEUBLEMENT	E10 - Équipement	E1010. Équipement commercial E1020. Équipement laboratoire E1030. Équipement pour véhicules E1090. Autres équipements
	E20 - Ameublement & décoration	E2010. Ameublement et décoration fixes E2020. Ameublement et décoration mobiles
F. CONSTRUCTION SPÉCIALE ET DÉMOLITION	F10 - Construction spéciale	F1010. Système spécial de construction F1020. Sous-ensembles intégrés F1030. Système spécial de construction F1040. Installation spéciale F1050. Instrumentation & régulation spéciales
	F20 - Démolition sélective de bâtiment	F2010. Démantèlement d'éléments de bâtiment F2020. Élimination de produits dangereux
G. AMÉNAGEMENT DU SITE	G10 - Préparation du site	G1010. Déblaiement du site G1020. Déplacement et démolition du site G1030. Terrassement G1040. Décontamination du site
	G20 - Amélioration du site	G2010. Chaussée G2020. Aire de stationnement G2030. Surface piétonne G2040. Aménagement du site G2050. Aménagement paysager
	G30 - Services mécaniques sur site	G3010. Alimentation en eau G3020. Égout sanitaire G3030. Égout pluvial G3040. Réseau distribution de chaleur G3050. Réseau de distribution de refroidissement G3060. Réseau de combustible G3090. Autres services de mécanique sur site
	G40 - Services électriques sur site	G4010. Distribution d'électricité G4020. Éclairage extérieur G4030. Communication et sécurité sur site G4090. Autres services d'électricité sur site
	G90 - Autre construction sur emplacement	G9010. Tunnel de services et piétonnier G9090. Autres systèmes sur site

Tableau 2. Exemples d'application des méthodes d'estimations analogiques et paramétriques

Aucune autre solution de détection rapide n'a été élaborée auparavant.

Maintenant que nous l'avons fait, il est difficile d'imaginer les choses autrement.

Avec la plateforme de détection Celsis® pour test de stérilité rapide, nous avons créé un ensemble sans pareil de solutions, de fonctionnalités et d'options dans une offre conçue pour la simplicité, pas la complexité. Plus qu'un simple instrument, nous nous sommes associés avec d'autres fournisseurs pour élaborer une solution complète qui a tout son sens.



Consommables pré-qualifiés et prêts pour Micro-Méthode Rapide avec Sartorius.



Milieu de culture pour contrôle de stérilité pré-qualifiés avec Hardy Diagnostics.



Offres de support et de services adaptées à l'industrie via Charles River.




charles river

Apprenez comment Celsis® redéfinit
la notion de Micro-Méthode Rapide RMM sur
criver.com/rapidsterility.

Quelques exemples spécifiques de l'industrie des sciences de la vie

Les éléments spécifiques à l'industrie pharmaceutique ne sont pas toujours faciles à établir car ils sont extrêmement variés. Les exemples donnés ci-dessous illustrent à quel point l'expérience, souvent soutenue par des jugements d'experts, peut jouer un rôle crucial dans l'obtention d'estimés représentatifs.

Exemple 1. Réaliser l'estimation de salles blanches de classifications ISO 8 à ISO 6

- En appliquant la méthode paramétrique pour l'estimation des coûts liés à l'implantation de salles blanches, de nombreux facteurs jouent sur le ratio coût/m², notamment :
 - La surface de construction concernée : plus la surface est faible, plus le coût au m² sera élevé. Au-dessus de 200 à 300 m², le ratio évolue peu car les frais d'encadrement, d'étude, de qualification n'évoluent pas ou peu. Il en est de même des coûts d'achat des fournitures. Cependant ce n'est pas le cas d'une salle blanche de 20 m² qui aura un ratio très élevé.
 - La complexité de l'aménagement : de nombreux locaux et sas avec interlocks, des hauteurs de plafond différentes auront un impact significatif sur le coût/m² de salles blanches.
 - Le procédé de fabrication ou les besoins d'exploitation : Tout air neuf, faible hygrométrie, risque d'anoxie, d'explosion, etc. le procédé ou les conditions HSE les conditions de sécurité imposeront peut-être des éléments de nature à augmenter le coût au m².
 - Le grade de la salle blanche : le même local classé ISO 8 aura un coût d'implantation moindre que le même local classé ISO 7 qui sera lui-même moins cher que le local ISO 6.

La méthode des ratios (paramétrique) peut être difficile d'application dans plusieurs situations puisque les facteurs impactant sur les coûts sont nombreux. Par expérience, la fourchette de coût pour des salles blanches (excluant le clos couvert et le procédé) peut aller de 1 500 €/m² à près de 10 000 €/m² dans certaines situations très spécifiques. Pour obtenir des estimations valables, il est recommandé d'utiliser des ouvrages similaires déjà exécutés comme comparatifs et d'utiliser les ratios calculés à partir de ces ouvrages pour anticiper le coût des projets à réaliser.

Exemple 2. Réaliser l'estimation de boucles d'eau pharmaceutique

L'estimation du coût d'une station de production et de distribution d'eau purifiée (EPU) ou d'eau pour préparation injectable (EPPI) dépend également de nombreux paramètres :

- La taille de l'installation : débits de production et de distribution, volume de la cuve de stockage,
- L'instrumentation souhaitée pour contrôler et donner un haut niveau d'assurance qualité sur les paramètres de l'eau produite,
- La longueur de la boucle, les débits de puisage, la température de distribution,
- La redondance des équipements pour assurer la fiabilité du système.

Ainsi, toutes autres choses étant égales,

- Une production d'EPU de 100 à 150 l/h sera de l'ordre de 55 k€ quand une production de 3 m³/h tournera aux environs de 270 k€. Une production d'EPPI de 1,5 m³/h sera de l'ordre de 250 k€.
- Un réseau de distribution d'EPU en polymère de 100 m linéaire avec cuve de 1500 l et une dizaine de points de puisage sera de l'ordre de 100 k€ alors qu'une distribution EPU en DN40 inox de 300 m linéaire avec cuve de 12 000 l et une dizaine de puisage sera de l'ordre de 430 k€.
- Une distribution d'EPPI chaude en acier inoxydable DN65 de 500 ml avec cuve de 15 000 l et une quinzaine de puisage dont 50% de points froids sera de l'ordre de 1200 k€.

Exemple 3. La qualification des équipements procédé

Les coûts de qualification varient selon plusieurs facteurs, parmi lesquels :

- Le niveau de complexité de l'équipement : nombre de composants présents sur l'équipement, niveau d'automatisme et fonctionnalités, génération et gestion des données selon le CFR 21 Part 11,
- Le niveau de customisation de l'équipement: La qualification d'équipements fabriqués à façon pour des utilisations très spécifiques peut demander plus de temps/ressources. Par exemple, l'estimation du coût de qualification d'un skid de fabrication automatisé avec de nombreux paramètres d'ajustement, représente un niveau d'effort et de risque accru du fait qu'il n'existe peu ou pas d'équivalent. À l'opposé, les coûts de qualification d'un équipement produit en série peuvent être prédits avec précision dans la majorité des cas.
- Les analyses nécessaires pour supporter les tests de qualification (tests microbiologiques, tests de pureté, analyses de qualité d'eau, etc.).
- La documentation disponible pour la rédaction des protocoles et l'exécution des tests de qualification : plus la documentation existante est détaillée i.e. besoins utilisateurs, spécifications fonctionnelles, analyse de risques, manuel utilisateur, FAT, SAT, plus la rédaction des protocoles et la réalisation de la qualification seront maîtrisées. L'estimation du coût de qualification d'un équipement d'occasion pourra faire l'objet d'une réserve pour aléas plus importante.

Au cours de l'estimation initiale, la méthode analogique est souvent appliquée pour estimer les coûts de qualification d'un équipement et peut être utilisée de différentes façons :

- Application d'un ratio du coût d'achat de l'équipement : d'expérience, si la prestation est externalisée, un pourcentage de 7 à 15% peut être utilisé pour estimer les coûts associés à la qualification QI et QO. Le budget pour un équipement catalogue se situant dans la frange basse (7-9%), celui d'un équipement à façon dans la frange haute (13-15%, voire plus).
- Évaluation sur la base des coûts de qualification d'équipements présentant plusieurs similitudes avec l'équipement à qualifier. Cette méthode est souvent appliquée pour des équipements fabriqués en série (incubateurs, stérilisateur, les systèmes dits built-in, etc.) où les données peuvent être obtenues par consultation de bases de données historiques ou par consultation des fournisseurs de ces équipements.

4. La présentation des estimés

La présentation des estimés est une étape importante. Elle doit être claire, précise et sans ambiguïté. Elle doit être complète et répondre aux objectifs qui ont été fixés dès le début du processus.

Pour présenter l'estimation, le chef de projet peut regrouper les coûts estimés pour chaque rubrique selon le WBS, utiliser une méthode qui lui sera exigée par le maître d'ouvrage qui pilote le projet. Il pourra aussi opter pour une méthode standardisée telle que la méthode UniFormat II™ [6].

La méthode UniFormat II™ est une norme de classification qui regroupe dans une structure commune toutes les phases du cycle de vie d'un projet de construction. C'est une méthode d'organisation des éléments majeurs des composantes de bâtiment et de travaux extérieurs d'un projet (voir Figure 2). L'utilisation de cette méthode garantit la cohérence dans l'évaluation économique des projets de construction dans le temps et d'un projet à l'autre. La méthode UniFormat II™ peut servir de point de départ pour intégrer certaines parties ou sections spécifiques au secteur concerné, comme dans le cadre de projets devant se conformer aux BPF où les activités de mise en conformité (qualification, validation, mise en des systèmes de Management de la Qualité, formations etc.) prennent une place importante tant dans la durée des projets que dans les estimations des coûts.

Quelle que soit la méthode de présentation utilisée, les informations suivantes doivent ad minima faire partie intégrante de la présentation des estimations de coût de projet :

- **Périmètre de l'estimation.** Les éléments inclus et exclus de

l'estimation doivent être expressément identifiés.

- **Hypothèses du projet.** Toutes les hypothèses qui ont été utilisées doivent être listées lors de la remise de l'estimation. Les hypothèses peuvent toucher des domaines aussi variés que la conception, les compétences et la disponibilité de la main-d'œuvre, le contexte et l'application de certaines réglementations.
- **Contraintes.** Les contraintes peuvent être de nature économiques, juridiques, environnementales, techniques ou sociales. Les contraintes spécifiques identifiées par le chef de projet doivent être documentées en incluant également l'incidence qu'elles peuvent avoir sur les coûts du projet.
- **Les technique(s) d'estimation utilisée(s)** pour chaque estimation réalisée, avec les données d'entrée qui ont permis de réaliser ces estimations. Il est de bonne pratique d'utiliser plus d'une technique pour calibrer et comparer les résultats obtenus entre eux, surtout pour les composantes importantes d'un projet.
- **La liste des principaux risques identifiés.** Une estimation est une prévision qui doit intégrer une évaluation des risques. Pour bien comprendre et communiquer le niveau de risque associé à une estimation et, le cas échéant, le coût des mesures d'atténuation recommandées, le registre des risques doit comporter suffisamment de détails.
- **Planification des réserves pour aléas.** L'approche utilisée pour le calcul des réserves pour aléas doit être expliquée et soutenue par une analyse des risques identifiés et liés au projet.
- **Niveau de confiance des estimations.** Le niveau de confiance peut être exprimé de façon quantitative (plages, probabilités, etc.) ou qualitatif (élevé, moyen, bas). À la conclusion du processus, le chef de projet pourra identifier ce qui serait requis pour élever le niveau de confiance (par exemple, confirmer un certain nombre d'hypothèses).

L'apport de l'ensemble de ces informations est indispensable. Elles constitueront une base de compréhension fiable et solide pour les parties prenantes.

5. Les facteurs de succès pour la réalisation des estimés

Le succès des processus d'estimation des coûts de projet repose en grande partie sur la compétence et l'expérience du chef de projet. Néanmoins, l'application des bonnes pratiques suivantes permettra d'augmenter la fiabilité des estimés :

- Bien identifier les besoins et attentes des parties prenantes du projet. La satisfaction des parties prenantes doit être identifiée et gérée comme un objectif du processus d'estimation.
- Utiliser ou combiner plusieurs méthodes d'estimation pour les composantes les plus critiques d'un projet. Par exemple, pour un estimé de classe 3 ou 4, le gestionnaire pourra utiliser la méthode paramétrique pour évaluer les coûts d'une suite ISO 8 et consulter des fournisseurs spécialisés dans le domaine (jugement d'experts). En cas de différence, importante, il en reviendra à l'évaluateur de comprendre l'écart et de réajuster.
- Utiliser des données d'estimation provenant de sources multiples et analyser les résultats obtenus pour tenter d'expliquer les écarts entre les sources.
- Tenir scrupuleusement un journal des hypothèses. Surveiller et documenter l'évolution du projet pour détecter les hypothèses qui se confirment ou celles qui s'avèreraient fausses et pourraient compromettre l'exactitude des estimations,
- Participer au processus d'amélioration continue en alimentant les bases de données projets et en mettant à jour le registre des leçons apprises tout au long du processus d'estimation et à la conclusion de ce dernier.

→



200

LAVEUR-SÈCHEUR POUR L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE ET COSMÉTIQUE



CONFORME AUX STANDARDS PHARMA (cGMP, GAMP5, ASME-BPE, FDA INCL. 21CFR PART 11, ISPE)
POUR UN PROCÉDÉ TOTALEMENT VALIDÉ



LAVAGE PERFORMANT VIA DES BRAS DE LAVAGE ROTATIFS
ET UNE CONNEXION À VERROUILLAGE RAPIDE POUR UN PANIER



PANIER SUR-MESURE POUR LAVER TOUT TYPE DE PIÈCES
(VERRERIE, FLEXIBLES, PIÈCES DE MACHINES, VANNES, POMPES, ...)



EMPREINTE AU SOL RÉDUITE
POUR 3 TAILLES DE CHAMBRE (400L, 800L ET 1200L)



iwt
CLEANING EXCELLENCE

Designing Results

**NOTRE ÉQUIPE DE PASSIONNÉS À VOTRE SERVICE
POUR DISCUTER DE VOS PROJETS DE LAVAGE !**

Venez nous rencontrer et découvrir la W200
en taille réelle sur notre stand **042bis**

congrès
international

Conclusion

L'estimation de coût de projets de travaux neufs est une activité qui fait appel aux aptitudes de gestion de même qu'aux connaissances techniques et financières du chef de projet. Pour des estimations précises liées à des projets de moyennes et grandes envergures, il est pratiquement impossible de réaliser l'intégralité des estimés sans faire appel à des collègues et des experts ayant des compétences et expériences complémentaires.

Le chef de projet aura alors la responsabilité de prendre connaissance des estimations reçues et de s'assurer de leur cohérence avec les besoins du projet en vérifiant certains éléments, notamment :

- Est-ce que des composantes importantes ont été omises dans l'estimation reçue ou, a contrario, est-ce que des composantes non-requises ont été intégrées ? Est-ce que l'estimation demandée intègre tous les éléments du périmètre défini ?
- Quelle est la méthode qui a été appliquée pour produire l'estimation ? Est-ce que la méthode utilisée est compatible avec le niveau de précision exigée ? Est-ce que l'information disponible permettaient la réalisation d'estimations précises ou est-ce que des informations complémentaires auraient dû être générées pour arriver au niveau de précision exigé ?
- Lorsque des estimations analogiques ont été utilisées, est-ce que les composants de projets passés possèdent suffisamment de similitudes pour servir de base comparative avec le projet en cours ?
- Quel est le niveau de confiance de l'estimation ? Est-ce que l'estimé intègre déjà des réserves -raisonnables- pour risques et aléas (comme lors de l'obtention de prix budgétaires obtenus de fournisseurs d'équipements) ? Le cas échéant, il faudra éviter de rajouter des réserves en surplus lors de la présentation de l'estimé aux parties prenantes.

En vérifiant les estimés reçus de façon méthodique, le chef de projet s'assurera ainsi de présenter un portrait juste des coûts à appréhender pour la réalisation du projet.

Références

- [1] Project Management Institute (PMI), Practice Standard for Project Estimating, Second Edition (2019).
- [2] International Society of Pharmaceutical Engineering, Good Practice Guide : Project Management for the Pharmaceutical Industry, First Edition (2011).
- [3] Standard Classification for Cost Estimate Classification System, ASTM E2516-11 (2019).
- [4] American Association of Cost Engineering (AACE), Recommended Practice No. 18R-97 – Cost estimate classification system as applied in engineering, procurement and construction for the process industries, 2005.
- [5] Association des Ingénieurs Conseils du Québec, Guide et lexique de gestion des services d'ingénierie, 1998.
- [6] Rad, P.F., Project Estimating and Cost Management, Berrett-Koehler Publishers, Inc., Oct 1, 2001.
- [7] ASTM International, Standard Classification for Building Elements and Related Sitework—UNIFORMAT II.

Acronymes

ASTM : American Society for Testing and Material

APD : Avant-Projet Détaillé

APS : Avant-Projet Sommaire

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

CFR : Code of Federal Regulation (US)

FAT : Factory Acceptance Test (Tests d'acceptation en usine)

HSE : Hygiène, Sécurité et Environnement

QI : Qualification de l'Installation

QO : Qualification de l'Opération

SAT : Site Acceptance Tests (Tests d'acceptation sur site)

URS : User Requirements Specifications (Spécifications des besoins utilisateur)

WBS : Work Breakdown Structure (Organigramme des livrables du projet)



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.

The Importance Of Automation & Data Management Across Biomanufacturing Workflows.

John Paul SMELKO & Brandon MOORE - BIOGEN

Growing competition across the biomanufacturing industry is resulting in a greater need for efficiency and speed at all stages of development and manufacturing.

However, traditional methods that rely on pharmaceutical scientists and researchers for manual data entry and transfer across the workflow increase the likelihood of errors, potentially delaying the delivery of your final product to the market.



In this space, technology and automation can serve as key tools for understanding your molecule by interconnecting and managing the data collected throughout process development. Implementing these tools requires the capability to link individual operations and their data, facilitating a smooth transition through the various stages of manufacturing to commercialization. By using technology and automation to drive quality and efficiency in R&D, process controls can be automated and managed, allowing improved productivity while maintaining high quality standards during process optimization and scale-up.

1. The Trouble With Manual Data Entry And Management

Technology transfers are critical steps during which teams must ensure that minimal changes are made to a biopharmaceutical manufacturing process as it moves from small-scale to large-scale production. Any errors or delays during this transition can result in costly production delays or deviations, or worse, may

require full redevelopment of the process itself. Transfer operations, which rely on systems that can not readily communicate or are incompatible, are prone to data integrity issues related to the manual entry and aggregation of vital data.

In addition, development or manufacturing investigations and troubleshooting operations require the involvement of multiple departments, all of which may generate data in different areas of the business. When an issue arises in the manufacturing suite, it is critical that process data collected from the batch in question is compared to the historical development data on which that process was built.

Comparisons like these can elucidate obscure process differences and make it easier to identify and address the root cause. Without end-to-end data management, the data must be manually transcribed to make that comparison. This inefficient analysis of data ultimately slows down the investigation and increases time-to-resolution, resulting in higher manufacturing costs, wasted resources, and an elevated risk of

having to discard a batch (or more than one). Additionally, disparate systems from numerous vendors require R&D to maintain operational knowledge of multiple systems that do not share a common lexicon. Systems that do not speak the same language complicate data visualization, preventing clear and quick communication during technology transfers. If the data stored in an archive do not have meaningful identification, they cannot be retrieved.

Addressing these issues and others related to manual data entry and management is essential, as the accuracy and preservation of analytical data from the earliest stages of development directly contribute to the success of clinical trials and the regulatory approval process. When you mitigate the inherent risks of drug development through automation and technology, you make more informed decisions, need fewer development runs, speed up process development and manufacturing, and enjoy a shorter time-to-market for faster patient impacts.

2. Visualizing An Automated Solution For Data Management

Data automation software packages currently on the market already provide solutions for localized problems related to manual intervention. In most cases, it is trivial to identify a data automation solution for any given laboratory instrument. However, it is important that you take a step back and consider not just the software itself but the architecture in which it operates. Even software that is described as end-to-end may be deployed in such a way that it extends only throughout a limited area of a business rather than linking programs across entire development and manufacturing networks. When software solutions are deployed with a unified data management strategy and platform in mind, the resulting standardization of workflows extends beyond improving the consistency of operations across manufacturing scales; when implemented in a broad scope, integrated data management systems can result in quicker adoption of lessons learned and speed up the growth of process knowledge. This leads to more efficient operations throughout the business.

The ultimate solution would be a platform and software interface that can integrate and streamline process control and data management across the entire process development workflow. A standardized lexicon and user-friendly data visualization interface provide a deeper level of process knowledge, which allows faster and better decision-making. The software should also be able to communicate on standard profiles that are known in the industry, rather than customized ones unique to the software, and it should be developed with data integrity and security in mind. As the industry continues to grow and evolve, it is also critical to have an integrated system that can adapt to the rapidly changing biopharmaceutical landscape. Cloud technology has allowed many industries to become more connected and should be utilized in biopharma in the same way. Similar to Apple's iPhone™ software updates or Tesla's auto-drive feature upgrades, data management software should be developed in a way that can be continuously updated and improved with new and better features. What we consider to be "end-to-end" today may not be the case just a few years from now.

Companies continue to become increasingly integrated and rely more and more heavily on real-time data feedback to make manufacturing decisions. Integrated companies can do more with less, and therefore divert resources toward more critical tasks and scientific development, if obstacles related to data management have been removed. And with ambitious industrial paradigm shifts like continuous processing, which relies on a constant generation of data that must be stored, managed, and shared, we expect the demand for robust data management systems to continue growing in the foreseeable future. **This summary highlights just one of the changes we are seeing in the biopharmaceutical world, where the digitization of manufacturing using interconnectivity and real-time data is driving the industry toward new and exciting opportunities in drug development and manufacturing. Suppliers that focus on delivering the tools we need to reach our full potential serve as pioneers in this journey, as we all work together toward a better future of patient care.**



LA MAÎTRISE DE VOS ENVIRONNEMENTS STÉRILES

NOS PRODUITS

65 ans d'expérience dans la conception et la fabrication d'équipements et skids de process pour la préparation, le transfert et la stérilisation de produits de laboratoires et d'industries :

- Préparation
- Transfert
- Stérilisation
- Décontamination



BIOTECHNOLOGIE



PHARMACIE



COSMÉTIQUE



NUTRACEUTIQUE



AUTOCLAVES



ISOLATEURS / GLOVE BOXES

NOTRE EXPERTISE

De la conception à la maintenance, votre projet clé en main :

- Conception
- Fabrication
- Installation & qualifications
- Maintenance
- Rétrofit



CUVES & PLATEFORMES DE PROCESS



STÉRILISATEURS & DÉCONTAMINATEURS

NOUS CONTACTER

SOFAST 33290 Blanquefort (33), France
 T. +33 (0)5 56 35 08 40
 E. info@sofast-pharma.com
www.sofast-pharma.com

Réduire le risque de contamination : une priorité pour la nouvelle génération de techniques de production aseptique.

Christian DUNNE - ChargePoint Technology

Christian.dunne@thechargepoint.com

Le marché du médicament requiert de plus en plus de conditions de fabrication stériles. Face à cette demande croissante, l'industrie pharmaceutique recherche des solutions qui lui permettent d'atteindre ses objectifs en matière de traitement aseptique, sans compromettre l'efficacité de la production.



1. L'asepsie : une demande en forte hausse

Ces dernières années, l'industrie pharmaceutique a connu une explosion des demandes de traitement stérile – une tendance qui a encore augmenté cette année, malgré les perturbations économiques liées à la COVID-19. En 2020, le marché mondial du traitement aseptique était estimé à 62,2 milliards de dollars, et devrait atteindre 73,6 milliards de dollars d'ici 2027.

Plusieurs raisons expliquent ce besoin croissant de production aseptique des produits pharmaceutiques. Au premier rang, on peut citer l'essor des traitements parentéraux, avec notamment les médicaments injectables qui, par nature, doivent faire l'objet d'une fabrication et d'un conditionnement aseptiques afin de préserver la santé et le bien-être des patients. Le cabinet d'études MarketsandMarkets prévoit que le marché des médicaments injectables passera de 362,4 milliards de dollars en 2016 à 624,5 milliards de dollars d'ici 2021, avec un taux de croissance annuel composé (TCAC) de 11,5 % au cours de la période concernée.

L'augmentation de la demande pour ce type de traitement est due à la multiplication des diagnostics de maladies chroniques, telles que le diabète et le cancer, dans le monde entier. Avec le vieillissement des populations en Amérique du Nord et en Europe, et l'accessibilité à des soins de santé à long terme de plus en plus abordables dans les économies émergentes telles que la Chine et l'Inde, nous pouvons nous attendre à ce que la demande en soins parentéraux continue d'augmenter.

En outre, la volonté de mettre en place des traitements parentéraux plus centrés sur le patient conduit à l'apparition de produits innovants, tels que les seringues préremplies et auto-injectables, qui augmentent encore la popularité des solutions injectables. Un rapport du cabinet d'études Fortune Business Insights, intitulé "Prefilled Syringes Market Size, Share & Covid-19 Impact Analysis" (Taille et part du marché des seringues préremplies, et analyse de l'impact de la Covid-19) prévoit que le marché mondial des seringues préremplies atteindra 10,57 milliards de dollars d'ici 2027, avec un taux de croissance annuel composé de 10,5 % au cours de la période prévisionnelle. Ces

produits préremplis sont également soumis à des exigences de fabrication et de conditionnement aseptiques spécifiques, qui doivent être respectées pour garantir la sécurité et l'intégrité des produits. Tout cela entraîne une augmentation significative de la demande pour un traitement aseptique dans l'industrie pharmaceutique. Nous pouvons nous attendre à ce que les capacités de fabrication stérile continuent à être en forte demande au cours de la prochaine décennie.

2. Équilibrer les besoins entre asepsie et efficacité de production

Un défi majeur pour les entreprises pharmaceutiques qui cherchent à répondre à la demande accrue de traitement stérile est de parvenir à créer un environnement de traitement aseptique sans compromettre l'efficacité ni la productivité. L'incapacité à concilier ces deux défis pourrait augmenter les coûts de fabrication et réduire les résultats commerciaux. Pire, elle pourrait avoir un impact sur le retour sur investissement dans le domaine de l'innovation de produits, avec de potentielles répercussions négatives en termes d'allocation des ressources et d'intérêt pour le développement de produits novateurs. Dans ce contexte, les technologies utilisées dans le traitement aseptique ont fait l'objet d'un grand nombre d'innovations ces dernières années, et la posture des fabricants de médicaments en matière de commercialisation et de fabrication de médicaments stériles a également évolué. Ces deux développements jouent un rôle majeur dans l'amélioration de l'efficacité de la fabrication de médicaments stériles tout en optimisant la qualité des produits.

3. L'externalisation en hausse

Afin de répondre à la demande croissante de fabrication de produits stériles, de plus en plus de fabricants de médicaments externalisent leurs activités en se tournant vers des organisations de services contractuels.

Les organisations de développement et de fabrication sous contrat (CDMO) possèdent la souplesse nécessaire pour atteindre les objectifs du traitement aseptique. Ils ont à leur disposition des ressources financières, des cabinets d'expertise, des infrastructures et des capacités que de nombreux fabricants de médicaments ne possèdent pas en interne. En d'autres termes, ils peuvent rapidement lancer le développement de médicaments aseptiques et accroître la fabrication et le conditionnement des produits, en conformité avec les normes de qualité strictes requises, tout en réduisant considérablement les délais de mise sur le marché. Par conséquent, de nombreux projets de développement de médicaments stériles sont désormais traités par des partenaires externes. Or, si le recours à des partenaires contractuels offre de nombreux avantages aux fabricants de médicaments en matière de conseil et de soutien, l'externalisation de la production peut complexifier le processus de fabrication. Par exemple, dans le cadre d'une externalisation, les substances et les produits pharmaceutiques doivent généralement être transportés entre les différents sites et d'une région géographique à une autre, dans des conditions préservant leur stérilité. Cela crée nécessairement de nouveaux points de défaillance potentiels qui doivent être contrôlés pour prévenir la contamination des produits. Pour cette raison, les fabricants étudient de plus en plus la viabilité de solutions logistiques novatrices pour garantir l'intégrité des ingrédients et des produits sensibles pendant le processus de transport entre les sites.

4. Avancées en matière de transfert aseptique

Un certain nombre de solutions ont été étudiées ces dernières années pour favoriser le transfert en toute sécurité de substances stériles entre les sites de développement et de fabrication des médicaments.

L'une des solutions largement utilisées à l'heure actuelle pour le transport des IPA et des intermédiaires est l'utilisation de conteneurs en fibre ou en plastique comportant des doublures en matériaux souples. Cependant, malgré les avantages qu'ils offrent en termes d'efficacité de transfert, ces conteneurs posent des problèmes lorsqu'il s'agit de maintenir la stérilité lors de processus clés, tels que le remplissage, le scellage, la manipulation et la vidange.

Par ailleurs, les processus requis pour maintenir la stérilité à l'intérieur d'un conteneur pendant un transfert sont coûteux et exigeant en

termes de ressources et de temps. Cela va à l'encontre des impératifs du marché qui exigent des procédures plus rapides et plus efficaces et des coûts de production plus bas.

En réponse à ces défis, les fabricants de médicaments sont demandeurs de nouvelles générations d'équipements et de procédés permettant d'atteindre une stérilité optimale sans les inconvénients associés à l'utilisation de conteneurs en fibre ou en plastique et d'autres procédures actuelles qui compromettent l'efficacité de la production.

5. Les avantages des équipements à usage unique

Pour un nombre croissant de fabricants de médicaments et leurs partenaires, la réponse aux problèmes actuels est l'utilisation d'équipements hybrides à usage unique pour le traitement aseptique. Les équipements à usage unique présentent un certain nombre d'avantages majeurs pour le développement de produits pharmaceutiques stériles. Ils sont généralement faciles à utiliser, et ne nécessitent qu'une mise à niveau de la ligne de production ou une formation minimale. Conçus pour n'être utilisés qu'une seule fois avant d'être éliminés, ces équipements permettent de rationaliser considérablement les procédures d'hygiène nécessaires au maintien de la stérilité, réduisant ainsi les temps d'arrêt de production et améliorant l'efficacité. De plus, leur utilisation garantit l'intégrité des produits pendant le transport en dehors et au sein des sites de fabrication. Tout cela permet aux entreprises de garantir une qualité optimale des produits, tout en contribuant à optimiser l'efficacité des processus et à réduire les coûts de production.

Un excellent exemple d'équipement à usage unique dont la conception contribue à résoudre le double problème du maintien de la stérilité et de l'efficacité est la vanne papillon à double siège (SBV). Cette vanne solutionne le problème du transfert stérile des produits pulvérulents, y compris les substances et les médicaments en poudre au cours du développement et du processus de fabrication des produits pharmaceutiques. La technologie SBV permet d'obtenir une vanne en deux parties composées d'une moitié active et d'une moitié passive. Le composant actif est relié à l'équipement de la ligne de production, tandis que le composant passif est raccordé à un réservoir de remplissage. L'assemblage des deux moitiés de la vanne crée une seule plaque qui permet au produit de s'écouler de la ligne dans le réservoir via la surface intérieure de chaque moitié sans entrer en contact avec le milieu environnant, maintenant ainsi l'intégrité aseptique du produit. Il existe désormais une nouvelle version jetable du composant passif de la SBV qui peut aider à atteindre le même niveau rigoureux de traitement stérile tout en améliorant considérablement l'efficacité du procédé. Cette moitié passive jetable peut être raccordée à une poche souple à usage unique pour permettre le transfert étanche et stérile de produits pharmaceutiques pulvérulents entre chaque étape du processus de fabrication, ainsi qu'entre les sites de production. La moitié passive n'a pas besoin d'être nettoyée après utilisation, car elle peut être simplement éliminée entre les remplissages, ce qui améliore la productivité. Ces variantes de SBV jetables sont fabriquées dans l'environnement propre d'une salle blanche ISO6 et sont stérilisées aux rayons gamma avant d'être utilisées. À ce titre, elles peuvent être utilisées dans les environnements de traitement aseptique les plus rigoureux. Cette nouvelle génération d'**équipements hybrides stériles réutilisables et à usage unique** peut fournir un moyen de transfert aseptique des produits pulvérulents souple et efficace, et permet de réduire considérablement les temps d'arrêt coûteux associés au nettoyage, à l'entretien et à la validation d'un environnement exempt de contaminants.

6. L'avenir du traitement aseptique

Cet exemple n'est qu'une illustration de la manière dont l'industrie pharmaceutique exploite les avantages des équipements à usage unique afin d'assurer une fabrication stérile tout en améliorant l'efficacité des lignes de production. Cependant, des innovations sont en cours dans d'autres domaines d'application pour aider les fabricants de médicaments et leurs partenaires contractuels à atteindre leurs

→

objectifs en matière d'asepsie et de productivité. Par exemple, des **technologies de surveillance intelligente** sont maintenant intégrées dans les lignes de production pharmaceutique afin de fournir de précieuses données en temps réel sur les performances des équipements clés. Il existe deux principaux avantages à cela. Le fait de disposer de données de performance en temps réel peut aider les fabricants de médicaments à générer beaucoup plus rapidement des pistes d'audit riches en renseignements. Ainsi, les équipes de santé et de sécurité et les personnes responsables de la conformité réglementaire sont en mesure de gérer de manière proactive les programmes de validation des lignes aseptiques. L'arrivée des technologies de surveillance intelligente dans le secteur pharmaceutique promet d'autres transformations à venir. Ces technologies peuvent révolutionner les stratégies de confinement biologique traditionnellement utilisées dans la fabrication des médicaments, tout en fournissant aux fabricants un moyen fiable et entièrement automatisé de surveillance de l'état des vannes ou d'autres composants des lignes de production.

Grâce à la collecte d'informations en temps réel sur chaque aspect de la ligne de production, les opérateurs peuvent identifier les composants de la ligne qui nécessitent une maintenance avant qu'ils ne commencent à affecter la productivité – de précieux atouts pour planifier des actions préventives qui minimiseront les temps d'arrêt. Par ailleurs, la collecte de données peut aider les opérateurs à identifier les points à améliorer le long de la ligne de production afin d'accroître la qualité des produits et la vitesse de production. Les opérateurs peuvent accéder aux données à partir d'appareils individuels ou d'un tableau de bord accessible en ligne. Cet accès aux données à distance permet aux opérateurs de surveiller leurs lignes quand ils sont en déplacement, voire de surveiller des lignes auxquelles ils n'ont pas immédiatement accès. Au vu de tout cela, il est clair que la surveillance intelligente peut améliorer les performances opérationnelles, tout en stimulant la productivité des lignes et en aidant les fabricants de médicaments et leurs partenaires contractuels à gérer les risques d'une

manière plus efficace. Cette technologie offre également des capacités d'automatisation et de contrôle des performances des équipements en temps réel innovantes, qui donnent aux fabricants les outils dont ils ont besoin pour optimiser la stérilité des lignes de production de médicaments.

7. Exploiter la puissance de l'innovation pour améliorer l'asepsie

Ces dernières années, le marché de l'asepsie a connu une forte croissance qui ne montre aucun signe de ralentissement à court terme. L'un des principaux défis que devront relever les fabricants de médicaments et leurs partenaires de fabrication au cours des cinquante prochaines années sera de savoir **comment répondre à la demande de production stérile tout en améliorant l'efficacité de la production**. L'industrie pharmaceutique est en perpétuelle évolution, produisant sans cesse de nouvelles thérapies et technologies stimulantes et performantes. La question de savoir comment équilibrer les besoins en matière de stérilité et d'efficacité ne fera que s'accroître à mesure que de nouveaux traitements, assortis de nouvelles exigences strictes en matière de stérilité, feront leur apparition sur le marché et que les réglementations des principaux marchés évolueront en conséquence. Les fabricants de médicaments doivent tenir compte de tout cela, et prendre dès aujourd'hui des mesures pour pérenniser les procédés aseptiques afin de s'assurer qu'ils continueront à répondre aux exigences réglementaires toujours plus strictes.

Cependant, l'utilisation d'équipements avancés à usage unique, pré-validés et prêts à l'emploi, pouvant être intégrés sans effort aux processus de fabrication actuels, peut permettre aux fabricants de médicaments et à leurs partenaires contractuels d'affronter les nouvelles contraintes en toute sérénité. En se dotant d'équipements à usage unique qui confèrent de nombreux avantages en termes de commodité, de productivité et de contrôle, les fabricants ont l'assurance de rester compétitifs et performants à l'avenir.

WATER TECHNOLOGIES

Produisez vos Eaux Pour Préparations Injectables de manière RESPONSABLE !

Notre solution **Orion** est capable de fournir une EPPI de manière durable tout en répondant **aux normes des Pharmacopées** en vigueur.

Les technologies de base des skids Orion sont l'adoucissement, l'osmose inverse et électrodéionisation continue (un large éventail d'options est disponible : dégazage, UV et ultrafiltration). Elles sont **économiques en eau et en énergie** afin de réduire significativement votre empreinte environnementale !

Jusqu'à **30%** de réduction de CO₂ libéré pendant l'opération

Jusqu'à **90%** de rendement hydraulique

99% des matériaux utilisés sont recyclables

Aucun ajout d'additifs chimiques

www.veoliawatertechnologies.fr

Automated Parts Washer Virtual Factory Acceptance Test.

By Louis CARDINAL, Sylvain LATULIPPE, Paul LOPOLITO & Olivier VAN HOUTTE - Steris
paul_lopolito@steris.com

The factory acceptance test (FAT) is common practice to evaluate the design and operation of new equipment on the factory floor. End users gain valuable experience from experts that have designed, built, and tested hundreds of units. The FAT also identifies items that need to be addressed before the delivery and installation of the equipment. This practice has been used for decades and is extremely valuable.



The last year required changes in the FAT routine because of travel restrictions due to the COVID-19 pandemic, so virtual (or remote) FATs were implemented. These virtual FATs range from completely virtual events to hybrid models. This article reviews the virtual FAT process with attention to a hybrid model. As travel restrictions relax, a hybrid virtual model may be the new standard for automated parts washer FATs.

1. Introduction

Factory acceptance testing is a critical component in the acquisition of a cGMP automated parts washer because it can eliminate surprises during the commissioning and validation^[1-7]. Due to travel restrictions, manufacturers have shifted to a virtual or remote FAT (vFAT) model. The goal of a FAT is to ensure the equipment meets the user requirement specifications (URS), functional specifications (FS), and design specifications (DS)^[8]. Therefore, a vFAT can be challenging because the user must remotely ensure the equipment meets all these requirements.

The first instinct in coordinating a vFAT is to create a fully virtual experience using a live camera feed to enable remote customers to see through the eyes of the engineer executing the FAT. This approach seems feasible, but experience has shown that over-reliance on live camera feeds leads to several long days of streaming and watching videos, which is taxing for the engineer executing the FAT and the engineers remotely viewing the event. This discovery, along with many others gleaned over the course of fifty-plus vFAT events, has enabled the development of a much improved and more effective model. So much so that, even as the world transitions back to a normal state, the authors realize vFATs may well become the new normal, and that an effective approach will benefit

manufacturers and customers alike. This article shares an example of an optimized vFAT model for an automated parts washer and explores various aspects of the approach, format, and technology.

2. Virtual FAT planning

A successful vFAT requires considerable front and backend planning. A virtual conference platform needs to be defined and attendees invited. Depending on the platform, attendees may require permission to access the virtual event, which will need to be set up in advance. Different time zones of global attendees also require careful schedule planning. There may also be some restrictions on internet speed and internal/external firewalls. It is also recommended to schedule calls throughout the process. These calls should occur at a minimum with an introductory or “kick-off” call to review the daily schedule followed by a daily close-out meeting. The next day should start with a review of the testing schedule, identify any punch list items, and constraints. The follow-up calls are also a time to survey and describe any special requirements or features of the automated washer. Table 1 includes a two-day, vFAT activity planner.

Pre-vFAT	Day 1	Day 2	Post-vFAT
<ul style="list-style-type: none"> Review vFAT checklist Confirm testing dates Connectivity and permissions Pre-execution documents are ready Equipment is ready 	<ul style="list-style-type: none"> Kick-off meeting Introduction of Project Leader and FAT Leader Virtual FAT schedule review General overview of the unit Survey of special area and requirements Documentation review discussion *End of the conference call P&ID walk-down/ Equipment drawing walkdown Inputs and outputs verification Unit configuration and miscellaneous values review Alarm testing Punch list recordings FAT protocol scanned and sent 	<ul style="list-style-type: none"> Follow-up meeting Discussion on punch list items found on day 1 (if any) Show specific areas that need deeper attention HMI screen navigation *End of conference call Alarm testing (resume) Performance cycle Coverage test Additional verification Documentation review FAT protocol scanned and sent 	<ul style="list-style-type: none"> Wrap-up meeting Final punch list review Logistics of shipping and receipt of the unit

* Items listed after the end of the conference call can be performed virtually online or offline by the engineer performing the vFAT and recorded in the FAT documents.

Table 1: vFAT Activity Planner (2-day event)

3. Kick-off meeting

A typical vFAT should include a kick-off meeting to gather representatives from the Customer and the Equipment supplier

around the same table. By doing so, both parties can agree to the proposed agenda and make sure that expectations are met. This milestone can easily be achieved online, using well-known platforms such as Microsoft TEAMS, Google Meet, or Zoom. The manufacturer can then introduce its key players, such as the project manager and the FAT engineer, both instrumental in making the vFAT a success. Once everyone has a chance to get acquainted, a detailed review of the schedule can be performed.

Next, the vFA engineer will do a walkdown of the unit using a hands-free device connected to a WIFI network. This device is fitted with a camera, transmitting a live video feed of what the FAT engineer aims at while verbally commenting on the various unit components and sub-assemblies. Participants are encouraged to ask questions about the unit and its functionalities emphasizing customized designs and requirements. To complete this first online portion, the group will then review the documentation and address any pending questions.



Figure 1: Parts Washer from vFAT Engineer's Point of View

4. Pre-execution and pre-delivery documentation

It is important to provide the end-user with a copy of the unit documentation before holding the actual vFAT event. It allows end-users to review for any errors or corrections and validate their understanding of the purchased unit configuration and options. This documentation package typically comprises the following documents⁽⁸⁾:

- Transmittal letter
- Drawings showing the layout of the equipment, utilities, and installation requirements
- Process and automation components parts lists
- Process and Instrumentation Diagrams (P&ID)
- Recommended spare parts list
- General arrangement drawing showing the layout and location of the major components
- Wiring/electrical diagrams
- Functional specifications
- Project schedule
- FAT protocol (sometimes sent with the “certified for construction” or “issued for correction” package only)



Once approved, comments are implemented, and a revised copy is returned to the end-user.

5. Offline document review

As mentioned above, a typical FAT, whether virtual or in-person, is spread over two full days. The actual workload is slightly heavier when conducting vFAT's because the same tests are condensed over the same period, with the addition of an approximate two-hour virtual gathering each morning to debrief, discuss daily tasks, and answer any pending questions. While leading this effort, the FAT engineer cannot execute the FAT protocol and associated tests, which are sometimes done after normal operating hours to make up for the lost time.

6. Offline equipment FAT

Starting mid-morning, the FAT engineer first proceeds with a P&ID and equipment drawing walkdown, where all subsystems are depicted, and main washer functionalities are identified. Inputs and outputs are then verified to ensure that the signal's electrical continuity is achieved by activating the appropriate input/output on the control touchpad and confirming the response.

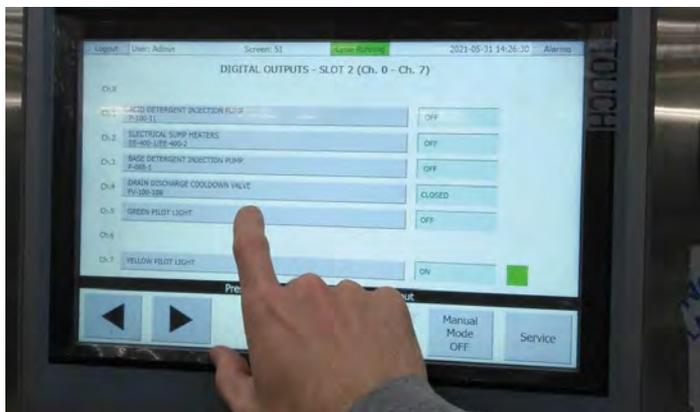


Figure 2: Digital output verification with hands-free device

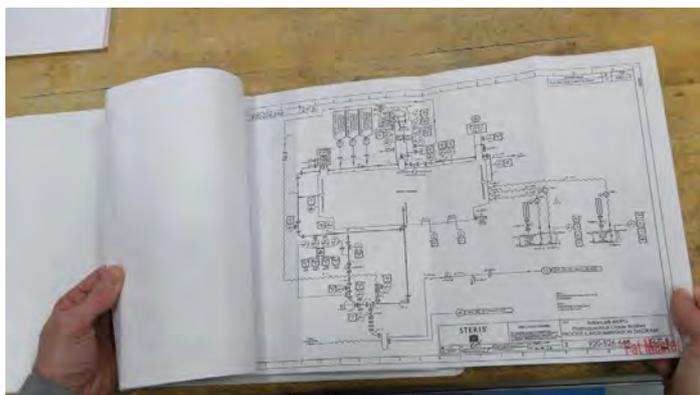


Figure 3: Virtual P&ID Walkdown with hands-free device

A review of the unit configuration shows what options have been ordered on the unit, on what screen they can be found and what purpose they serve, including miscellaneous values (e.g., cycle counter, number of cycles before next maintenance is due, maximum alarm time before filing authorization, communication lost alarm delay, etc.). It is a good practice to do performance testing at the factory as it may greatly reduce the time required for Performance Qualification (PQ) at the end-user site. Two categories of tests can be completed during FAT; coverage and cleaning, which are supplied with a protocol and a report. Coverage tests are done with a riboflavin solution at 0.2 g/L concentration and sprayed on representative parts. The components are then positioned on racks, loaded in the washer chamber, and rinsed with water. After completion of this short rinse phase, parts are inspected under a UV light while wet, and areas not properly rinsed

off will highlight and be easily detected. In addition to the riboflavin coverage test, another option is to repeat the test using the end-user master soil to verify performance. The clean parts are then inspected to make sure that the loading pattern is efficient. Running this test during FAT allows for easier modification to the rack arrangement instead of doing it once the equipment is installed at the end-user site. Any deviation noted during FAT is normally included on a punch list, which is reviewed at the end of the event. Items noted on the punch list can vary in nature, from mechanical, to software, to documentation. The end-user can ask for changes that are not considered an error or deviation, such as a design preference. Once all parties agree on the final list, changes are implemented, and the unit is then passivated, crated, and prepared for shipment.

A copy of the signed FAT protocol is scanned and provided to the end-user. The manufacturer can make additional verifications requested by the end-user if time allows.

7. Follow-up daily meetings

Each morning, the team takes a couple of hours to present what will be done during the day and review any punch list items that may have been captured the day before. It is also a good occasion to review prior day events and address any pending items. Items or areas needing deeper attention can also be raised during these short gatherings.

8. Post-delivery documentation

Post-delivery documentation is submitted to the end-user after the FAT, including any corrective actions that may have been noted and implemented. The documents are normally provided in paper and electronic format. Typical content includes [8]:

- Operator/User manual
- Manufacturing and qualification documentation
 - General arrangement drawings
 - Rack and accessories drawings, if available
 - Welding procedure specifications
 - Procedure qualification report
 - Heat number certificates
 - Surface finish report
 - Welding map drawings
 - Welding logs
 - Material certificates
 - HEPA filter certificates
 - Chemical delivery system specifications, if separate
- Control system validation documentation
 - Software history
 - Hardware design specifications
 - Software design specifications
 - Software module specifications
 - Software module test specifications
 - Software module test report
 - System acceptance testing (software test documentation)
 - System acceptance test report FAT protocol

9. Wrap-up meeting and final review of online and offline testing

At the end of the second day, a final review of the testing that occurred during the vFAT occurs typically. During this critical period, the end-user and the manufacturer review the original scope of work and ensure there are no discrepancies with what will be delivered. If all agree, the final documentation package and FAT protocol will be sent once pending items, such as punch list requests are implemented on the equipment. The next steps are cleaning, passivating, crating, and delivery of the unit.

10. Looking into the future

The traditional FAT approach of sending a team of engineers to perform the FAT at the factory floor in tandem with the equipment SME may be an outdated model for future FATs. The use of completely

online vFAT is strenuous for engineers on both sides. A hybrid vFAT model combining online and offline testing with active participation from all parties during the planning, execution, and closure is manageable and proven successful during the pandemic. As travel restrictions relax, we can imagine a hybrid traditional/virtual model emerging as the new normal. This model would combine the onsite factory testing found in the traditional model with engagement from a wider audience enabled by the vFAT format.

Conclusion

The concept of a vFAT was not considered a couple of years ago unless there was a perceived issue with the design or operation of the automated washer. If that was the case, morning and evening conference calls and/or recap meetings were scheduled to review punch list items and progress taken that evening or throughout the day to address the items quickly. With travel restrictions due to the global pandemic, there was no choice but to adapt to a virtual model. No matter which side of the fence you were on, a hundred percent live streaming of an FAT is daunting. However, spending extra time on the pre-planning activities and engagement of a larger audience during the kick-off and close-out meeting is extremely beneficial to the lifecycle of the automated washer. The hybrid vFAT model combines real-time viewing from the SME executing the FAT on critical elements, including equipment P&ID walk down, alarm testing, screen navigation, and other less critical elements that could be addressed offline, such as the document review. This hybrid model increases the time for execution and eliminates the cost associated with traveling, and expands the audience engaged in the event.

References

1. Van Houtte, O., P. Lopolito, and M. Dion. "Cleaning Validation Considerations for Automated Washing Systems." *Pharmaceutical Engineering*, Vol 37, No 2 (March 2017).
2. ASTM International Designation: E2500-20, Standard Guide for Specification, Design, and Verification of Pharmaceutical and Biopharmaceutical Manufacturing Systems and Equipment. ASTM International, West Conshohocken, PA, 2020.
3. Pharmaceutical Inspection Convention Pharmaceutical Inspection Co-Operation Scheme, Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products, PIC/S PE 009-15, 01 May 2021, Annex 15 Qualification and validation.
4. International Conference on Harmonization (ICH) of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients; Q7; September 2016, Section 12 Validation.
5. World Health Organization (WHO), Guidelines on Validation, May 2016.




STERIS

Life Sciences



**Vesta-Syde[®] SQ
64 st Ready-to-Use
Disinfectant Wipes**

**Receive a Free Sample
Save time & eliminate errors**

Investigation à distance, une option depuis la crise sanitaire.

Par Michel HERTSCHUH - Aktehom & Antoine AKAR - Humanim
Michel.hertschuh@aktehom.com

Le cas d'étude qui sera notre leitmotiv tout au long de l'article concerne un *media fill test* de routine (i.e. annuel) qui a été déclaré non conforme sans une identification claire de *root cause*. Les différents *media fill test* réalisés auparavant ont toujours été conformes et confirmaient la maîtrise des conditions aseptiques.



Le laboratoire a réalisé un inventaire exhaustif de la configuration des installations utilisées et des situations de risque de perte d'asepsie suivant la méthodologie des 5M. Cet état des lieux n'a pas abouti à un plan d'actions pour une remédiation avant exécution d'une nouvelle série de simulations aseptiques. Le laboratoire a fait appel à un tiers pour participer à l'investigation comme arbitre dans la **recherche de la maîtrise de l'Assurance de la Stérilité**. Compte tenu de la situation sanitaire Covid-19, notre intervention, initialement prévue sur site, s'est transformée en une enquête à distance. Celle-ci a été couronnée de succès grâce au concours du laboratoire et aux moyens de communication ayant été mise en place.

Cet article présente l'enseignement à retirer à la suite de cette expérience.

1. Les différences

Tout d'abord, parlons des différences entre une enquête classique et une enquête à distance. Pour une investigation dans le contexte décrit précédemment, il est important de pouvoir apprécier concrètement les locaux de production et les équipements mis en œuvre pour la fabrication et la mise sous forme pharmaceutique. Dans une investigation à distance, l'observation des installations et des pratiques n'est pas accessible directement. L'appropriation des événements et la recherche des causes possibles nécessitent des moyens astucieux d'accéder aux données et aux informations pertinentes pour mener l'investigation avec la qualité requise au nom de l'Assurance de la Stérilité. L'enquête se base principalement sur les interviews des différentes personnes clés

concernées par les événements survenus. Ces interviews permettent d'alimenter le dossier d'investigation.

Dans un travail d'enquête, le partage avec les personnes du site est essentiel que ce soit in situ ou à distance. L'avantage d'être sur place est l'interactivité et la réactivité accrue auprès des interrogés. Le langage corporel (*body langage*) et les comportements lors des interviews peuvent apporter des informations à propos des données récoltées. Ils sont d'une certaine manière une métadonnée, c'est-à-dire une donnée servant à définir ou décrire une donnée d'investigation dans le cas présent.

Dans le cas des interviews à distance, les discussions ne permettent pas de lire les réactions dans la gestuelle prise. Par ailleurs, le port du masque ne permet pas non plus de décrypter les réactions sur le visage des personnes et cela est vrai que les interviews aient lieu à distance ou in situ. En situation de Covid-19, le port du masque rend cette capture de métadonnées quasi impossible. Les enquêteurs devront choisir entre le collectif ou l'individuel qui permettrait d'avoir les conditions sanitaires requises pour éviter le port du masque et ainsi capter le *body langage*. Dans le cas de l'interview collectif, les enquêteurs sont privés de cette partie d'information et n'ont donc aucune possibilité de confronter des réactions et de statuer sur la justesse des données fournies. Dans tous les cas, l'approche de recueil doit s'appuyer sur la technologie de conversation télévisuelle (voir section ci-après).

2. Ce qui est comparable

Comme il y a des différences, il y a aussi des caractéristiques comparables entre une enquête classique et une enquête à distance. Celles-ci sont les atouts qui promeuvent l'analyse télévisuelle en donnant souplesse et adaptabilité aux intervenants.

Tout d'abord notons cette volonté partagée entre les différents intervenants de résoudre le problème ensemble que ce soit à distance ou sur site. La distance est un élément relatif grâce à la technologie d'aujourd'hui où la voix et l'image rendent le partage possible des éléments d'entrée (*problem statement*) et des données supportant le problème à résoudre. C'est l'intérêt premier des participants de fournir tous les éléments nécessaires à l'investigation dans les mêmes conditions et qualité à distance qu'in situ. Le support est évidemment électronique en cas d'enquête à distance ou le devient par nécessité de la distance par le scanning des supports.

La revue des documents, en cours d'investigation, reste inchangée avec possibilité de co-lecture avec un expert local avec ou sans présence d'un représentant d'Assurance Qualité. Le document est alors partagé sous une application de bureau à distance et l'expert explique le contenu, tout en faisant défiler le document en question. Cet échange entre expert et investigateur est tout à fait comparable par rapport à une situation d'audit sur place.

3. Comparaison avec les inspections réglementaires à distance ?

Notre expérience est à mettre en parallèle avec les inspections réglementaires à distance (Remote Inspections) sur la base de Guidelines associées (e.g., PIC/s, FDA, PMDA, MHRH). L'investigation menée sur le MFT non conforme se rapproche du modus operandi des inspections réglementaires pour des audits à distance. Elle requiert une préparation accrue des supports de partage et la mise en place d'un environnement virtuel (*cloud*) sécurisé (*sharepoint*) pour déposer en temps réel les documents demandés. Dans le cas des inspections réglementaires, il faudra éviter de partager son environnement serveur ou sa gestion documentaire. Il est important de répondre précisément aux questions posées et aux demandes de documents. Il faut conserver l'organisation du front-office versus back-office. Un élément utilisé par les inspections réglementaires à distance est la revue des rapports d'inspection antérieurs des autorités locales.

4. Les facteurs clefs de succès

Aux vues des éléments détaillées ci-dessus, nous pourrions croire que l'enquête à distance ne présente pas d'obstacles insurmontables pour une investigation pertinente d'une problématique particulière ou de la maîtrise des opérations en général. En réalité, les différences décrites précédemment sont handicapantes si la technologie ne vient pas à la rescousse. Les facteurs clefs de succès requièrent un temps de préparation pour le partage à distance et des moyens technologiques adaptés à ce type de travaux.

Tout d'abord, une enquête à distance ne peut pas se faire seul. Il faut au moins un binôme avec des rôles bien définis (un leader et un support) pour réaliser pleinement l'investigation et les interviews. L'utilisation des outils de visioconférence nécessite une attention plus importante que dans le cas d'une réunion plénière. Il est donc important de séparer les rôles de leader/animateur et de support. Idéalement **les deux enquêteurs doivent avoir des cursus professionnels complémentaires et des expertises communes.**

Dans notre exemple, le leader menait les discussions, orientait le cours de l'investigation pendant que le support avait la charge de capturer les informations et croiser les données pour mettre en évidence les incohérences et les points à éclaircir. A tour de rôle, les questions sont posées par les deux enquêteurs et chacun rédige des minutes (compte-rendu) en vue d'une consolidation des données. Le support est chargé de faire les captures d'écran pendant les interviews et les moments de partage pour disposer de preuves et de données additionnelles à apporter au rapport d'investigation. Ce sont ces captures d'écran qui sont un atout de l'enquête à distance et qui permettent de challenger *a posteriori* les conclusions entre elles.

Dans notre cas d'investigation sur un MFT non conforme, le binôme

doit disposer d'un *background* commun d'assurance de la stérilité et un benchmark large sur les infrastructures et équipements des zones aseptiques. Par ailleurs, les expériences dans la maîtrise de l'asepsie doivent être réparties dans le binôme pour permettre de poursuivre l'investigation avec toute l'agilité requise et sans interruption. Les différentes thématiques associées à cette maîtrise sont de façon non exhaustive les technologies barrières, la stérilisation des composants, le monitoring environnemental, les contrôles microbiologiques, les flux d'entrée et de sortie des zones, les pratiques aseptiques, etc. Une prise de connaissance des données d'entrée en avance de phase et pendant l'investigation est nécessaire et donc le laboratoire doit les transmettre ou les déposer dans un environnement partagé (*sharepoint*). A l'instar d'une inspection réglementaire, **plus le circuit de mise à disposition des documents, informations et données est agile et rapide, plus l'enquête à distance gagne en efficacité** et est comparable à une enquête classique. Cette fluidité n'est possible que si nous parlons d'un partage transparent et d'une confiance mutuelle. Pour accéder aux zones de production ("scène du crime"), il est fortement recommandé de disposer des technologies récentes de réalités avancées permettant de visualiser les lieux et les situations.

Dans notre exemple, le laboratoire était en mesure de nous faire vivre les locaux de l'intérieur, comme une visite où nous sommes dans les couloirs de production avec accès visuels des zones classées, en particulier B et A. L'usage d'une paire de lunettes avec une réalité augmentée a permis de voir au travers du SME local ou du responsable de zone et de nous indiquer les points sensibles pouvant impacter le résultat non conforme du MFT. L'emploi de cette technologie de **Smart Glasses** (photo, vidéo, communication) se démocratise au niveau des laboratoires pharmaceutiques. Le revers de la médaille est que les Smart Glasses requièrent une couverture Wifi parfaite des locaux de production (ce qui n'est pas toujours le cas) et de la bande passante tant au niveau du site qu'au niveau du bureau de travail des enquêteurs. Sans un réseau performant en termes de débit descendant et surtout montant, ce type de partage en temps réel en zone s'avère être frustrant et génère des pertes de temps en cours d'investigation. Une autre technologie consiste à **digitaliser l'ensemble des locaux de production** pour permettre de visualiser un 360° de chacune des pièces en réalité virtuelle accessible depuis un lien "cloud" sécurisé.

Cette visite des locaux peut alors être complète mais elle n'est pas en temps réel. Bien évidemment disposer d'un environnement digitalisé pour une telle visite est une question d'anticipation et de temps de mise en œuvre. Cette capture 360° est un outil qui est utile au-delà des enquêtes, audits et inspections à distance. Elle permet à tous les métiers support d'accéder aux zones de production pour mieux appréhender et comprendre les procédés de fabrication et potentiellement, d'identifier des points d'amélioration. L'enquête à distance ne peut se limiter à des conférences téléphoniques et impose que les échanges se fassent en vidéo-conférences permettant ainsi la revue des documents avec possibilité de co-lecture avec un SME local. Vous avez compris que l'un des facteurs clefs de succès est structurel et conditionné par les lieux et conditions de travail à distance.

5. Les risques d'échec

Si transparence et confiance ne sont pas de mise, il y a un risque de manipulation des enquêteurs. Si les interlocuteurs souhaitent omettre des informations, il sera plus facile d'y arriver en ayant les enquêteurs à distance.

Un autre risque est de passer à côté de quelque chose de significatif dans le cadre de l'investigation. Les interlocuteurs locaux connaissant bien les éléments présentés et ne seront pas surpris ni interloqués par ce qu'ils présentent alors qu'une tierce personne voyant de visu sera interpellée par une installation, une information inhabituelle.

Cet élément d'appréciation direct par les enquêteurs est plus limité dans le cadre d'une investigation à distance et peut permettre de ne pas voir un élément potentiellement significatif.

Quand on passe dans un atelier, il y a des choses qui attirent l'œil de l'enquêteur de par son expérience. Avec une investigation à distance l'enquêteur ne peut pas constater avec la même vision d'ensemble. L'échec réside principalement dans le manque d'information ou dans la présentation d'une information dans un contexte/environnement partiel.

Conclusion

L'investigation à distance est une opportunité pour le maintien d'activités en période de crise sanitaire. Cependant il est nécessaire de préparer ce type d'intervention afin de garantir l'organisation et les moyens technologiques pour une mise à disposition d'informations de qualité. Ceci est nécessaire pour un bon aboutissement et la pertinence de l'investigation. L'investigation à distance, c'est OUI sous conditions et avec précautions !

Note : Les métadonnées, dans le cas d'une investigation, sont l'indice de pertinence des données de base et du rapport d'enquête. Elles permettent de l'identifier, de le décrire, d'expliquer l'origine de sa création, son utilité et ses destinataires.



*Your Industrial **STERILIZATION**
and Crosslinking Partner
Providing a tailored solution
to your needs now and in the future.*

IONISOS, one of the leading European companies in the field of industrial sterilization, offers its services to the Medical Devices and Pharmaceutical Industry across Europe.

With more than 60 years of experience, we provide to our clients an outstanding tailored sterilization service throughout our wide network of sites with 3 complementary technologies; 4 gamma sites (France and Estonia), 3 e-beam facilities (France, Spain and Germany) and 2 ETO plants (France).

Headquarters

13 chemin du Pontet - 69380 Civrieux-d'Azergues
Tél : +33 (0)4 81 65 47 00

Gamma sites

Dagneux - France • Pouzauges - France
Sablé-Sur-Sarthe - France • Tallinn - Estonia

Ethylene oxide sites

Civrieux - France • Gien - France

E-Beam sites

Bautzen - Germany • Chaumesnil - France • Tarancón - Spain

www.ionisos.com



See The Light



*The Future of Sustainable LAL
Recombinant Cascade Reagent
Has Arrived!*



Recombinant *Limulus* Amebocyte Lysate
www.PyroSmartNextGen.com

Keep Your Method, Make An Impact

No Animal Content - Horseshoe Crab Blood Free

Same Cascade, Instrument & Preparation Steps

No Cross Reactivity With 1,3- β -D-Glucans



 **Associates of Cape Cod Int'l, Inc.**
Your Endotoxin & Glucan Experts

www.acciuk.co.uk • (+44) 151.547.7444
Associates of Cape Cod, Inc. - a Seikagaku Group Company