

la vague.

c3p.org

le magazine
de la pharma et des biotechs

Janvier - février - mars 2025

n°84

Médicaments de
Thérapie Innovante et
Annexe 1. Analyse de
son applicabilité

Maintaining
contamination control
in advanced therapy
medicinal product
manufacturing

Statistical Approach
to Aseptic Process
Simulation:
Representativeness
and Proactive Alert
Limit Setting for
Aseptic Interventions

Détection à 100% des
défauts critiques PP

How Can the Industry
Drive Down the Cost of
Goods to Better Serve
the Patients?



Biothérapie.

Sommaire

3 Édito → L'ère de la biothérapie : innovation et excellence en bioproduction

4 Contributeurs → Ils ont participé à ce numéro

5 Billet d'humeur → A lire avec humour ... mais pas trop

6 Réglementaire → L'outil RING

7 Actualités A3P → Agenda 2025

8 Bioproduction → Médicaments de Thérapie Innovante et Annexe 1. Analyse de son applicabilité

15 Gene Therapy → How Can the Industry Drive Down the Cost of Goods to Better Serve the Patients?

18 Biotherapy → Maintaining contamination control in advanced therapy medicinal product manufacturing

22 Gene Therapy → A Plug-and-Produce GMP Plant for Cell and Gene Therapy

28 Bioproduction → Maîtrise des risques : Stratégies et innovations pour sécuriser le développement des biomédicaments

33 APS → Statistical Approach to Aseptic Process Simulation: Representativeness and Proactive Alert Limit Setting for Aseptic Interventions

38 Water → Comparative Study of WFI Pretreatment Performance Electrically Based Pretreatment Outperforms Media-Based Pretreatment

42 Inspection visuelle → Détection à 100% des défauts critiques PP

48 Environnement → Environnement. L'industrie pharma doit réduire sa trace carbone, ...le traitement d'air. Part 1

n°84

la vague.

Janvier - février - mars 2025

Numéro offert aux adhérents de l'Association (valeur 10€)

Directrice de la Publication Anne RIGOULOT

Rédacteur en chef Frédéric BAR

Comité de lecture

Marie BUNEL, Frédéric ESTASSY, Arnaud MARGUIER, Hervé TASSERY, Lauriane ZUCHUAT

Coordination, DA & conception

Sophie TORQUE

storgue@a3pservices.com

Ass. conception

Martial JULLIEN

Impression

VL développement

42000 Saint-Just-Saint-Rambert

Éditeur

A3P Association

30, rue Pré Gaudry - 69007 Lyon

Dépot légal à parution

N° d'ISSN : 1298-0471

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

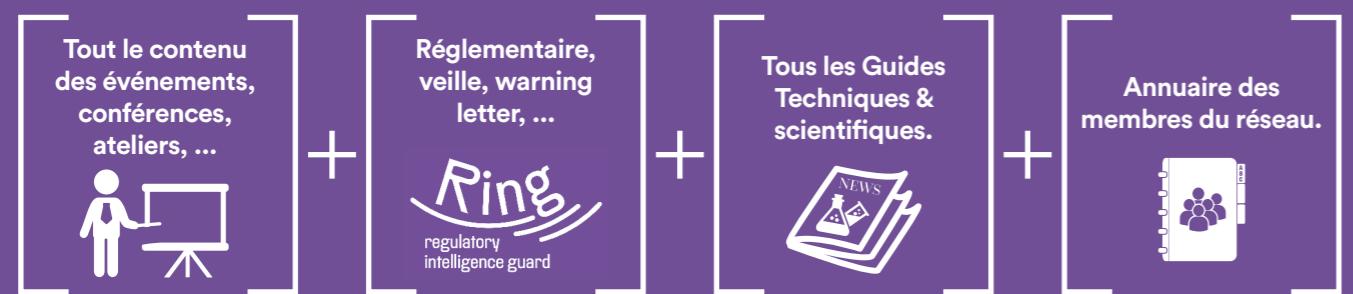
Tirage : 2000 exemplaires. Imprimé sur du papier issu de forêts durables.



Les avantages de l'adhésion.

Inscrivez le site* de votre entreprise et faites bénéficier de toute la base documentaire à vos collaborateurs !

Depuis votre espace personnalisé sur le site a3p.org, bénéficiez de tous les contenus techniques, scientifiques (supports de conférences et guides), accédez aux annuaires adhérents et sociétés, profitez de l'outil de veille réglementaire RING, participez à des événements privilégiés, utilisez l'application mobile, recevez tous les trimestres sur votre bureau la version papier du magazine La Vague, ... et surtout faites partie du Réseau de l'Industrie du propre & stérile !



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

*La cotisation Site fait référence à une adresse postale d'un laboratoire de production d'une société prestataire / fournisseur ou d'un siège social. Le montant est défini selon le nombre de salariés attachés au site. Cotisation valable 1 an de date à date et dans tous les pays où l'Association A3P est représentée.

Édito. L'ère de la biothérapie : innovation et excellence en bioproduction

Jean-Louis BELMON - Membre du CA a3p

"Le marché de la biothérapie connaît une véritable révolution."

Avec une croissance annuelle soutenue et une montée en puissance des produits biologiques dans les pipelines des laboratoires pharmaceutiques humains et vétérinaires, la bioproduction est devenue le cœur battant de l'innovation thérapeutique.

En France, les biothérapies connaissent un développement considérable. Ce progrès est soutenu par des stratégies nationales et européennes. L'une de ces stratégies est la "Stratégie Biothérapies – Bioproduction de Thérapies Innovantes" (SABB), qui fait partie du plan France 2030. En parallèle, des programmes de financement importants sont mis en place, notamment par Bpifrance et d'autres organismes. Ces initiatives visent à positionner la France comme un leader européen dans le domaine de la bioproduction. L'objectif est également de renforcer la production et la souveraineté en matière de thérapies innovantes.

À l'aube de cette nouvelle ère, il ne s'agit plus seulement de produire des molécules innovantes, mais de le faire de manière agile, efficiente et durable. Les procédés de fabrication, qui étaient autrefois figés, évoluent aujourd'hui vers des modèles plus flexibles et intégrés. Des avancées comme les systèmes de production en continu, l'automatisation avancée, ou encore les biotechnologies basées sur l'intelligence artificielle redéfinissent les standards de notre industrie.

Dans ce contexte, la biothérapie illustre parfaitement cette transformation. Qu'il

s'agisse des anticorps monoclonaux, des thérapies géniques et cellulaires ou des vaccins à ARN messager, ces produits imposent de repenser nos pratiques, depuis les phases de développement jusqu'à la production à grande échelle. Les défis sont multiples : garantir la sécurité et la qualité des produits, réduire les délais de mise sur le marché et minimiser l'impact environnemental des processus industriels.

Mais ces défis sont également une formidable opportunité de collaboration. Les acteurs de la bioproduction, qu'ils soient équipementiers, fournisseurs de matières premières, prestataires de services CRO/CDMO ou fabricants, jouent un rôle clé dans cette transition. C'est dans cet esprit que notre industrie, traditionnellement cloisonnée, doit embrasser l'intelligence collective.

Partager les bonnes pratiques, co-développer des technologies innovantes, et échanger sur les expériences terrain sont autant de leviers pour renforcer notre compétitivité et notre résilience face aux enjeux de demain.

En parallèle, les cadres réglementaires évoluent pour accompagner ces mutations. Les autorités de santé reconnaissent l'importance des procédés

innovants et encouragent des approches plus pragmatiques, telles que le Quality by Design ; offrant un cadre structuré pour améliorer la qualité, la reproductibilité et l'efficacité du développement des vaccins, tout en réduisant les coûts et en augmentant la confiance des instances réglementaires et des patients. Cette convergence entre innovation technologique et évolution réglementaire doit être perçue comme une opportunité : celle de construire un cadre de production qui réponde aux besoins de millions de patients tout en respectant les standards les plus élevés.

Nous sommes convaincus que l'avenir de notre industrie repose sur l'audace et la capacité d'innovation de ses acteurs. L'édition de ce mois-ci mettra en lumière des initiatives inspirantes, des retours d'expérience concrets et des perspectives de développement qui reflètent la richesse et la diversité du secteur.

Au sein d'une industrie en perpétuelle évolution, où chaque défi est une invitation à se surpasser, nous avons un rôle essentiel : celui d'être les artisans d'un futur où les innovations biothérapeutiques redéfinissent la santé de demain. Ensemble, construisons ce futur.



Billet d'humeur. A lire avec humour ... mais pas trop !

Lionel MONTÉMONT - Membre du CA a3p

"Normalement lié à un thème d'actualité ce billet d'humeur y échappera tant cette dernière est morose, inquiétante, stressante voir malsaine... Et qu'on me laisse garder ma bonne humeur !"

A l'heure où le Doliprane® fait mal à la tête, où le ciel nous tombe sur la tête et où les politiques s'embrouillent, je laisse volontiers les médias "d'actualités" faire la part belle au catastrophisme et à l'exhibitionnisme ... Il paraît que c'est vendeur.

Quant à moi, je préfère utiliser l'opportunité donnée pour faire de ce billet un plaidoyer pour la bonne humeur, une promotion de l'optimisme, une ode à l'insouciance.

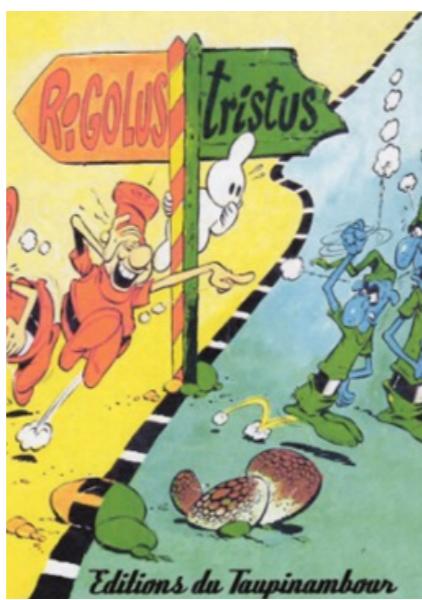
Soyez rassurez !! Aucune volonté de ma part de me poser là en grand inquisiteur du bonheur, gourou bien-pensant et donneur de leçon. Le sujet est suffisamment bien document. Il existe pléthore d'ouvrages à succès liés au développement personnel, au lâcher prise et autres techniques de relaxation et encore bien plus d'influenceurs à millions de followers, pleins de bon conseils (et de bons produits avec code promo) ...

... et là, je réalise ce que je viens d'écrire !!

La situation serait à ce point que nous ayons besoin d'apprendre ou réapprendre à être heureux, à tout simplement se sentir bien ?

Nous l'avons tous déjà été, j'en suis persuadé. Souvenez-vous de ces jours heureux. De cette ritournelle fredonnée

→
édition Pif gadget



Merci à eux ! Ils ont participé à ce numéro.

Rédactrices de " Médicaments de Thérapie Innovante et Annexe 1 : analyse de son applicabilité"



Gaëlle CAPLAT

→ CELLforCURE by SEQENS
Gaëlle leads the Quality Assurance at CELLforCURE by Seqens, with over 20 years in the pharmaceutical industry. Her background includes cell line development, production and quality roles, with expertise in microbial & viral safety. She focuses on ensuring the appropriate level of safety, efficacy and compliance of the ATMPs produced at CfC. Gaëlle holds a Master's degree in Molecular and Cellular Biology with a specialization in Biotechnology and a university diploma in Immunology and Biotherapy.



Rédacteurs de " Gene Therapy. A Plug-and-Produce GMP Plant for Cell and Gene Therapy"



Dr. Ulf BETHKE

→ Miltenyi Biotec
Executive Expert Cell and Gene Therapy APAC, Miltenyi Biotec B.V. & Co. KG 29 years with Miltenyi Biotec, leading Clinical Product Division for clinical manufacturing and control, QA and RA. Specialized Pharmacists for Pharmaceutical Technology and holds a doctorate in biochemistry and immunology.



Dr. Hermann BOHNENKAMP

→ Miltenyi Biotec
VP – Business Development APAC, Miltenyi Biotec B.V. & Co. KG. 15 years with Miltenyi Biotec, leading clinical marketing for CAR T cell product development; country manager for Miltenyi Biotec Australia; VP Business Development.



Sophie MICHEL

→ SMichel Consulting
Consultante disposant de plus de 20 ans d'expérience, j'accompagne les entreprises de la Santé dans la gestion de leurs projets (Médicaments de Thérapie Innovante, Injectables, Formes sèches et liquides, Dispositifs Médicaux, Compléments Alimentaires) :
- Accompagnement en Assurance Qualité et Conformité, audits et formations
- Conception, suivi et qualification d'ateliers de production



Stefan Robert KAPPELER

→ Exyte
Stefan R. Kappeler works at Exyte as Senior Director Biopharma & Regulatory. He received his PhD in molecular biotechnology from the Swiss Federal Institute of Technology in Zurich and has over 30 years of experience in life sciences.



Keren ZALKIND ZIGELBOIM
→ Biopuremax

Rédactrice de "How Can the Industry Drive Down the Cost of Goods to Better Serve the Patients?"



Emmanuelle CAMEAU

→ Cytiva
Emmanuelle is driven to solve customer challenges such as how to reduce manufacturing burdens through process improvement and innovative solutions. She has a proven track record and 17+ years of experience in process development and manufacturing of biologics and advanced therapies, especially viral vectors and stem cells, and currently works for Cytiva as Scientific Director, Viral vectors.

Rédacteurs de " Comparative Study of WFI Pretreatment Performance Electrically Based Pretreatment Outperforms Media-Based Pretreatment"



Pierre-Mehdi HAMMOUDI, PhD

→ MabDesign
Diplômé de l'Université de Genève, Pierre-Mehdi fait partie de l'équipe de MabDesign en tant que Responsable Evénementiel Scientifique, où il supervise l'organisation d'un congrès à fort impact centré sur les bioprocédés. À la pointe de l'innovation dans la fabrication biopharmaceutique et grâce à la collaboration avec des acteurs industriels et académiques de premier plan en France et en Europe, le congrès offre un point de vue unique sur les tendances émergentes et les projets révolutionnaires dans le secteur.



Keren ZALKIND ZIGELBOIM

→ Biopuremax

Rédacteurs de " Détection à 100% des défauts critiques PP"

Membres du

→ GIC Inspection Visuelle
Delphine AMOURET → ASPEN NDB
Steven MAZOUNI → NOVONORDISK

Jonnathan TAFFORIN
Cécile CHOPINET → SANOFI
Valérie RAUTREAU → LILLY
Jean-Michel TASSERIT → AVI CONSULTING

Sabrina DI VICO → LEO PHARMA
Djonna RIGOT → SANOFI
Elise TOURLET → UCB

Gregory DUVAL → TEOXANE
Chiara SINITO → WILCO
Jeremy UDE → NOVONORDISK
Alban LANGLOIS → ASPEN NDB

Rédacteur de " Maîtrise des risques : stratégies et innovations pour sécuriser le développement des biomédicaments"



Pierre-Mehdi HAMMOUDI, PhD

→ MabDesign
Diplômé de l'Université de Genève, Pierre-Mehdi fait partie de l'équipe de MabDesign en tant que Responsable Evénementiel Scientifique, où il supervise l'organisation d'un congrès à fort impact centré sur les bioprocédés. À la pointe de l'innovation dans la fabrication biopharmaceutique et grâce à la collaboration avec des acteurs industriels et académiques de premier plan en France et en Europe, le congrès offre un point de vue unique sur les tendances émergentes et les projets révolutionnaires dans le secteur.

Rédacteur de " Statistical Approach to Aseptic Process Simulation: Representativeness and Proactive Alert Limit Setting for Aseptic Interventions"



Walid EL AZAB

→ QPProservices
Walid El Azab is an Industrial pharmacist, a Qualified Person (QP), a green belt certified and is a Senior Manager Technical Services for STERIS. His areas of expertise include both upstream and downstream pharmaceutical operation and validation in non-sterile and sterile process. Walid's responsibilities and experience have also included project management, handling deviations and complaints, releasing raw materials, drug products and investigational medicinal products (IMP), conducting external audits of suppliers, and leading customer and regulatory audits and develop strategy approach for process, cleaning, and system gap analysis. He is an active member of the PDA, ISPE, ECA, and A3P associations

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.

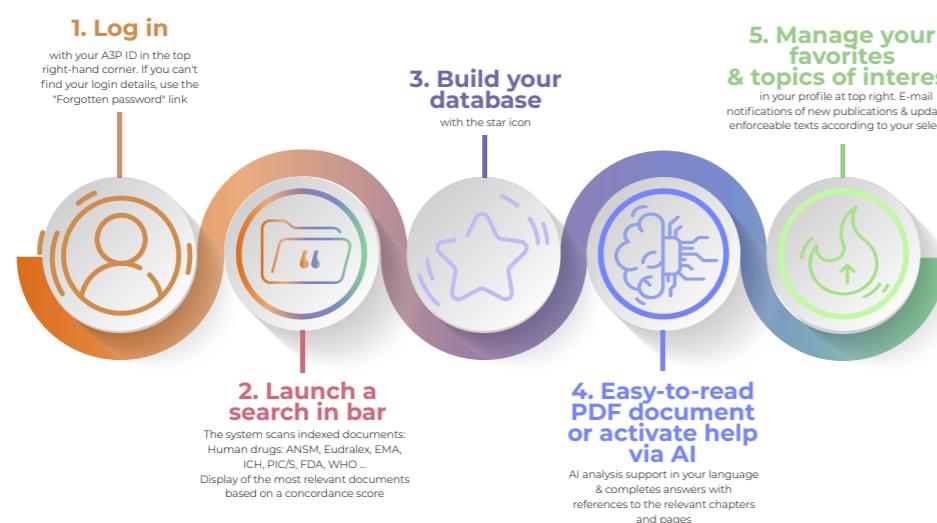
→ Coordonnées des contacts page 2 ←

Rélementaire. Ring.



A few examples of the latest indexed docs

- FDA - Data Integrity for In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies
- FDA - Artificial Intelligence & Medical Products: How CBER, CDER, CDRH, and OCP are Working Together
- FDA - Handling and Retention of BA and BE Testing Samples
- EMA - Appendix 3: Enhanced Ames Test Conditions for N-nitrosamines
- EMA - Guideline on quality, non-clinical and clinical requirements for investigational advanced therapy medicinal products in clinical trials
- ...



www.a3p.org/ring/

Actualité. vos rendez-vous en 2025.

Switzerland Forum

Annex 1 GMP Eu
conférences | ateliers | exposition
→ Lausanne, Suisse
11 & 12 mars 2025

Forum Product Life Cycle

conférences | ateliers | exposition
→ Lyon, France
19 & 20 mars 2025

Spain Congress Aseptic Process

High potency / Advanced Therapies / Single Use / Annex 1
conférences | ateliers | exposition
→ Madrid, Espagne
25 & 26 mars 2025

Congrès Maroc

conférences | ateliers | exposition
→ Marrakech, Maroc
17 & 18 avril 2025

Congress Middle East

conférences | exposition
→ Egypte
14 & 15 mai 2025

Forum Algérie

CCS / Analyse de risque / Gestion OOS-OOT / Eau / Nettoyage
conférences | ateliers | exposition
→ Alger, Algérie
21 mai 2025

Congrès Cosmétique

conférences | ateliers | exposition
→ Lyon, France
12 juin 2025

Switzerland Forum

conférences | ateliers | exposition
→ Lausanne, Suisse
17 juin 2025

Forum Technologie Barrière Lyophilisation

conférences | ateliers | expositions
→ Tours, France
25 & 26 juin 2025

Belgium Forum

conférences | ateliers | exposition
→ Belgique
5 juin 2025

Forum Algérie

Annexe 1 / Lyo / Analyse de Risque / Inspection Visuelle
conférences | ateliers | expositions
→ Barcelone, Espagne
nov. 2025

Forum BFS

conférences | ateliers | exposition
→ Lyon, France
25 & 26 nov. 2025

a3p.org build events

Programmes & inscription
www.a3p.org

Congrès international de Biarritz

Système Qualité Pharmaceutique
ICH Q10 / Sterile Manufacturing
conférences | ateliers | exposition
→ Biarritz, France
7, 8, & 9 oct. 2025

Congress South of Africa

Système Qualité Pharmaceutique
ICH Q10 / Sterile Manufacturing
conférences | ateliers | exposition
→ Afrique du Sud
7, 8, & 9 oct. 2025

Forum Algérie

Contrôle Qualité / BFS / BPD /
Digitalisation SI
conférences | ateliers | exposition
→ Alger, Algérie
18 & 19 nov. 2025

Spain Forum Digitalization

conférences | ateliers | exposition
→ Barcelone, Espagne
nov. 2025

Forum Single Use Systems

conférences | ateliers | exposition
→ Lyon, France
2 & 3 dec. 2025

Biotherapy. Médicaments de Thérapie Innovante et Annexe 1 : Analyse de son applicabilité

Gaëlle CAPLAT → CellforCure by SEQENS & Sophie MICHEL → SMichel Consulting



Avec l'entrée en vigueur de la dernière version de l'Annexe 1, des questions subsistent sur son applicabilité à la production de Médicaments de Thérapie Innovante. Alors, comment naviguer dans cette période de transition, en attendant la révision de la partie IV en 2026 ?

La grande diversité des procédés, l'évolution rapide des technologies, la taille parfois réduite des lots de production sont les raisons principales de l'existence de textes réglementaires spécifiques à la production de Médicaments de Thérapie Innovante (MTI). Datant de novembre 2017, la partie IV des Bonnes Pratiques de Fabrication est un texte considéré comme "auto-portant" et se suffit à lui-même.

Cependant, la révision de l'Annexe 1, entrée en vigueur en France le 14 juin dernier, peut poser question. Son champ d'application ne mentionne pas spécifiquement les MTI, mais pour autant, ceux-ci sont, dans une écrasante majorité, des médicaments stériles injectables. L'application de quelques articles de cette directive est compliquée, pour ne pas dire impossible, sur certains procédés/produits. L'annexe 2A du PIC/S, à sa parution en avril 2021, avait d'ailleurs cartographié les liens et les exceptions à l'Annexe 1.

Dans l'attente de la révision officielle des textes réglementaires, nous avons appliqué une approche similaire afin d'essayer de clarifier les éléments applicables et ceux qui le sont moins. Sans surprise, un certain nombre de requis de l'Annexe 1 étaient déjà inclus dans la partie IV. Leur application y est alors détaillée et explicitée. La démarche d'analyse des risques est centrale, tant pour l'Annexe 1 que pour la partie IV. Elle doit concerner l'ensemble des sujets, des processus, et est fortement imbriquée dans le système qualité pharmaceutique. Les requis en terme de locaux, d'équipements et de surveillance environnementale comportent aussi de nombreuses similitudes, même si l'Annexe 1 est bien plus précise. D'autres sujets peuvent s'avérer plus déroutants : utilisation de RABS et d'isolateurs, fréquence des APS, contrôle d'intégrité à 100%, inspection visuelle, ... Suivant le procédé de fabrication des MTI, l'application peut s'avérer insurmontable.

Pour autant, deux principes fondamentaux sont à appliquer :

- Plus le procédé de fabrication des MTI se rapprochera d'un procédé standard de biothérapie, plus l'application de l'Annexe 1 sera importante.
- Tout écart devra être identifié et les méthodes de maîtrise des risques devront être documentées et justifiées par une analyse des risques.

L'article se découpe en trois parties. La première liste les points couverts par l'Annexe 1 et la partie IV, la seconde détaille les points de l'Annexe 1 qui seraient applicables aux MTI quand la dernière fera état des points qui pourraient être considérés comme optionnels. Pour des raisons de facilité de lecture et de références croisées, les données se présentent sous forme de tableaux, présentant les correspondances entre les numéros des articles de l'Annexe 1 et de la partie IV, accompagnées de nos commentaires.

1. Les points communs

Les deux textes visent à garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité des produits médicaux en établissant des normes de fabrication rigoureuses. Ils insistent sur l'importance des systèmes de gestion de la qualité, y compris la validation des processus, le contrôle qualité et l'assurance qualité. Des exigences strictes en matière d'hygiène sont mises en avant pour éviter toute contamination, tant pour le personnel que pour les produits.

Annexe 1	Part. IV	Commentaires
1, 2.2	2	La démarche d'analyse des risques est prépondérante et s'applique à l'intégralité du processus
2.1.ii	3.2	Le personnel doit avoir les qualifications adaptées
2.1.iii	3.2	Les procédés et les systèmes de surveillance doivent être conçus, qualifiés et surveillés par du personnel possédant les connaissances appropriées
2.7	9.36	L'absence de contamination des produits fabriqués ne doit pas uniquement reposer sur un processus final ou sur les contrôles qualité réalisés sur le produit fini
3	1.2	Le système qualité pharmaceutique doit considérer les exigences spécifiques de la fabrication des produits
4.1	4.1, .3.1	Les locaux doivent être adaptés aux opérations à réaliser
4.2	4.28	L'organisation doit permettre la séparation des flux dans l'espace ou à défaut, dans le temps
4.4	4.3.2	Les opérations de fabrication doivent être effectuées dans des salles de classe appropriée
4.5, 4.7	4.31	Les finitions des salles propres doivent permettre de réduire la libération/accumulation de particules
4.6	4.32	Les coins, recoins et rebords difficiles à nettoyer doivent être limités
4.8	4.33	Les plafonds doivent être scellés
4.9	4.3.4	Les éviers et siphons sont exclus des classes A et B. Dans les autres classes, ils doivent être équipés de systèmes anti-retour
4.10	5.20	Le transfert d'équipements doit être évalué, limité et maîtrisé
4.12	4.36	Les sas doivent être conçus et utilisés de manière à réduire la contamination
4.13	4.35	Les trappes de transfert et les sas doivent être équipés d'un système de blocage alterné (interlock)
4.14	4.38, 4.62	Les salles doivent être assujetties à une cascade de pression permettant le maintien des classes de propreté
4.23	4.39	Les salles propres et équipements ventilés par de l'air propre doivent être qualifiés au repos et en activité
4.27, 4.28, 4.29	4.39	Les zones propres doivent être classées, conformément à la norme ISO 14644-1
4.35	4.42	Les désinfectants utilisés en classe A et B doivent être stériles
5.3	5.19	Les opérations de maintenance et d'entretien ne doivent présenter aucun risque pour le produit
5.4	5.18	Les procédures de nettoyage des équipements en contact direct et indirect avec le produit doivent être validés
5.6	5.15, 5.17	L'ensemble des équipements doit être qualifié, faire l'objet d'une surveillance et d'une maintenance
6.1	2.16	La stratégie de contrôle des utilités est basée sur une analyse des risques

Annexe 1	Part. IV	Commentaires
6.2	9.3	Précisions sur les utilités à risque élevé dans l'Annexe 1.
6.6	4.34	Les canalisations présentes en salle blanche doivent permettre leur nettoyage et désinfection
6.16, 6.17	9.3.3	Précisions sur la vapeur propre
6.18 à 6.20	9.27 à 9.29	Précisions sur les gaz
7.1	3.10, 3.11	Précisions sur le personnel
7.3	3.14, 3.18	Précisions sur la formation
7.7	3.20, 3.32	Précisions sur l'hygiène, la propreté et l'état de santé du personnel entrant en salle blanche
7.8	3.29	Précisions sur la maîtrise des risques de contamination croisée liés au déplacement du personnel
7.13, 7.14	3.25, 3.26	Précisions sur les vêtements de protection à porter selon les classes des salles
7.16	3.26	Les gants doivent être régulièrement désinfectés. Les gants et les tenues doivent être changés immédiatement s'ils sont endommagés
9.1, 9.2	4.43	Surveillance de l'environnement
9.3	11.27	Les données de surveillance de l'environnement doivent être utilisées dans la libération des lots
9.4 à 9.26, 9.30 à 9.31	4.3.3	Surveillance de l'environnement
9.28, 10.11	2.40, 10.49	Utilisation et validation de méthodes rapides pour la surveillance de l'environnement
9.32, 9.34 à 9.49	9.5.2	Simulation et validation du procédé aseptique
10.2	7.14, 7.24	Précisions sur les spécifications des matières premières (limites microbiennes, particulières, endotoxines/pyrogènes)
10.7	2.41	La libération peut être faite avant l'obtention des résultats du test de stérilité
10.9	7.12	Précisions sur le test de fertilité des milieux de culture
10.10	4.49	Etablissement d'une procédure décrivant les mesures à prendre en cas de dépassement des limites de données de surveillance environnementale

"Des exigences strictes en matière d'hygiène sont mises en avant pour éviter toute contamination, tant pour le personnel que pour les produits."

2. Les points applicables de l'Annexe 1

Annexe 1	Part. IV	Commentaires
2.1.iv	7.15	L'Annexe 1 précise que les matières premières et les articles de conditionnement doivent faire l'objet de contrôles de biocharge et d'endotoxines/pyrogènes
2.2	4.1, 6.1, 9.70, 9.71	La gestion du risque qualité inclut la conception, les procédures et les systèmes de surveillance
4.11	9.50, 9.51, 9.52	L'entrée et la sortie des matières et composants doivent être effectués au moyen de systèmes distincts et unidirectionnels. Dans le cas contraire, elles doivent être séparées dans le temps au moyen de procédures appropriées
4.15	/	Des études de visualisation de l'écoulement d'air doivent être réalisées et enregistrées.
4.16	/	Des afficheurs de pression, associés à un système d'alarme et à une procédure liée au dépassement doivent être en place.
4.17	/	Les installations doivent être conçues pour permettre l'observation des activités depuis l'extérieur des zones de classe A et B
4.24, 4.25, 4.26	4.39	La qualification des salles propres doit être distincte de la surveillance et doit inclure la recherche de fuite et le contrôle d'intégrité des filtres, la mesure du flux d'air, de la pression différentielle, la visualisation du flux d'air, la contamination microbienne (air et surfaces), la température, l'humidité relative, l'essai de récupération et l'essai de recherche de fuite de confinement
4.30	/	La vitesse de l'air alimenté par les unités de flux d'air unidirectionnel devrait être dûment justifiée et mesurée dans le protocole de qualification
4.31	4.40	Pour la qualification des salles, alors que la partie IV mentionne la mesure de la charge microbienne en activité seulement, l'Annexe 1 la requiert aussi au repos
4.32	10.12	La requalification périodique des salles classées devrait suivre les requis de l'Annexe 1
4.33	4.42	Alors que la partie IV et l'Annexe 1 s'accordent sur le nettoyage et la désinfection des salles qui doivent être faits à l'aide de plusieurs types de désinfectants. L'Annexe 1 ajoute les requis suivants : - Un programme écrit de nettoyage et de désinfection ; - L'utilisation périodique d'un sporicide. La surveillance de l'efficacité du programme de désinfection est précisée (inclus dans le point 4.43 de la partie IV)
4.34, 4.36	4.42, 4.15, 9.35	La partie IV se satisfait de la vérification de l'efficacité des désinfectants quand l'Annexe 1 requiert la validation du procédé de désinfection et de fumigation/désinfection à la vapeur, si utilisés. La partie IV mentionne la validation de la décontamination pour maîtriser les risques de contamination croisée, dans le cadre d'une installation multi-produits
5.1	10.20	L'Annexe 1 précise le besoin d'une description écrite et détaillée de l'équipement, incluant schémas de principe et d'instrumentation, vérifiée en qualification
5.2	10.17	L'Annexe 1 précise que les exigences en matière de monitoring doivent être incluses dans le cahier des charges de consultation et que les alarmes doivent faire l'objet d'études de tendance
5.5	/	Les pièces en contact direct ou indirect avec le produit doivent être stérilisées
5.7	/	La maintenance non planifiée d'un équipement critique doit faire l'objet d'une évaluation d'impact documentée

Annexe 1	Part. IV	Commentaires
5.8	/	Les convoyeurs, si utilisés, ne doivent pas traverser des zones de classe inférieure, sauf s'ils sont stérilisés en continu
6.3, 6.4, 6.5	9	L'Annexe 1 détaille des points de maîtrise des utilités (dossier de conception, qualification, analyse de tendance) quand la partie IV ne mentionne que l'entretien et la stratégie de contrôle
6.7 à 6.15	9.3.1	Toutes les précisions de l'Annexe 1 sur la maîtrise des systèmes d'eau doivent être appliquées, si utilisée
6.21, 6.22	/	Les principaux éléments associés aux systèmes hydrauliques, chauffage/refroidissement devraient être situés à l'extérieur de la salle de répartition (et autres salles quand le procédé est aseptique). Toute fuite doit être détectable
7.2	3.31	Le nombre de personnes en salles blanches doit être réduit. Le nombre maximal de personnes en salle blanche doit être documenté et supporté par les qualifications en activité et durant les APS
7.4	3.16	L'Annexe 1 précise les points de surveillance pour le contrôle microbiologie des opérateurs de classes A et B
7.5	3.16	Le personnel non qualifié ne doit pas entrer en zones de classe A ou B. Si requis, elle doit être accompagnée et l'accès doit être enregistré et évalué
7.6	/	Dispositions relatives à la disqualification du personnel
7.9	3.28	L'Annexe 1 donne des points de précision sur l'entrée et l'utilisation en salle propre d'appareils électroniques
7.10	3.27	L'Annexe 1 précise que l'habillage et le lavage des mains doivent être réalisés selon une procédure écrite
7.11, 7.12	3.23, 3.24	Des précisions sont apportées par l'Annexe 1 sur la vérification et la qualification des tenues de salle blanche
7.15	/	L'Annexe 1 précise que l'opérateur de classe A/B doit être vêtu de tenues propres et stérilisées à chaque entrée et que la durée maximale de port doit être définir lors de la qualification de la tenue
7.16	3.26	Les gants doivent être régulièrement désinfectés. Les gants et les tenues doivent être changés immédiatement s'ils sont endommagés
7.17	/	Précisions quant aux nettoyage/stérilisation des tenues de salle blanche réutilisables
7.18	3.30	Précisions sur les techniques aseptiques et la revue des études de visualisation des flux d'air dans la formation aux pratiques aseptiques
8.1 à 8.6	/	La plupart des MTI ne peuvent pas être stérilisés en phase terminale, mais le cas échéant, les requis de l'Annexe 1 devront être appliqués
8.7 à 8.22, 8.27 à 8.29, 8.31 à 8.33	2.2, 9.5.1	L'Annexe 1 apporte des compléments à la partie IV sur la maîtrise du procédé aseptique

Annexe 1	Part. IV	Commentaires
8.34 à 8.78	9.5.3	L'Annexe 1 apporte des compléments à la partie IV sur la maîtrise des procédés de stérilisation
8.79 à 8.86, 8.91 à 8.95	9.67 à 9.69	L'Annexe 1 apporte des compléments à la partie IV sur la maîtrise des procédés de filtration stérilisante (voir prochain tableau si le MTI ne peut être stérilisé)
8.88 à 8.90	9.29	Précisions sur la filtration des gaz critiques
8.127 à 8.130	9.35	Précisions sur la maîtrise des systèmes clos
8.131 à 8.139	9.35, 9.49	Précisions sur la maîtrise des systèmes à usage unique
9.27	/	Les prélèvements de surveillance environnementale, s'ils sont effectués par le personnel de production, doivent être contrôlés par l'AQ régulièrement
9.29	/	Les méthodes et le matériel de surveillance environnementale doivent être totalement maîtrisés
9.33	9.5.2	Précisions sur la validation du procédé aseptique (APS) : considération des étapes aseptiques, utilisation d'air dans les process sous gaz inerte, ...
10.1	/	Présence de personnel ayant une formation et une expérience en microbiologie, en assurance de la stérilité et en connaissance des procédés
10.8	/	Tout procédé utilisé pour décontaminer les surfaces des échantillons ne doit pas avoir d'incidence sur la sensibilité de l'essai



3. Les points optionnels

Certaines exigences concernant les équipements et les infrastructures peuvent ne pas être pertinentes pour les médicaments de thérapie innovante, qui, dans certains cas, requièrent des installations spécifiques adaptées aux processus et aux méthodes de fabrication uniques. De même, les exigences standardisées pour la fabrication de produits commerciaux peuvent ne pas s'appliquer directement aux MTI, qui nécessitent une flexibilité accrue dans les méthodes et les protocoles de production. Les procédures de contrôle et d'assurance qualité traditionnelles peuvent être adaptées pour les thérapies innovantes en raison de la nature évolutive et expérimentale de ces produits.

Annexe 1	Part. IV	Commentaires
2.3, 2.5 et 2.6	/	La Stratégie de Contrôle de la Contamination est un document résumant les points de contrôle critiques et l'ensemble des mesures de maîtrise. Utile pour permettre une vue d'ensemble et d'autant plus sur les procédés aseptiques, elle nous paraît cependant être optionnelle pour les fabricants de MTI, dans la mesure où les différents moyens de contrôle de la contamination soient décrits et justifiés dans différents documents, gérés de manière appropriée
2.4	4.39, 9.32, 10.29	L'efficacité collective des mesures de contrôle de la contamination microbienne, particulière, endotoxines et pyrogènes pourrait ne pas être évaluée, pour autant que chaque mesure, pris individuellement, l'est
2.1.i, 4.3, 8.29 et 8.9	/	Que ce soit en thérapie génique, cellulaire ou tissulaire, les procédés de fabrication des MTI requièrent encore souvent de très nombreuses étapes manuelles pour lesquelles l'utilisation de RABS ou d'isolateurs s'avèrent complexes. L'utilisation de Poste de Sécurité Microbiologique reste donc encore d'actualité
5.9	/	En raison de l'utilisation de PSM pour la classe A, l'utilisation de compteurs fixes, placés sous les PSM devrait être privilégiée. L'utilisation de compteurs mobiles peut rendre délicat le respect d'un mètre pour la longueur du tube, ceux-ci pouvant difficilement être placés sous le flux pour des raisons d'encombrement
8.23 à 8.25	9.76	Le prélèvement pour contrôle d'intégrité des contenants finaux étant destructif, il est quasiment impossible de l'appliquer pour les productions unitaires ou de très petite échelle. Il sera alors primordial de constituer une analyse scientifique et robuste sur les articles de conditionnement utilisés, leur spécification et la maîtrise des fournisseurs, ainsi que de réaliser des études complémentaires et régulières à la validation de l'intégrité du système de fermeture
8.26	/	Lorsque la répartition aseptique est manuelle ou semi-automatique et réalisée sous un Poste de Sécurité Microbiologique, déplacer l'étape de sertissage dans un endroit séparé peut conduire à un risque supplémentaire de contamination. La balance bénéfices-risques de chaque solution doit alors être analysée et documentée afin de définir la solution la plus sécurisée
8.30	9.85	L'inspection visuelle de certains MTI peut s'avérer complexe. Liquide ou plastique opaque, conditionnement en poche souple qui ne peut être trop manipulé sous peine de détruire les cellules, ajout de cryoprotectant limitant la durée d'inspection avant cryogénérisation, ... Toutes ses spécificités doivent rendre d'autant plus importante la création d'une défaut-héque reprenant les critères physiques et organoleptiques qui devraient être vérifiés tout au long du procédé, en plus de l'inspection visuelle finale
8.33	/	L'application des principes statistiques sur les défauts détectés ne peut s'appliquer dès lors que les quantités produites sont suffisantes, tant en termes de quantité d'unités du lot, que du nombre de lots produits. Chaque défaut rencontré devra s'ajouter à la défaut-héque afin de conserver toutes les données permettant de sécuriser le processus
8.79 à 8.87	9.69	Certains MTI, de thérapie cellulaire par exemple, ne peuvent pas être stérilisés dans leur contenant final, ni même subir de filtration stérilisante, sous peine de détruire le produit. D'autres, s'ils peuvent subir une filtration stérilisante, sont produits en si faibles quantités, qu'ils rendent délicat, voire impossible le PUPSIT. Ces particularités devront être analysées et documentées afin de maîtriser les risques tel que recommandé par l'article 8.87
9.38	9.5.2	Pour les MTI, les APS doivent englober l'ensemble du procédé si le produit ne peut pas être stérilisé. Il est possible de définir une matrice (Process Plateforme/APS génériques) permettant la réalisation d'un seul APS applicable à plusieurs MTI. En cas de production non-fréquente, au lieu d'un APS tous les 6 mois, un APS peut être réalisé juste avant la production sous réserve de justification par analyse des risques. Par contre, si cette durée est supérieure à 1 an, alors 3 APS consécutifs seront requis
10.3	/	La détermination de la biocharge devrait être effectuée sur chaque lot de produits aseptiques, mais peut parfois être impossible à réaliser du fait de la quantité insuffisante de produit. Les échantillons prélevés doivent être représentatifs du cas le plus défavorable
10.4	/	Précisions sur la libération paramétrique, à appliquer si utilisée
10.5, 10.6	2.39	Le test de stérilité du produit fini peut parfois être impossible à réaliser du fait de la quantité insuffisante de produit. La stratégie relative à la garantie de stérilité doit alors être adaptée

En conclusion, de nombreux articles de l'Annexe 1 sont applicables et utiles pour la fabrication des MTI stériles. Cependant, la spécificité des procédés, des technologies et des produits rend parfois impossible leur application. Ces différences reflètent la nature unique de la production de thérapies innovantes, qui nécessite souvent des méthodes personnalisées et des approches flexibles par rapport aux standards de fabrication traditionnels. Il est crucial que les autorités réglementaires et les fabricants adaptent les bonnes pratiques en conséquence tout en maintenant la sécurité et l'efficacité des produits.

L'EMA a annoncé que le groupe de travail des inspecteurs se réunira avec le CAT et la commission européenne à partir du dernier trimestre 2026 afin d'étudier la nécessité de la révision des lignes directrices à la lumière de la nouvelle Annexe 1 : Fabrication de médicaments stériles. Dans l'attente, l'utilisation des outils d'analyse des risques, l'établissement et l'enregistrement de données scientifiques doivent permettre de démontrer la robustesse des procédés utilisés, dans la préservation de l'asepsie.

Viral Gene Therapy. How Can the Industry Drive Down the Cost of Goods to Better Serve the Patients?

Emmanuelle CAMEAU → Cytiva



Gene therapy is a fast-growing sector in the life sciences industry, and there are countless reasons to be enthusiastic about it. The fact that we can use specific gene-modifying technology to amend genetic disorders and provide patients with such impactful treatment is amazing. We have seen an increase in cell and gene therapy drugs approved over the recent years, and there are several others pending approval in 2025-2026. When we look at the clinical trial pipeline, one can only wonder whether we could reach more than 25 approvals per year by 2025. The idea of having all these approved, potentially curative therapies on the market is certainly exciting.

However, the question of the accessibility to these drugs by the wider population is still unanswered. Indeed, many of the latest drugs approved by health authorities range between 2.5 and 3.5 million dollars per dose (for example: Roctavian®, Zynteglo®, Skysona® and Hemgenix® approved by the FDA end of 2022).

In some cases, regulatory agencies have even withdrawn approval as a direct result of the pricing such as the case of Skysona in EU, withdrawn at the request of the manufacturer for commercial reasons, or Zynteglo, which had to be pulled out of Germany due to the government officials refusing to pay the listed price^(1,2).

If we compare the cost per dose of these approved drugs with a lifetime of treatment, the cost is usually justified. In a recent article, the example of the recent Hemgenix® approval was taken. The \$3.5 million single-dose treatment would replace a lifetime treatment up to \$20 million for Hemophilia B patients⁽³⁾. However, in the healthcare system we live in, these single-dose prices are not compatible with giving the wider population access to all these potentially curative therapies within a few short years⁽⁴⁾. This is even more true when we think of ultra-rare diseases, as the amount of research and development necessary is usually comparable, but the smaller patient population leads to a much lower drive for return. Something has to change. Hopefully, in the last years many countries have kicked off initiatives tackling part of these problems and are setting up best practices for others to follow. Some countries have, for example, developed early access programs, allowing access at a certain discounted price, which can be followed by negotiations depending on the real therapeutic value of the drug and then reconciled.

France is a good example of managing this. Many EU countries have developed innovative pay-for-performance (P4P) models, where the payment is linked to the outcome of the patient drug administration, helping to minimize financial risk and to generate further clinical evidence. Experimental P4P models vary a lot; Italy and Germany are among the countries leading these initiatives⁽⁵⁾.

However, innovative payment and reimbursement models will not be sufficient to address all the issues.

This is just one part of the potential solution. There are many other angles from which we could tackle this. Manufacturers could be pressured to decrease the prices. But why would they do that? Of course, these drugs are the fruits of years of R&D, and the investment in R&D is clearly a large part of the cost, as it includes accounting for the risks associated with developing a drug that will take a lot of effort to reach the market and might not get approved in the end. A study published in 2021 estimated that "R&D costs per new medicine (accounting for the cost of failure) ranged from \$944m to \$2,826m (adjusted to 2019 prices)"⁽⁶⁾. The current cost of manufacture is far harder to define. Even if the manufacturing platforms were identical, just differences in the dose required could mean more than a 1000-fold difference. While this cost is smaller than the R&D costs, it still has an impact and is a part of the cost that we, as industrialists, can help to reduce. If successful this will help manufacturers lower costs, while still being profitable.

When we look at that last part, the high cost of manufacturing and the direct cost of a dose is a combination of many factors, but I believe there are two main ones. The first one is the actual quantity of product that is going into the patient compared to the total quantity of material produced. Indeed, some case studies outline that for a phase 3 clinical trial, only 2% of the product that is manufactured actually goes into the patient⁽⁷⁾. This percentage might increase slightly once the product moves into routine production, but there is still a large part of the manufactured product that is used for analytical testing, comparability studies, assay controls, stability testing, device losses... the list of points where losses occur goes on.

Optimizing the methods around analytics, stability testing, and material requirements overall will help increase the quantity of product produced and that can be administered to the patient. This ultimately decreases cost per dose.

"How do we go from a 3X improvement to something that is closer to a 100X increase in yield?"

The second one is that we are manufacturing these therapies, these viral vectors, with technologies that have mostly been developed for the mAb and recombinant protein industry. They are ok and have enabled more and more approved products to reach the market. But they could be better if specially developed for viral vectors. There is a major lack of process maturity and adapted technologies. This is an area where solution providers will have a major role to play.

Let's keep focus on that last point. Solution and technology providers are constantly looking to drive innovation in the way we manufacture products, and drug developers are constantly seeking higher performing processes. Closing the gap on the technologies for viral vector production can only be achieved through close collaboration between drug manufacturers and technology providers. This is the only way we can maximize the chances of developing the right product that the industry needs, in the shortest time. By using more adapted technologies specially developed for these specific products, we will be able to increase the total productivities and recovery, ultimately leading to a decrease in the manufacturing cost per dose. Keeping close contact with regulatory experts through this process will also help make sure the improved technologies will not raise more concerns than they bring solutions.

When we look at the manufacturing process for a viral vector (e.g. adeno-associated virus or AAV, lentivirus or LV) the process can usually be broken into two parts: the upstream process (USP) and the downstream process (DSP). USP productivity can be optimized through bioprocess development/optimization, cell line optimization, plasmids and transfection reagent optimization, and in some cases the use of stable cell lines. To increase the DSP yield, the main levers are process optimization and better recovery at every step of the process. In the case of AAV manufacturing, for example,

DSP recovery is often around 25% to 30%, with a few processes achieving up to 50%.

Therefore, in a worst-case scenario (25% yield), even with all the improvements we could think of, such as better affinity ligands and innovative solutions to better purify these viral vectors, we can perhaps expect to improve the yield to 80% delivering a 3X yield improvement and a probable decrease in cost per dose between 1.5X and 2X.

Most experts in this area align on the fact that we need to improve the yields a factor between 10X and 100X in order to decrease the cost of these therapies significantly to facilitate their access and make them economically viable.

So, the question is: How do we go from a 3X improvement to something that is closer to a 100X increase in yield? To do this we need to work on the USP. This includes the use of better plasmids and transfection reagents, stable producer cell lines, USP intensification (e.g. engineering cell lines to excrete AAV for example to make processing easier), improving the AAV full:empty ratio out of the cell and the infectious titer, among others. USP optimization is the real cost lever that will help make these therapies more accessible.

What are the direct benefits of increased USP productivity?

First, it means more doses per batch. This means more patients treated and thus a reduced direct cost per dose. Secondly, it means fewer batches are required to manufacture the target quantity of doses. This means less starting material and less labor and operational expense (OPEX) in general. Alternatively, it could mean the same number of batches but enable a reduction of the bioreactor size required. This means fewer skids, a reduction in consumables cost and capital expenditure (CAPEX) investment, and a smaller manufacturing footprint.

Many development scientists are focused on the day-to-day challenges and may not naturally look forwards to the future challenge of full-scale manufacture. But the fact remains that the molecule in development will need to be scaled up at some point to deliver a product to the market. We often encounter inefficient, unoptimized, poorly scalable, and poorly manufacturable processes as a result. Hindsight will always highlight the importance of developing a process to manufacture a therapeutic molecule, such as a viral vector, with the final scale

in mind. When this knowledge is available before development commences, it allows for the right choices in terms of technology to be made as early as possible in the drug development journey. Of course, one could argue that there are process changes that are allowed between Clinical phase 1 and 2, for example. But starting the clinical journey with the process that will be the closest to the final manufacturing sequence ensures process robustness with enhanced knowledge and a more reliable Chemistry, Manufacturing and Control (CMC) package. By starting with a process that is close to the final full-scale process, drug developers enter the clinic with substantial volume of historical data showing process consistency and reproducibility. To generate the most cost-efficient process, one should not only screen, test, and choose the right technology available, but also optimize every step.

Several published examples have shown how taking some time to screen reagents such as cell culture media or even transfection reagents in the case of a transient process can have a major impact on viral vector yield and therefore overall cost⁽⁸⁾. Some companies have also been looking at ways to improve cell line productivity, through cell line engineering and/or stable cell line establishment⁽⁹⁾; others have been looking at innovative ways to improve productivity. Some recent studies have shown that by improving the USP productivity by 50%, the USP manufacturing costs would decrease by 33%⁽¹⁰⁾. Tools such as cost modelling can also help understand the impact on the cost per batch or dose of specific process optimizations, or even just pinpoint the main cost drivers of the process⁽¹¹⁾. This can help process developers tackle the right parameters to further focus optimization efforts in a more efficient way.

Whatever the process development strategy or process optimization we choose to improve USP productivity, it is highly likely this will be accompa-

nied by an increase in total process- and product-related impurities and contaminants. This increase will likely have an impact on the DSP: An extra purification step might be required; the size of chromatography columns or filters might need to be increased. It is therefore important to constantly balance the yield improvement on the USP side with the extra cost required on the DSP side to ensure the cost improvement is still valid.

Another strategy that can help to optimize the cost of dose is what we call process intensification (PI)⁽¹²⁾. Process intensification looks at minimizing the sources of waste, called Muda by lean process practitioners. Waste is usually attributed to one of 7 different categories: Transportation, Inventory, Motion, Waiting, Overprocessing, Overproduction, and Defects. Some business drivers for process intensification are cost of production, footprint reduction, manufacturing flexibility, time to market, facility use, scalability, ease of use... Process intensification has recently been used during the ChAdOx-1 chimpanzee adenovirus-vectored SARS-CoV-2 vaccine development⁽¹³⁾. In this paper, Joe et al. illustrate two examples of process intensification that have a direct effect on the cost without affecting product quality. The first example is the optimization of the upstream process with a lower multiplicity of infection (MOI), leading to a reduced virus seed (1 order of magnitude) keeping the same productivity, critical quality attributes (CQAs), and production time. The second example relies on the downstream process, where the team has proven that the pre-established process contained an unnecessary step for this particular virus purification. Thus, by removing this step before chromatography, the process was shortened while keeping similar CQAs (within specifications) and similar yield.

While the industry is moving towards the application of scientific and technical platforms to decrease time to market and costs as outlined above, it is essential

that we keep in mind the importance of combining it with process intensification. As outlined in the SARS-CoV-2 example, for every new molecule developed, the platform should be reassessed to make sure it is as cost efficient as possible.

So, can we decrease the cost per dose of gene therapies? I believe the answer is yes. It will however require a combined effort of:

- the technology providers and developers to find levers to increase upstream productivity by 10 to 100 times through cell line engineering, capsid engineering, etc.;

- the technology providers and developers to develop new manufacturing and characterization tools to make the processes more efficient;

- the broadening of process intensification and process optimization from the early stages of drug development. Scientists developing processes in research need to start thinking about manufacturability from the very early stages, leveraging suitable platforms to avoid slowing the development of suitable processes.

- the health authorities, governments and manufacturers to rethink the way a treatment is invoiced to healthcare organizations and patients⁽¹⁴⁾.

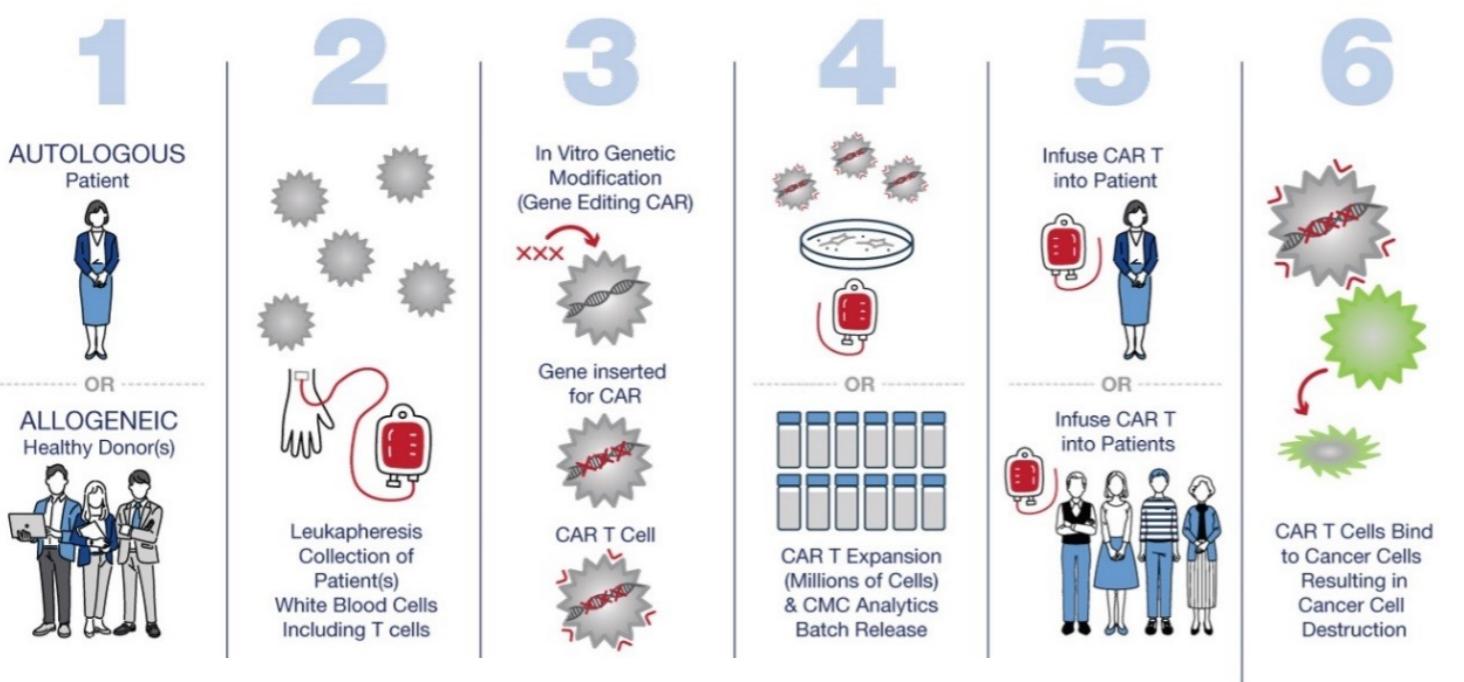
Gene therapies for ultra-rare diseases will never be commercially viable unless we drive these costs down. There is a need for real innovation to help in shifting the paradigm of the cost per dose.

References

1. Acosta, A., E. P. Vanegas, J. Ronvira, B. Godman, and T. Bochenek. "ICH Harmonised Guideline Q9(R1): Quality Risk Management." Adopted January 2023. https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_Q9%28R1%29_Guideline_Step4_2022_1219.pdf
2. United States Code. Title 21 Food and Drugs. Chapter 9—Federal Food, Drug, and Cosmetic Act. Subchapter V—Drugs and Devices. Part A—Drugs and Devices. Section 356c—Discontinuance or Interruption in the Production of Life-Saving Drugs. "Risk Management Plans." 21 USC §356C (2021 edition). Accessed 15 June 2023. [www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/risk-management-plans-mitigate-potential-drug-shortages](http://www.fda.gov/content/pkg/USCODE-2021-title21/html/USCODE-2021-title21-chap9-subchapV-partA-sec356c.htm)
3. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. "Informations relatives au décret n° 2021-349 du 30/03/2021." Informations relatives au décret n° 2021-349 du 30/03/2021 - ANSM (sante.fr). www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000043306277
4. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. "ICH Harmonised Guideline Q9(R1): Quality Risk Management." Adopted January 2023. https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_Q9%28R1%29_Guideline_Step4_2022_1219.pdf
5. Ishikawa, K. Guide to Quality Control. Asian Productivity Organization, 1976.
6. International Society for Pharmaceutical Engineering. 2023 ISPE Drug Shortages Prevention Model. North Bethesda, MD: International Society for Pharmaceutical Engineering, 2023. <https://ispe.org/publications/guidance-documents/2023-ispe-drug-shortages-prevention-model>
7. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. "Disponibilité des médicaments : l'ANSM publie les lignes directrices pour l'élaboration des plans de gestion des pénuries." Mar 2022. Actualité - Disponibilité des médicaments : l'ANSM publie les lignes directrices pour l'élaboration des plans de gestion des pénuries. <https://ansm.sante.fr/actualites/decision-du-21-07-2021-fixant-les-lignes-directrices-pour-l-elaboration-des-plans-de-gestion-des-penuries-en-application-de-l-article-r-5124-49--5-du-code-de-la-sante-publique>
8. International Society for Pharmaceutical Engineering. ISPE APQ Guide: Corrective Action and Preventative Action (CAPA) System. North Bethesda, MD: International Society for Pharmaceutical Engineering, November 2020. <https://ispe.org/publications/guidance-documents/corrective-action-preventive-action-capa-system>
9. International Society for Pharmaceutical Engineering. ISPE APQ Guide: Management Responsibilities and Management Review. North Bethesda, MD: International Society for Pharmaceutical Engineering, July 2021. <https://ispe.org/publications/guidance-documents/apq-guide-management-responsibilities-review-mr>

Biotherapy. Maintaining Contamination Control in advanced Therapy medicinal product manufacturing

Daniel KLEIN & James POLARINE Jr. → Steris



In a fast-paced, rapidly evolving environment like Advanced Therapy Medicinal Product (ATMP) manufacturing, it is easy to overlook critical elements necessary to maintain contamination control. These critical and time-sensitive manufacturing procedures require a sound strategy for contamination control to help ensure the microbiological safety of the final product, and the protection of both patients and manufacturers. A cleaning and disinfection program, as part of an overall Contamination Control Strategy (CCS), should be robust, validatable and address the unique challenges within ATMP manufacturing including the special considerations often found within these facilities.

This paper addresses the process and regulatory guidelines unique to ATMP and makes recommendations on cleaning and disinfection strategies including special considerations not found in other medicinal product manufacturing facilities.

1. Cell And Gene Therapy Process

ATMP's are a broad category that includes cell therapy and gene therapy manufacturing. For these sites, patient-derived cells are isolated and then manipulated to create or enhance therapeutic attributes that can result in extraordinary clinical outcomes.

This process can be allogeneic or autologous, but both involve bringing cells of human origin, therefore contaminated, into a controlled environment, performing manipulations that may be highly manual in nature and then rapidly delivering the therapy back for injection into the patient or patients.

While many of these manipulations are performed in an isolator, restricted access barrier system (RABS) or a biological safety cabinet (BSC), a holistic contamination control strategy is still essential. RABS and isolators are designed to eliminate the potential for entry of microorganisms and must be guarded from contamination sources. In more open areas, such as ISO-7 or 8 clean rooms with a BSC, aseptic manipulation and aseptic techniques are critical to limit the ingress of contamination into the aseptic production area. Regulatory guidelines, including the EudraLex Volume 4 Annex I, outline a holistic approach as well as common sense disinfection practices to ensure that classified areas are under control and contaminants are limited.

2. Regulatory

The cell and gene therapy industry is a growing and expanding market. These manufacturing environments operate under aseptic conditions and need to follow the applicable cGMP regulations. The main regulations in Europe that apply to cell and gene therapy are EudraLex Volume 4 and Annex 2A^(1,7). In the United States the cell and gene therapy markets are regulated by the Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), which regulates cellular therapy products, human gene therapy products, and certain devices related to cell and gene therapy.^(1,2,3) CBER uses both the Public Health Service Act and the Federal Food Drug

and Cosmetic Act as enabling statutes for oversight. The cell and gene therapy suites operate as aseptic processing facilities and follow cGMPs. The Code of Federal Regulations and the FDA's Aseptic Processing Guide would also apply to aseptic processing in cell and gene therapy facilities.^(4,5)

Looking into the future, the cell and gene therapy facilities that are located in Europe or that sell products into Europe may also be required to develop a detailed CCS and follow Annex I. Cell and gene therapy facilities will also need to follow ISO-14644-5:2024 which covers the concept of impact assessments. Both impact assessments and CCS will become a common part of cleanroom management.^(6,7) The CCS is a holistic approach to contamination control with a focused objective on limiting contamination in the aseptic areas and the surrounding cleanrooms. Bioburden, particles, and endotoxins would all be reduced and controlled with a CCS program that involves ongoing continuous improvement.

3. Special Considerations In Atmp

ATMP facilities can differ from traditional pharmaceutical or biopharmaceutical facilities in several key ways. The rapid turnaround time and streamlined processes often result in a different set of utilities and facility features that can result in special considerations for ensuring a contamination-free environment.

ISO 5 aseptic processing areas require the use of sterile items, sterile disinfectants and sterile sporicides. An ATMP facility may not have access to an autoclave to sterilize non-sterile items coming into the graded area. In this case, it is important to confirm that sterile items are available to purchase and that sterile disinfectants can be obtained.

Frequently, the availability of in-house water-for-injection (WFI) is also limited within growing ATMP facilities. This can create some challenges for disinfectant preparation and rinsing of surfaces such as floors and walls. Processes to sterilize water or the variability in pre-packaged sterile WFI can also influence the presence of organic or inorganic material.

The creation of a disinfectant use-dilution requires the highest-grade water available to prevent the presence of any organic or inorganic materials that might impact the efficacy of the disinfectant. Fortunately, there are many highly effective disinfectants available in a ready to use format that should be considered.

All one-step cleaner/disinfectants will contain surfactants and active ingredients that may need to be periodically rinsed from surfaces. Although the residue is not inherently problematic, a rinsing program should be implemented on a periodic basis using the same approach (i.e., a 2 or 3 bucket system) as the disinfectant application. This important step can appear more challenging with the absence of high-quality water production onsite, but sterile WFI can be purchased and used for a scheduled (e.g. monthly or quarterly) rinsing application.

ATMP facilities frequently employ multiple suites to manufacture critical autologous medicines. The size of these suites can impact disinfection by creating challenges with dedicated bucket systems, bucket change frequency and removal of unused disinfectant. Sterile bucket liners are an excellent tool for simplifying the need to clean and re-use buckets. Having barrier products such as covers and wraps for items to be stored or to protect the sterility of items introduced into the isolator or RABS is essential.

A two or three bucket system, with disinfectant in two buckets, should be changed at a frequency of roughly 1000 ft² (93 m²) for ISO-7 and ISO-8 cleanrooms (600 ft² (56 m²) in ISO-6, and ISO 5 cleanrooms).⁽⁸⁾ The smaller size of some ATMP suites may result in left over material that should not be moved to another controlled area. The use of disposable bag liners can aid with removal of extra disinfectant solution. After the cleaning and disinfection step, automated biodecontamination methods such as vaporized hydrogen peroxide (VHP) provide an additional level of contamination control for facilities that have multiple patient product suites. VHP can provide an entire suite biodecontamination that reaches all surfaces including HVAC systems and HEPA filters. VHP does not require rinsing after the process and is best deployed between product and/or patient batches that require an enhanced level of bioburden control. Fully integrated, mobile, and service options are available for VHP biodecontamination.

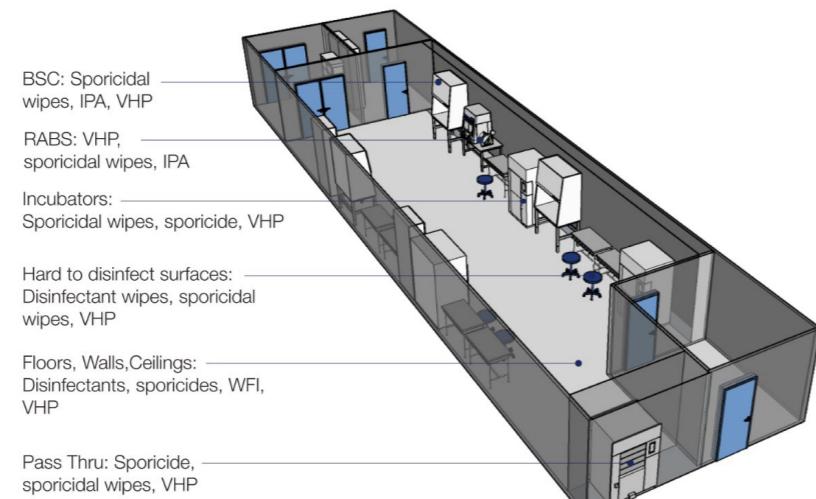
4. Disinfection

There is no one size fits all approach to disinfection as the selection and frequency of use of a rotational program will depend on environmental conditions and monitoring data. When first implementing a cleaning and disinfection program, the following guidance can aid in establishing an initial program for this critical process of ensuring that critical

environments are free of contamination. Multiple products and product configurations can be employed to handle the various features and characteristics of a typical ATMP suite. (Figure2)

Floors, walls, and ceilings in ATMP

A good rotational program should consist of one effective, broad-spectrum disinfectant and one sporicide^(4,7,10,11). Many ATMP facilities include an ISO 5 area for processing, either in a BSC, Isolator or RABS, within an ISO 7 suite. A proposed frequency of decontamination for the suite is listed in the Table 1.



↑ Figure 2: Potential product applications in a representative ATMP suite

↓ Table 1: Recommended disinfection frequency for ISO Class 7 or Grade C – Areas outside biosafety cabinets⁹ Where VHP is listed, a cleaning and disinfection step should be applied to remove soil if required prior to the VHP cycle. VHP will be applied in the target space or pass-through chamber using a VHP biodecontamination unit.

Surface	Method	Disinfecting Agent	Frequency	Rinse
Floors Normal Traffic Paths Proximity to Open Process or Transfer Areas	Mop	Disinfectant with surfactant Disinfectant with surfactant followed by a sporicide or VHP	Daily after transfers Weekly or monthly, if necessary	
Walls General Door Plate	Wipe or Mop	Disinfectant with surfactant followed by a sporicide or VHP, if necessary Disinfectant with surfactant	Weekly or Monthly Daily	As needed to remove residue build-up
Equipment Shelving Portable Tanks Processing Items Wire Racks Carts (wheels)	Spray or Wipe	Disinfectant with surfactant Sporicide or VHP	Before and after use	
Other Surfaces Furniture Benches Tables Chair (wheels)	Spray or Wipe	Disinfectant with surfactant Sporicide or VHP	Daily	

and in cell and gene therapy spaces. Production and cell manipulation that takes place in BSC hoods can be moved into Isolators and RABS and reduce the overall risk of contamination from operators and the ISO 7 and 8 cleanroom areas. Gloveless isolators and robotics may become more prevalent in the cleanroom industry and can be a useful production environment for cell and gene therapies.

Per Annex 1, the isolator biodecontamination process should be automated, validated, and controlled within defined cycle parameters using a gaseous or vaporized sporicidal agent⁽⁷⁾. For example, VHP is a common method used in isolator biodecontamination. A cleaning process using a sterile cleaning agent is required prior to VHP treatment if any soils, spills, or debris are present. RABS also require a validated and robust method of disinfection using a sporicidal agent⁽⁷⁾. This is achieved using an appropriate sterile liquid cleaner/disinfectant and sporicide. VHP treatment of a RABS simultaneously with the room is also

possible as part of an automated biodecontamination cycle.

By removing the operators from the cell and gene therapy production area it will significantly lower the overall risk of contamination from particles, endotoxins, and bioburden. These closed manufacturing areas also employ automated gaseous biodecontamination methods providing less operator intervention and a more repeatable process. Reducing the overall risk of contamination is attainable with a robust CCS and utilizing in depth impact assessments.

5. Conclusion

It is possible to have a relatively simple program that consists of a single broad-spectrum disinfectant for use on the floors with a rotational pairing of a sporicide and rinsing. Although the frequency of application will be dependent on each individual facility, an approach of daily disinfection of the floors with disinfectant, monthly sporicide and water rinsing, can be effective. The size of ATMP processing suites, up

to 1000 ft² (93m²) often makes it easy to utilize a dedicated 2 or 3 bucket system to an individual suite and not require replacing the disinfectant in the buckets with a fresh solution during use, as may be necessary in larger areas. Sporicidal wipes are available and can be liberally applied for decontaminating BSC's, pass through items and hard to disinfect surfaces. Finally, VHP can be deployed as an automated process for routine material transfer and for room, BSC, RABS and isolator biodecontamination between patient batches or production campaigns. Overall product selection and application methods should take into consideration the unique challenges of the ATMP facility including materials transfer, items and equipment within the facility, regulatory requirements, and other site-specific details.

Maintaining robust and ongoing control of the cell and gene therapy cleanroom is achievable with a scientific, risk-based CCS. Given the special considerations that are inherent with ATMP manufacturing, proper planning and attention to risk factors in advance of implementation of a disinfection program is critical for maintaining contamination control.



↑ Figure 3: Example of an isolator in a cleanroom space

References

1. annex 2a: manufacture of advanced therapy medicinal 3 products for human use: version 15 (pe 009-15)
2. pic's guide to good manufacturing practice for medicinal products annexes, pe 009-17 (annexes), 25 august 2023.
3. EudraLex, The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Volume 4: Good Manufacturing Practice Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products. August 2022.
4. Sterile Drugs Produced by Aseptic Processing: Current Good Manufacturing Practice, FDA October 2004.
5. Code of Federal Regulations, Part 211: Current good manufacturing practice for finished pharmaceuticals.
6. iso-14644-5: cleanrooms and associated controlled environments, 2024.
7. annex i: the rules governing Medicinal Products in the European Union. Volume 4 EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use, Manufacture of Sterile Medicinal Products. August 2022.
8. Dixon, A.M. "Cleaning of Non-Product Contact Surfaces". Cleaning and Cleaning Validation. Edited by Pluta, DHI Publishing, LLC.
9. STERIS Corp. Technical Tip 4014
10. USP 43 <1072> Disinfectants and Antiseptics
11. PDA Technical Report #70 Fundamental of Cleaning and Disinfection Programs for Aseptic Manufacturing Facilities



Plus de 60 sessions de formation inter & intra dans les 5 domaines spécifiques au "Propre et Stérile"

**Maîtrise de la contamination
Procédés
Qualité & Réglementaire
Qualification / Validation / Projet
Systèmes Informatisés**

www.a3p.org/formation/



Découvrez le calendrier 2025 en flashant ce code



Gene Therapy. A Plug-and-Produce GMP Plant for Cell and Gene Therapy

Stefan Robert KAPPELER → Exyte, Hermann BOHNENKAMP & Ulf BETHKE → Miltenyi Biotec



The use of approved advanced therapy medicinal products (ATMPs) remains limited despite their potential to address unmet medical needs. One example uses chimeric antigen receptor (CAR) T cells for treatment of refractory lymphoma⁽¹⁾. Typically, such medicinal products begin with cells that are harvested from a patient and genetically programmed to recognize and eliminate tumor cells upon reinfusion. Several cell therapies based on this and other technologies are approved for use in the United States, Europe, and China⁽²⁾. Given their indications, up to 60,000 patients could be treated in those market annually. However, in 2018 and 2019 only about 1,750 patients received CAR-T treatments, and eligible recipients faced long waiting lists with manufacturers⁽³⁾. Autologous use of a patient's own blood cells has significant consequences on the manufacturing and quality control (QC) of such therapies. In essence, one product for one patient represents one batch — and as a result, the methods established to produce conventional drugs cannot be transferred 1:1 to autologous ATMPs (Table 1).

Case Study in Modular Facility Design and Deployment

Addressing the bottleneck

Expanding the production of ATMPs to reach more patients poses numerous challenges (Table 2). Obstacles must be overcome at every stage of the manufacturing process, from handling the unique starting material of each batch to accommodating the hightthroughput quality checks and complex delivery logistics for multiple batches. Autologous ATMPs are structurally complex. Any step in their manufacturing can compromise product quality, and process changes can adversely affect efficacy and safety. Ideally, all manufacturing and testing processes — from early development through commercial production — are scientifically understood and clearly defined. Good-practice (GxP) compliance is maintained throughout a product's life cycle with controlled and easily validated process changes, production-scale changes, and technology transfers to other production sites. Also, carefully defining critical process parameters (CPPs) for production and release at an early stage — and keeping them constant over the entire life cycle of a product — greatly eases subsequent validation and qualification. Development of an ATMP should use the methodology of commercial production.

External conditions of production and testing should be determined simultaneously. By defining starting materials and raw materials in advance, critical material attributes and critical quality attributes (CQAs) can be established to fulfill requirements of the quality by design (QbD) methodology⁽⁴⁾. Thus, process transfers from development to routine production and technology transfers to additional production sites can be easy and controlled. This approach shortens development times from R&D to clinic, thereby significantly reducing overall costs. Here, we present a technical solution designed to keep parameters constant, from development to routine clinical production, and enable scaleout of autologous ATMP production through parallelization.

Plug-and-produce modular manufacturing

The ISO 13485-certified ClinIMACS Prodigy mobile device is used to manufacture ATMPs⁽⁵⁻⁸⁾. It automates all steps in patient-specific cell manufacturing, including userprogrammable sequences for magnetic cell selection,

↓ Table 1: Key differences between classical, batch-based pharmaceutical production and the production of autologous advanced therapy medicinal products (ATMPs).

Traditional GMP Biologics Manufacturing	Production of Autologous ATMPs
<p>One batch provides numerous doses. Production is make-to-stock. Rooms and facilities are set up for batch Production Quality control (QC) release testing for one batch entails many doses. Batch failures entail logistical and commercial expenses. Higher dose numbers are achieved by scale-up and parallelization. Monitored logistics and transport are planned and implemented for large batches. Shelf life generally is not a limiting criterion.</p>	<p>One batch provides one dose for one patient. Production is on demand for targeted use. Manufacturing facilities must accommodate patient-specific production. QC release testing is required for each dose. Batch failures are expensive and affect patient disease progression and medical prognosis. Higher dose numbers can be achieved only through parallelization (scale-out). A chain of custody is maintained for transport of individual doses. Cell-based products have short shelf lives.</p>

lentiviral vector transduction of cells, CO₂-controlled cell expansion, temperature-controlled centrifugation, and conveyance of cells and liquids through sterile and fully enclosed tubing sets. The system is designed to introduce reagents and media safely, enable multiple applications using different tubing sets, drive high process reliability, and save users time and money. Implementing a ClinIMACS Prodigy system for manufacturing requires a dedicated production facility. With modular design and integrated elements for air conditioning, lighting, fire protection, power and data cables, sensors, and supply lines, ExyCell modules simplify construction⁽⁹⁾.

A plenum-integrated filter-fan unit (PIFF) for ceiling air return and a hyphen between plenum-attenuated filter-fan unit (PAFF) for low-level air return help a facility meet regionally different good manufacturing practice (GMP) requirements. Bundled utility tapping points supply process equipment with power, air, and water. The modular system balances standardization with design freedom to adapt each process environment to developed production processes and optimal operations. An ExyCell module can be installed in an existing building, or a cost-effective prefabricated building can be created as the outer shell. Those complementary solutions have been integrated into a standard layout for a CAR-T production facility that provides GMP-compliant capabilities and is adaptable to user needs with minimal planning required. The overall goal is to facilitate transferring CAR-T and related cellengineering methods developed at universities and specialized start-up companies to a current GMP (CGMP)-compliant production environment. Manufacturing capacities are made available quickly by keeping basic requirements for setting up the production environment standard.

With this GMP plant concept, project-specific technical information such as bills of materials, prices, and schedules can be generated directly even in the early design phase. That greatly reduces commercial, scheduling, and quality risks in planning and execution. However, adjustments can be made up to the implementation phase and later, with minimal effort and impact. The layout is modularly expandable and

↓ Table 2: Challenges and solutions for good manufacturing practice (GMP)-compliant manufacturing of advanced therapies; QA = quality assurance

Challenge	Solution
Scaling up production while reducing manufacturing costs.	Implement a workflow-oriented manufacturing facility that logically and operationally enables parallel manufacturing.
Transferring manufacturing processes while maintaining comparability and reducing manufacturing costs.	Apply quality by design (QbD) strategies in lifecycle management, with automation wherever possible.
Working with highly variable starting materials.	Establish a product-specific database. Apply artificial intelligence (AI) to qualify processes.
Consistently maintaining a sterile manufacturing environment	Characterize patient cells according to specific markers. Generate reproducible starting material through cell separation
Requiring QA groups and/or qualified persons to review and release many individual batches.	Use modular, easily expandable cleanrooms.
Accommodating the short shelf life of cells and their sensitivity to freezing and thawing.	Establish a paperless workflow. Use data analytics and AI to support release. Release by exception Develop decentralized, point-of-care manufacturing solutions (requires changing some regulatory framework conditions).
Negotiating complex logistics and transportation	Develop improved containers for ultralowtemperature transportation. Establish regulatorycompliant digital supply chains.

A prefabricated production facility in Shanghai

To test the feasibility of the concept and examine options based on a proof of concept, a facility for clinical sample production was built in Shanghai's ATLATL Innovation Center based on the layout described herein⁽¹²⁾. This facility complies with CGMP regulations; meets numerous local regulations and standards for buildings, installations, and occupational health and safety; and integrates the necessary functions to produce and release ATMPs from a small footprint. The project-specific design process took two months from concept initiation to documents submission and regulatory approval. That included a redesign to create a lightweight structure version for retrofit into an existing building, a task that was simplified by the overall robustness of the concept. Designed modules were prefabricated in two weeks, tested, and packed for transport along with most of their intermediate connections (including those for clean utilities) and the corresponding commissioning and qualification documents. Modules were delivered to the construction site by conventional flat-pack transport. The PnP approach allowed for easy integration with the preconfigured infrastructure. Onsite, most connections had only to be attached to prepared supply systems, saving significant time⁽¹⁰⁾. Heating, ventilation, and air conditioning (HVAC), process utilities, and other supporting infrastructure were provided right next to the modular plant in this project. Site preparation and installation of support structures began in the middle of December 2020, after the order for the modules was confirmed

early that month. Modules were delivered to the site on December 26. The Chinese New Year in early February and pandemic-related delays extended the overall schedule to the end of March 2021, mostly because of lead times for delivery of wall systems and for design and installation of a dedicated qualified building management system (Q-BMS). Utilities connections were timed to prevent interference with ongoing R&D operations elsewhere in the building. After the modules and supply lines were installed, the walls were attached to the grids of the modular ceiling, and a vinyl floor was laid. Unlike a conventional modular system, the module connections are invisibly integrated into the design (Figure 2).

Structurally, the modules are supported by their own frames; they also can be suspended from an existing building structure at heights that are fully adjust-

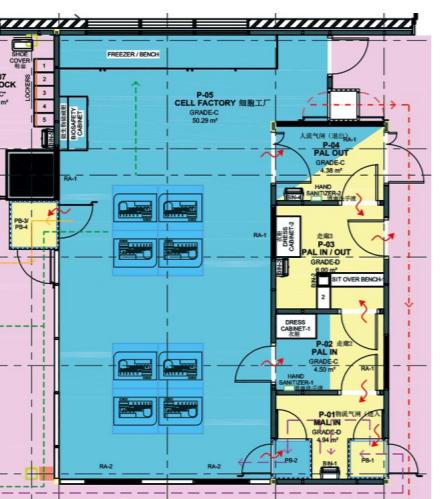


Figure 1a: Layout of the ClinIMACS cell factory in Shanghai, China; blue, yellow, and pink indicate cleanroom grades C, D, and CNC (controlled, nonclassified), respectively.

table to meet process-specific requirements. Additional modules can be added at any time without interrupting ongoing production in existing modules. The onsite plant-engineering team can add or remove walls and doors as well as adjust adjacent filter-fan units. Several modifications were made before commissioning and qualification in April: integration of fully cleanable floor-level return air-duct systems into the glass walls, addition of PnP sockets, and installation of fully glazed perimeter walls with 90-minute fire resistance. Plant and cleanroom qualification of GMP-critical design elements were performed in all systems with direct influence, according to defined qualification plans adapted to the plant and incorporating factory acceptance test (FAT) results where possible⁽¹¹⁾. No critical deviations were found. It is worth noting that Chinese cleanroom regulations changed at the end of 2021 to require floor air return in all plants to be classed as B or C. Thus, the original module design using PFFs for ceiling air recirculation was adapted with a combination of recessed returnair shafts to the ceiling and a unique glass return-air shaft wherever walls are full-height glass. The floor-to-ceiling glass is advantageous in this kind of facility. Such walls are easy to clean, meet all CGMP criteria, and allow inspectors, visitors, and supervisors to view operational areas without gowning up or disrupting ongoing operations. Transparency also serves communication and rapid assistance in the event of an incident. Finally, high visibility encourages an organized and tidy work environment, which reduces the risk of contamination, and work quality increases when there is a line of sight to other employees and the outside world.

Paving a Path to Commercialization

Most cell and gene therapy start-ups lease space to convert into a facility for small-scale ATMP production, with the intent to build owned commercial-scale facilities after a successful market launch. The lightweight design of this PnP modular production concept is ideal for such purposes because of fast assembly, easy delivery to an existing building, and a clearance height of at least 2.7 m in a space that is only 4m high. All maintenance can be performed from the front in a mechanical room, from inside cleanrooms, or from above.

A building load of just 80 kg/m² allows the ClinIMACS Prodigy system to be installed into most buildings with minimal or no support structure. It can

be supported from the floor (as in this project) or suspended from the building superstructure. Thus, this integrated solution coordinates, optimizes, and standardizes a central manufacturing process and production environment, including cleanrooms and their supplies. The modular PnP concept reduces timelines and costs of implementation while accommodating future scale-out and expansion of a GMP plant.

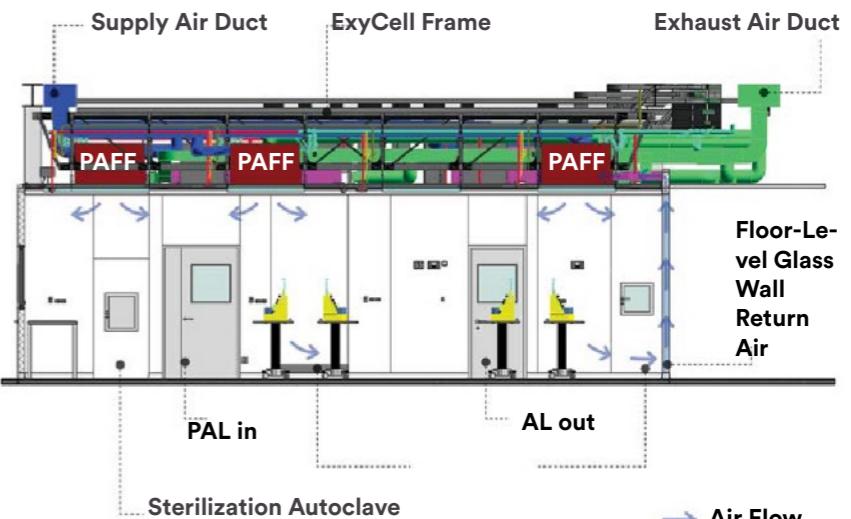
Rapid Deployment of a Commercial-Scale Facility

Extending the use of approved advanced-therapy medicinal products (ATMPs) to the tens of thousands of patients who could benefit from such treatment requires a 10- to 100-fold production scale-up. Given that each autologous ATMP batch yields one dose for one patient, expanding production throughput is not a question of boosting volume, but rather of amplifying single manufacturing runs. That is, scale-up is actually scale-out, and the dimensions of the ensuing endeavor extend beyond what occurs in the cleanroom.

Coupled with each production run is a battery of controls for raw materials, in-process conditions, and product release. Higher throughput requires a smart facility layout that ensures segregated and controlled flows of materials, people, waste, and products. Increasing the number of processed batches by several times requires stringent process monitoring and validation based on expanded data pipelines.

The plug-and-produce (PnP) cell-manufacturing facility is based on two core technologies: the ISO 13485-certified ClinIMACS Prodigy mobile device and the patented ExyCell preconfigured and prefabricated facility modules. The integrated design is a ballroom-concept good manufacturing practice (GMP) "cell factory" for one to a dozen ClinIMACS Prodigy instruments that enables fast-tracked construction, streamlined qualification, and modular expansion.

The pilot deployment demonstrated the relatively short timeline and reduced cost of installing an integrated ClinIMACS Cell Factory facility. Furthermore, this plant has confirmed that the PnP concept standardizes cell manufacturing processes, production environments, and supplies. Thus, high-quality GMP ClinIMACS Cell Factory production units provide building blocks for scaling out ATMP production capabilities. Based on such a modular expansion strategy, routine production of 1,000 batches per year (about 22 batches per week), for



↑ Figure 1b: Side view of the ClinIMACS cell factory in Shanghai, China; PAFF = plenum-attenuated filter-fan unit, PAL = personnel airlock



↑ Figure 2: Finalized ClinIMACS cell factory in Shanghai, China (left) with a workstation of four ClinIMACS Prodigy instruments fed from a central supply in the ceiling (right)

example, would entail the installation of two ballrooms with 24 ClinIMACS Prodigy instruments each and covering a combined surface area of about 200m².

Enhancements for Scale-out

Evaluating the pilot GMP plant in the context of a commercial-scale facility highlights three areas for enhancement: manufacturing process modifications that completely integrate and automate the process from starting material to final filling; integration and automation of quality control and product release; and production facility adaptations that guarantee segregated and reproducible flows, secure traceability, and automated data handling (Table 3).

The ClinIMACS Prodigy platform is a closed, sterile system that automates every step of patient-specific cell manufacturing. Each system houses an end-to-end manufacturing process with controlled inputs and predefined outputs, which greatly simplifies the layout of a ballroom housing multiple ClinIMACS Prodigy workstations, each station dedicated to a production campaign.

At commercial scale, the end-to-end manufacturing process features media and buffer supply in single-use bags for each production batch. Stockpiling, movement, and use of those bags — along with all other materials entering and leaving the cleanroom — come through an enterprise resource planning or warehouse management system that collects barcoded information. Automation-enabled devices and real-time data transfer for production monitoring, quality analytics, and product release are essential to commercial-scale manufacturing. Components of the necessary infrastructure include a laboratory automation system (LAS) with integrated MACSQuant flow cytometers for carrying out quality control (QC) assays from samples to results. Real-time data transfer from ClinIMACS Prodigy instruments facilitates continuous process monitoring and electronic batch control. A computerized manufacturing execution system (MES) with electronic batch records monitors campaign-wide processing. The MES covers the complete manufacturing process from sample materials to formulated and finished final drug products. ExyCell modules meet many layout

requirements for commercial-scale production facilities. Approaches to airflow management, execution quality, and qualification remain the same as those for the pilot GMP plant. Adaptations address the needs of a larger facility that operates with nonexpert personnel (e.g., technicians) and processes greater quantities of materials and waste than the smaller pilot operation. The design secures segregated and reproducible flows of materials and waste while optimizing the arrangement and use of support areas around the core production environment. Appropriate systems ensure compliance with environmental, health, and safety regulations — e.g., fire protection, emergency exit routes, and waste disposal.

A turn-key commercial facility

The CliniMACS Cell Factory platform complemented by ExyCell modules is a flexible, rapid-deployment solution to facilitate scale-out of ATMP production. With end-to-end closed processing, increasing throughput entails simply adding more CliniMACS Prodigy workstations to a campaigndedicated suite. The reproducible layout and supply concepts simplify scale-out to a modular expansion in which integrated systems track materials flow, control manufacturing, and automate QC. Furthermore, planning experience and systematic documentation from suppliers provide for construction and qualification of a practically turn-key facility in months, ultimately shortening the time to market for promising autologous therapeutics.

Table 3: Pilot-plant enhancements needed for commercial-scale advanced-therapy medicinal products (ATMPs) manufacturing.

	Pilot Good Manufacturing Practice (GMP) Plant Commercial GMP Facility	Disinfecting Agent
Manufacturing process	Partly open manufacturing steps for filling and for preparation of media and buffers	Functionally closed, end-to-end manufacturing with an automated filling process and corresponding process qualification (PQ) requires Class C or D cleanrooms
	Open handling steps for media/buffer preparation performed under Class A laminar-flow isolator in Class C environment (in United States and China, for example)	Scale-up of single-use media bag preparation including supplements in dedicated rooms — class A in B or C, depending on authority (1)
Quality control and process validation	Mostly manual handling of quality control (QC) assays	Use of a laboratory automation system (LAS) for assay automation including integration of MACSQuant flow cytometers
	Manual release by qualified persons (QPs)	Release by QP supported by automated data analysis, including trending
	Process validation every three to six runs	Continuous process validation (2) with automated trending and process comparability analysis
Production facility	Mostly unidirectional flows (separate for clean and dirty materials)	Unidirectional flows for people and products — for example, with segregated clean and dirty corridors for materials and waste streams and dedicated storage areas, pass boxes, elevators, and airlocks for all waste
	Compliance with environmental, health, and safety (EHS) requirements is simplified in smaller facility footprints using lower quantities of materials and waste (e.g., biosafety level 2)	Additional systems for compliance with EHS regulations
	Use of a single suite for multiple product campaigns (with multiple targets and patient samples)	Dedicated suites for specific product campaigns (single target, multiple patient samples)
	Labeling control and traceability based on manual barcode scanning and information input	Labeling control and validated electronic traceability program based on automated barcode scanning from incoming goods to cell product
	Manual data transfer from CliniMACS Prodigy systems and QC	Batch control and automated real-time data transfer from CliniMACS Prodigyand LAS
	Paper-based batch records or electronic laboratory notebooks (ELNs)	Electronic batch records and validated, computerized manufacturing execution system (MES)
	Manual management of raw materials and goods	Enterprise resource planning (ERP) or warehouse management system (WMS)

References

- 1 PE 009-16. Annex 2A. Manufacture of Advanced Therapy Medicinal Products for Human Use. Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products. PIC/S Secretariat: Geneva, Switzerland, 1 February 2022; <https://picsscheme.org/docview/4590>.
- 2 Arest380025-30/03/2015. Annex 15:Qualification and Validation. EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use. European Commission:Brussels, Belgium, March 2015; https://health.ec.europa.eu/system/files/201611/2015-10_ annex15_0.pdf.
- 3 Bennett C. CAR T-Cell Therapies: Early Insights into Access and Affordability. *Oncol. Jt(6) 2016;* <https://obroncology.com/article/car-cell-therapies-early-insights-into-access-and-affordability>.
- 4 ICH Q8(R2). Pharmaceutical Development. US Fed. Reg. 71(98) 2009; https://database.ich.org/sites/default/files/Q8_R2_Guideline.pdf.
- 5 Apel M, et al. Integrated Clinical Scale Manufacturing System for Cellular Products Derived By Magnetic Cell Separation, Centrifugation and Cell Culture. *Chem. Ing. Tech.* 85(1–2) 2013: 103–110; <https://doi.org/10.1002/cite.201200175>.
- 6 Kaiser AD, et al. Towards a Commercial Process for the Manufacture of Genetically Modified T Cells for Therapy. *Cancer Gene Ther.* 22(2) 2015: 72–78; <https://doi.org/10.1038/cgt.2014.78>.
- 7 Mock U, et al. Automated Manufacturing of Chimeric Antigen Receptor T Cells for Adoptive Immunotherapy Using CliniMACS Prodigy. *Cytother.* 18(8) 2016: 1002–1011; <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2016.05.009>.
- 8 Jackson Z, et al. Automated Manufacture of Autologous CD19 CAR-T Cells for Treatment of Non-Hodgkin Lymphoma. *Front. Immunol.* 7(1) 2020: 1941; <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01941>.
- 9 Mussati L, et al. Ceiling Module for the Construction of a Clean Room. US Patent Application 16/512,451, filed 21 January 2021
- 10 Jebari A, et al. Planung und Realisierung von Modularen Plug und Produce-Systemen. *TechnoPharm* 11, 2021: 72–78.
- 11 Pharmaceutical Engineering Guide for New and Renovated Facilities: Commissioning and Qualification, Volume 5, Second Edition. ISPE: North Bethesda, MD, June 2019; <https://ispe.org/publications/>



IT'S OFFICIAL!

The Microbiology Expert Committee has approved endotoxin testing using non-animal derived reagents. Chapter <86> of the USP now includes recombinant cascade (rCR) methods like PyroSmart NextGen®.



First-Gen. Second-Gen. NEXT-GEN. Wherever you are on your BET journey, we've got you covered.

BETransformed. ACC transformed endotoxin testing in 1974 with the introduction of its Pyrotell® lysate gel-clot reagent and then again with its chromogenic and turbidimetric tests, Pyrochrome® and Pyrotell®-T.

Now, we are transforming the industry again with **PyroSmart NextGen®**, a groundbreaking recombinant BET solution with all of the

quality and consistency you have come to expect from our traditional LAL reagents.

As you navigate your own transformation journey — from qualitative to quantitative to recombinant — count on ACC for the highest-quality products and support.

Learn more at acciusa.com/BETransformed.

PyroSmart®
NEXTGEN Recombinant Cascade Reagent (rCR)



Bioproduction. Maîtrise des risques : stratégies et innovations pour sécuriser le développement des biomédicaments

Pierre-Mehdi HAMMOUDI → Mabdesign



La (bio)production des biomédicaments, complexes par leur nature biologique et par leur mode de fabrication, est un processus sensible exposé à des risques multiples à chaque étape. De la conception des biomédicaments jusqu'au choix des partenaires de production, les biotechs et pharmas doivent mettre en place des stratégies de gestion des risques robustes pour garantir la sécurité, la qualité et l'efficacité de leurs produits.

Cet article explore les principaux outils et technologies pour atténuer les risques, en intégrant des méthodes analytiques de pointe, des outils de modélisation avancés, ainsi que des leviers financiers publics et privés pour sécuriser et optimiser ces processus critiques pour l'industrie pharmaceutique et biotechnologique.

1. Introduction à la maîtrise des risques dans la bioproduction

1.1 Contexte et enjeux de la bioproduction de biomédicaments

Les biomédicaments, incluant des produits comme les anticorps monoclonaux, les thérapies géniques et cellulaires, sont au cœur de la médecine moderne et représentent un secteur en forte croissance. Cependant, leur développement et leur fabrication posent des défis significatifs par rapport aux médicaments chimiques traditionnels (appelés aussi petites molécules chimiques). La bioproduction de médicaments biologiques nécessite l'utilisation de cellules vivantes et de conditions strictes pour garantir leur stabilité, leur efficacité et leur sécurité. Ainsi, la maîtrise des risques en bioproduction est un enjeu stratégique, tant pour minimiser les coûts d'échec, qui peuvent atteindre plusieurs millions d'euros, que pour assurer la conformité aux exigences réglementaires rigoureuses des agences telles que l'EMA (European Medicines Agency) en Europe et la FDA (Food & Drug Administration) aux États-Unis.

1.2 Objectifs de la gestion des risques en bioproduction

Les objectifs principaux de la gestion des risques en bioproduction consistent à identifier, évaluer et atténuer les risques à chaque étape de développement du biomédicament. En pratique, cela implique de mettre en œuvre des outils et des techniques pour anticiper les sources potentielles d'échec (par exemple, des étapes de production instables, des contaminants, ou une variabilité du produit) et de réduire les impacts des défaillances, ce qui contribue à optimiser le rendement et la qualité, tout en préservant la sécurité des patients.

2. Gestion des risques dans les étapes clés de la bioproduction

2.1 Conception des biomédicaments : poser les fondations d'un développement sécurisé

La conception des biomédicaments constitue une étape cruciale pour garantir leur développabilité, où les premiers risques de production doivent être identifiés et atténués. Cette phase implique une analyse approfondie de la structure moléculaire, de la fonction biologique et des potentielles interactions du candidat médicament avec l'organisme humain. Cependant, la

variabilité biologique des produits, liée, par exemple, à la structure protéique, aux interactions cellulaires et aux réactions immunitaires rend ce processus complexe.

Les approches de "design for manufacturability" sont de plus en plus utilisées pour anticiper et résoudre ces défis. Certains laboratoires choisissent d'intégrer des techniques de criblage avancé dès la phase de conception pour évaluer la stabilité des protéines et leur repliement correct, ce qui réduit les risques de pertes lors des étapes de purification. Une approche courante consiste à réaliser des tests d'expression des protéines sur des plateformes hétérologues (comme les cellules CHO), permettant de détecter et d'éliminer rapidement les candidats biomédicaments à faible stabilité ou présentant des risques d'agrégation.

2.2 Méthodes analytiques de pointe : garantir la qualité et la sécurité des biomédicaments

Les méthodes analytiques jouent un rôle essentiel dans la détection et la gestion des risques, à raison qu'elles permettent de caractériser et de surveiller chaque paramètre critique de la qualité (Critical Quality Attributes, CQA). Ces CQA, tels que la glycosylation, la pureté et la stabilité du produit, doivent être maintenus dans des normes strictes pour garantir l'innocuité et l'efficacité des biomédicaments. Ces approches incluent :

- La spectrométrie de masse est souvent utilisée pour la caractérisation avancée des structures protéiques et pour détecter les modifications post-traductionnelles susceptibles de compromettre l'efficacité ou la sécurité des biomédicaments.

- La chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse (LC-MS) permet une analyse fine des impuretés et des variants de produits (isoformes), un facteur critique pour les biomédicaments complexes.

- Les tests d'immunogénicité sont utilisés pour évaluer le potentiel d'une réponse immunitaire du patient, anticipant ainsi les risques associés à la sécurité clinique.

Genentech a utilisé ces approches pour développer le Pertuzumab, un anticorps monoclonal utilisé dans le traitement du cancer du sein HER2-positif, réduisant ainsi les risques d'échec lors des phases ultérieures de développement.

Lonza recourt à la LC-MS pour analyser les modifications post-traductionnelles

des anticorps monoclonaux, permettant une caractérisation plus précise et une meilleure maîtrise des risques liés à l'hétérogénéité des produits.

2.3 Modélisation des processus et jumeaux numériques : prédire pour mieux maîtriser

La modélisation des processus et l'utilisation de jumeaux numériques sont des innovations majeures dans le domaine de la bioproduction. Les jumeaux numériques, qui sont des répliques virtuelles du système de production, offrent la possibilité de tester différents scénarios sans affecter les opérations réelles. Ces techniques visent à faciliter la prévision des risques et l'optimisation des processus. Par exemple, une entreprise de biotechnologie peut utiliser un jumeau numérique pour ajuster les paramètres de fermentation et anticiper les variations de rendement. Cela permet de minimiser les risques liés à la variabilité des cultures cellulaires, en simulant les réactions possibles avant d'effectuer les tests en conditions réelles.

Dassault Systèmes développe des solutions *ad hoc* de jumeaux numériques qui permettent de définir, développer et optimiser les processus associés aux caractéristiques industrielles de production d'un biomédicament. Ces outils permettent d'améliorer la flexibilité et d'optimiser le flux de la production, en intégrant les enjeux de durabilité et d'économie des ressources.

Sanofi a mis en place des jumeaux numériques dans ses usines de production de vaccins, permettant de prédire et d'optimiser les performances des bioréacteurs. Cette approche a conduit à une réduction significative des variations de qualité et à une amélioration de la productivité.

2.4 Développabilité des biomédicaments : anticiper les défis de production à grande échelle

La notion de développabilité consiste à évaluer si un biomédicament est réalisable et durable dans une perspective de fabrication à grande échelle. Les principaux critères incluent la stabilité chimique et physique, le rendement de production, et la réponse immunitaire potentielle.

En intégrant des tests de développabilité précoces, ou encore des outils prédictifs comme les algorithmes d'apprentissage automatique (machine learning), les entreprises peuvent éviter de coûteuses modifications en fin de développement. Par exemple, des tests de thermorésistance sont effectués pour estimer la

stabilité des protéines aux températures de stockage prévues, et des tests de solubilité permettent d'anticiper les difficultés potentielles en phase de formulation.

AbbVie a développé un modèle *in silico* pour prédire la propension à l'agrégation des anticorps monoclonaux, permettant d'identifier et de résoudre les problèmes potentiels dès les premières étapes du développement.

3. Contrôle Qualité et aspects réglementaires : garantir la conformité et la sécurité des biomédicaments

3.1 Normes de contrôle qualité dans la bioproduction

Le contrôle qualité est un pilier essentiel pour réduire les risques associés à la bioproduction. Les produits biologiques nécessitent des contrôles rigoureux pour assurer leur sécurité et leur efficacité. Des tests spécifiques incluent la stérilité, la concentration des agents actifs, et la vérification des profils d'impuretés.

Pour assurer la qualité des produits, certaines entreprises implémentent des systèmes de contrôle de processus en temps réel (Process Analytical Technology, PAT), permettant de surveiller les paramètres critiques de fabrication (température, pH, etc.) et d'ajuster les processus en fonction des déviations observées.

3.2 Plan de Gestion des Risques (PGR) : une approche proactive de la sécurité des patients

Le Plan de Gestion des Risques (PGR) est un outil essentiel pour identifier, caractériser et minimiser les risques spécifiques associés aux biomédicaments tout au long de leur cycle de vie. Exigé par les autorités réglementaires comme l'EMA et la FDA, le PGR comprend des activités de pharmacovigilance et des mesures de minimisation des risques.

Moderna a mis en place un PGR pour son vaccin ARNm contre la COVID-19, comprenant une surveillance renforcée des effets secondaires rares et une étude de suivi à long terme des patients vaccinés.

3.3 Pharmacovigilance : surveiller et agir pour la sécurité à long terme

La pharmacovigilance joue un rôle crucial dans la détection et la prévention des effets indésirables des biomédicaments après leur mise sur le marché. Les systèmes de pharmacovigilance modernes intègrent des technologies

d'intelligence artificielle pour analyser de grandes quantités de données en temps réel.

Novartis utilise un système de pharmacovigilance basé sur l'IA qui analyse les rapports d'effets indésirables et les données de santé en vie réelle pour détecter rapidement les signaux de sécurité émergents.

3.4 Conformité aux normes ICH : harmoniser les pratiques pour une sécurité globale

Les agences réglementaires, telles que l'EMA et la FDA, imposent des directives strictes pour la production des biomédicaments. Ces exigences englobent les bonnes pratiques de fabrication (Good Manufacturing Practice, GMP), la documentation des procédures et la traçabilité.

Les directives de l'International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) fournissent un cadre harmonisé pour le développement et la production de biomédicaments. La conformité à ces normes est essentielle pour garantir la qualité et la sécurité des produits à l'échelle mondiale.

Par exemple, les directives ICH Q9 et Q10 définissent une gestion des risques qualité basée sur des évaluations systématiques. La conformité à ces réglementations réduit les risques lors des inspections et augmente la probabilité d'approbation des produits par les agences.

En outre, l'adoption de la directive ICH Q12 sur la gestion du cycle de vie des produits pharmaceutiques permet une approche plus flexible et efficace de la gestion des changements post-autorisation, réduisant ainsi les risques liés aux modifications des processus de production.

4. Choix du partenaire CDMO : un enjeu stratégique pour la maîtrise des risques

4.1 Internalisation vs externalisation : évaluer les avantages et les risques pour une stratégie optimale

Le choix entre l'internalisation et l'externalisation de la bioproduction est une décision stratégique qui impacte directement la maîtrise des risques. L'internalisation offre un contrôle total sur le processus mais nécessite des investissements importants, tandis que l'externalisation permet de bénéficier de l'expertise d'une CDMO (Contract Development and Manufacturing Orga-

nization) mais introduit des risques liés à la dépendance et au transfert de technologie. Un équilibre s'établit souvent entre flexibilité et maîtrise des coûts, chaque stratégie ayant des impacts différents sur la gestion des risques.

Moderna a choisi une approche hybride pour la production de son vaccin ARNm contre la COVID-19. La société a internalisé certaines étapes critiques tout en collaborant avec des CDMOs pour d'autres aspects de la production, optimisant ainsi la rapidité de développement et la maîtrise des risques.

4.2 Sélection du partenaire CDMO : critères clés pour une collaboration réussie

Le choix du bon partenaire CDMO est crucial pour minimiser les risques liés à l'externalisation. Un accord de partenariat doit tout d'abord être établi avec la CDMO dès les premières discussions.



La première étape du partenariat entre la biotech et la CDMO consiste en l'établissement d'un accord de confidentialité (Non Disclosure Agreement, NDA) qui protège la propriété intellectuelle (PI) de la biotech.



La biotech soumet ensuite un appel d'offres à la CDMO (Request For Proposal, RFP). Ce document crucial explique et détaille le projet de la biotech.



En retour, la CDMO répondra par un cahier des charges (Statement of Work) décrivant les offres et services que la CDMO met en place pour répondre aux besoins de la biotech.



Afin de créer des conditions "gagnant-gagnant", il est important de comprendre ce qui motive chaque partie. Fort de ces informations, chacun est mieux armé pour parvenir à un arrangement équitable sans alourdir la phase de négociation. Cela inclut :

Équilibrer le rapport au risque pendant la phase de développement. La biotech et la CDMO ont des niveaux différents de tolérance au risque : la CDMO est plus réticente au risque, alors que la biotech veut aller vite, ce qui tend à l'augmenter.

Préserver la propriété de l'innovation. La mise en place d'un processus GMP implique souvent des essais, avec des ajustements en cours de route. Il peut en résulter des actifs de valeur et une nouvelle question de propriété intellectuelle. La biotech favorise généralement une détention complète de toute la PI pour maintenir la liberté d'exploitation (Freedom to operate, FTO) et bloquer les concurrents, alors que la CDMO à plutôt intérêt à être propriétaire des innovations. Une négociation anticipée est primordiale sur cet aspect.

Limites de responsabilité et étendue des garanties. Un produit non conforme est une préoccupation majeure pour les deux parties.

Conformité réglementaire et audits. La conformité avec l'EMA, la FDA et les autorités sanitaires est importante pour les deux parties. La biotech a besoin d'un droit d'audit pour inspecter la CDMO, qui cherchera à obtenir un cadre raisonnable (fréquence, limite dans le temps, coût...). Un produit non conforme est une préoccupation majeure pour les deux parties, du fait qu'il peut engendrer des retards dans la chaîne de production et des pertes financières importantes. Il est donc crucial de définir contractuellement l'étendue des garanties afin d'anticiper les éventuels litiges et de partager équitablement les risques liés à la qualité, tout en assurant une protection juridique mutuelle. Une telle transparence favorise une collaboration plus fluide et renforce la confiance entre le donneur d'ordre et la CDMO.

Accord d'approvisionnement commercial. Lorsque les produits biologiques ont été approuvés pour la commercialisation, la CDMO s'efforcera d'optimiser ses activités par le biais d'engagements minimaux sur le volume annuel et/ou les conditions d'annulation. La CDMO tâchera également d'obtenir des droits exclusifs, tandis que la biotech peut demander une protection contre la concurrence.

Au-delà de ces considérations partenariales, le choix de la CDMO est aussi guidé par des critères techniques liés à l'expertise de la CDMO. Cela inclut :

Expertise produit et aire thérapeutique. La familiarité de la CDMO avec le type de biomédicament et son domaine thérapeutique est essentielle.

Lonza a développé une expertise spécifique dans la production de thérapies cellulaires et géniques, ce qui en fait un partenaire de choix pour les entreprises développant ces types de traitements.

Track record. L'historique de succès de

la CDMO dans le développement et la production de biomédicaments similaires est un indicateur important de sa fiabilité.

Catalent met en avant son expérience dans la production de plus de 70 produits biologiques commercialisés pour démontrer sa capacité à gérer efficacement les risques de production.

Capacités de production. La capacité de la CDMO à s'adapter aux différentes phases cliniques et à la production commerciale est cruciale.

Samsung Biologics dispose d'une des plus grandes capacités de production de biomédicaments au monde, permettant une flexibilité et une évolutivité importantes pour ses clients.

Ressources allouées. L'engagement de la CDMO en termes de ressources humaines et technologiques dédiées au projet est un facteur clé de succès.

Boehringer Ingelheim, dans son activité de CDMO, met l'accent sur la formation continue de son personnel et l'investissement dans des technologies de pointe pour garantir la qualité et la fiabilité de ses services.

Localisation géographique. La proximité géographique peut faciliter la communication et le suivi du projet, tandis que la diversification géographique peut réduire les risques liés aux perturbations locales.

WuXi Biologics, basé en Chine, a étendu ses opérations en Europe et aux États-Unis pour offrir une présence globale à ses clients.

La gestion de la relation avec la CDMO est primordiale pour éviter les retards ou les problèmes de qualité. Des KPI (Key Performance Indicators) préétablis permettent de suivre la qualité, la réactivité et la transparence du partenaire.

5. Leviers financiers : sécuriser le financement pour une meilleure résilience

important consacré à la bioproduction, avec un investissement de 7,5 milliards d'euros dans le secteur de la santé, dont 800 millions d'euros pour les biomédicaments et la bioproduction. Ce programme vise à renforcer la capacité d'innovation et la souveraineté sanitaire de la France dans le domaine des biomédicaments.

Grâce notamment au financement de France 2030, **Yposkesi**, une société spécialisée dans la production de vecteurs viraux pour les thérapies géniques, a pu étendre ses capacités de production et renforcer sa position sur le marché international.

Stimuler l'innovation et réduire les risques financiers

Le CIR est un dispositif fiscal qui permet aux entreprises de déduire une partie de leurs dépenses de R&D de leur impôt sur les sociétés. Pour les entreprises de biotechnologie, le CIR peut représenter jusqu'à 30% des dépenses de recherche éligibles, réduisant ainsi significativement les risques financiers liés au développement de nouveaux biomédicaments.

La société **DBV Technologies** a pu bénéficier du CIR pour soutenir ses activités de R&D dans le développement de traitements contre les allergies alimentaires, contribuant ainsi à la poursuite de ses programmes cliniques malgré les défis rencontrés.

5.2 Fonds privés : diversifier les sources de financement pour une meilleure résilience

Fonds d'investissements : Partenaires stratégiques dans la gestion des risques

Les fonds d'investissement spécialisés dans les biotechnologies jouent un rôle crucial dans le financement et la gestion des risques des projets de bioproduction. Ces fonds apportent non seulement des capitaux, mais aussi une expertise sectorielle précieuse.

Sofinnova Partners, l'un des principaux fonds de capital-risque européens spécialisés dans les sciences de la vie, a par exemple investi dans la société **Novasep**, spécialisée dans la production de principes actifs complexes et de biomédicaments. Cet investissement a permis à Novasep de renforcer ses capacités de production et de mieux gérer les risques associés à l'expansion de ses activités.

Partenariats avec la CDMO : Partager les risques et les bénéfices

Les partenariats stratégiques entre les biotechs et les CDMOs peuvent inclure des arrangements financiers innovants

qui contribuent à la maîtrise des risques. Ces partenariats peuvent prendre la forme d'investissements directs, de partage des revenus ou de co-développement.

Un exemple notable est le partenariat entre la biotech américaine **Moderna** et la CDMO suisse **Lonza** pour la production du vaccin COVID-19. Lonza a investi dans la construction de lignes de production dédiées, partageant ainsi les risques financiers et opérationnels avec **Moderna**.

6. Conclusion

La maîtrise des risques dans la bioproduction est un défi multidimensionnel qui nécessite une approche holistique, intégrant des stratégies innovantes à chaque étape du développement et de la production des biomédicaments. De la conception initiale à la commercialisation, en passant par le choix crucial des partenaires de développement, chaque décision doit être prise dans une optique de minimisation des risques et d'optimisation de la qualité et de la sécurité des produits. L'évolution rapide des technologies, notamment dans les domaines de la modélisation numérique et de l'intelligence artificielle, offre de nouvelles opportunités pour anticiper et gérer les risques de manière plus efficace. Parallèlement, l'importance croissante des aspects réglementaires et la nécessité

d'une pharmacovigilance renforcée soulignent le besoin d'une approche proactive et continue de la gestion des risques. Les leviers financiers, qu'ils soient publics ou privés, jouent un rôle crucial dans la sécurisation des projets de bioproduction. Ils permettent non seulement de soutenir l'innovation, mais aussi de renforcer la résilience des entreprises face aux défis inhérents au développement de biomédicaments. À l'avenir, la capacité à maîtriser efficacement les risques dans la bioproduction sera un facteur déterminant de succès pour les entreprises du secteur. Celles qui sauront intégrer ces différentes stratégies et tirer parti des avancées technologiques et des partenariats stratégiques seront les mieux positionnées pour relever les défis complexes de la production de biomédicaments innovants et sûrs.

Références

- <https://www.senat.fr/rap/r14-439/r14-439.html>
- https://mdegraaf.scenari-community.org/Les%20medicaments%20biosimilaires/_17.html
- https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03207390/file/ROIx_Adeline.pdf
- <https://www.techniques-ingenieur.fr/base-documentaire/biomedical-pharma-th15/qualite-et-controle-des-medicaments-42642210/management-des-risques-applique-au-developpement-pharmaceutique-du-medicament-ph305/>
- https://www.atmps.be/sites/default/files/content/part_iii-ich_q9_fr_def.pdf
- https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/Pharmacovigilance_et_plan_de_gestion_des_risques.pdf
- <https://www.academie-medecine.fr/comment-securiser-les-traitements-par-les-biomedicaments/>
- https://mdegraaf.scenari-community.org/Les%20medicaments%20biosimilaires/_15.html

Glossaire

- CDMO : Contract Development and Manufacturing Organization
- CHO : Chinese Hamster Ovary
- CIR : Crédit d'Impôt Recherche
- CQA : Critical Quality Attributes
- EMA : European Medicines Agency
- FDA : Food and Drug Administration
- FTO : Freedom to operate
- GMP : Good Manufacturing Practice
- ICH : International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
- KPI : Key Performance Indicators
- PGR : Plan de Gestion des Risques
- PI : Propriété Intellectuelle

Vous les attendiez ?

Ils sont arrivés.

Découvrez les nouveaux produits PMT

- Compteur de particules viables
- Aérobiocollateurs fixes et mobiles
- Compteurs portables et fixes



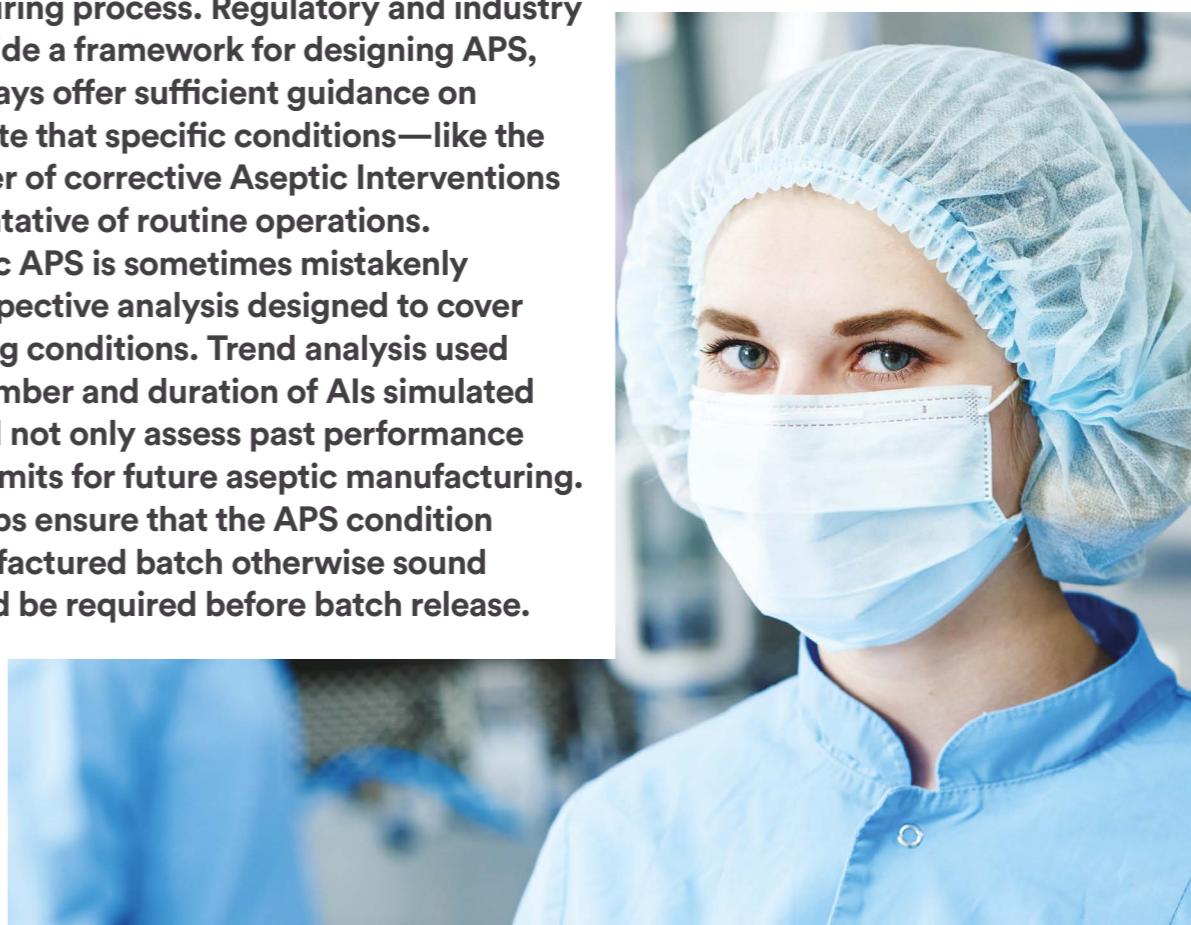
PMT France - 1 rue de la Belette - 91410 DOURDAN - France - Tél. +33 1 64 55 13 00 - Fax. +33 1 64 55 13 01 - contact@pmtfrance.fr

PMT Benelux NV/SA - Haachtsesteenweg 378 boîte 01 - 1910 KAMPENHOUT - Belgique - Tél +32 (0)16 65 92 92 - Fax +32 (0)16 65 22 05 - info@pmtbenelux.com

APS. Statistical Approach to Aseptic Process Simulation: Representativeness and Proactive Alert Limit Setting for Aseptic Interventions

Walid EL AZAB → QP Pro Services & QPM Consulting

Aseptic Process Simulation (APS) is a critical component in sterile pharmaceutical manufacturing. For some, it is a challenge to ensure that the conditions simulated in APS are truly representative of the actual routine aseptic manufacturing process. Regulatory and industry guidelines⁽¹⁻⁴⁾ provide a framework for designing APS, but they don't always offer sufficient guidance on how to demonstrate that specific conditions—like the duration or number of corrective Aseptic Interventions (AI)—are representative of routine operations. Moreover, periodic APS is sometimes mistakenly viewed as a retrospective analysis designed to cover past manufacturing conditions. Trend analysis used to evaluate the number and duration of AIs simulated during APS should not only assess past performance but also set alert limits for future aseptic manufacturing. This approach helps ensure that the APS condition covers each manufactured batch otherwise sound justification should be required before batch release.



Regulatory and industry guidelines require that manufacturers design their APS to mimic routine aseptic conditions as closely as possible⁽¹⁻⁴⁾. This includes simulating both inherent (also called routine) and corrective (also called non-routine) aseptic interventions. Inherent interventions (e.g., set-up, change of settle plates) occur regularly, while corrective interventions (e.g., needle replacements, opening doors in Restricted Access Barrier Systems) happen when there is a need to fix or adjust something during aseptic production. In some instances, unplanned interventions that are not classified as qualified aseptic interventions and that may occur during routine batch manufacturing, should typically be simulated unless a sound justification is provided⁽⁴⁾. The assessment of unplanned intervention would define the risk level (risk of contamination) of the intervention taking into consideration several elements such as AI (a) duration, (b) complexity, (c) proximity to product or break of first air using a sterile or non-sterile item, (d) Human exposure (e.g. open or closed door)⁽⁵⁾.

EU GMP Annex 1 (9.34) emphasizes that the APS should account for a variety of aseptic manipulations and interventions observed during routine manufacturing, including worst-case scenarios. It specifically requires:

- Both inherent and corrective interventions are to be performed in a manner and frequency similar to routine aseptic operations.
- The inclusion and frequency of interventions should be based on assessed risks to product sterility.

The US FDA Aseptic Processing Guideline⁽²⁾ emphasizes that media fill studies should closely simulate aseptic manufacturing operations, incorporating worst-case scenarios and challenging conditions to test aseptic conditions. The FDA recommends that media fill programs address key factors, including:

- A representative number, type, and complexity of routine interventions performed in each run, as well as non-routine interventions and events (e.g., maintenance activities, equipment stoppages, or adjustments).
- A representative number of aseptic interventions, such as charging containers, closures, and sterile ingredients, or transfers.

One question often arises: How can we confirm that the number and duration of AIs simulated in the next APS are truly representative of routine conditions over a recent manufacturing period, say

the last six months? The answer lies in statistics⁽⁶⁻⁸⁾, rather than relying solely on empirical or extreme approaches.

An empirical approach would average (also called mean) the number of AIs performed over the last six months, while an extreme approach would consider the maximum number observed during that period. Both methods have limitations, as they fail to fully capture the variability or trend in the data. This is where statistical analysis becomes essential.

To maintain the article's length, we will focus solely on the number of corrective interventions. However, the same approach can be applied to the duration of aseptic interventions. The AI duration is an important factor in media fill design⁽⁴⁾, ensuring that operator variability is accounted for and that the time taken for each intervention is neither shorter than in the smoke study nor longer than necessary. However, this duration is often overlooked in most cases and not consistently tracked or monitored during batch reviews. Even for some, where the type of corrective AI, the start and end times are documented in the batch record.

Discussion

The mean of a population itself represents the central tendency of the data, but it doesn't directly specify how much of the population it covers. However, if you are referring to the coverage of the population in a normal distribution. The mean alone divides the population into two equal halves, with 50% of the data points below the mean and 50% above it. If you want to measure how much of the population is covered within a range around the mean, you need to include standard deviations (sigma or SD):

- Within 1 standard deviation ($\pm 1\sigma$):** About 68.26% of the population is covered (34.13% on each side of the mean).
- Within 2 standard deviations ($\pm 2\sigma$):** About 95.44% of the population is covered.
- Within 3 standard deviations ($\pm 3\sigma$):** About 99.72% of the population is covered.

Instead of relying on averages or extremes, we recommend a simple statistical approach. Consider that the mean (average) number of corrective AIs plus one standard deviation (SD) represents roughly 68.26% of the population. For those wanting a more conservative approach, using the mean plus two or three standard deviations will cover more

of the population. By using this method, sites can justify that the number and duration of corrective AIs simulated in APS are representative of routine operations.

Let's walk through an example of an aseptic facility manufacturing between 20-40 batches every six months. The first objective is to set the number and duration of corrective AIs to simulate in the next APS, ensuring they represent routine aseptic conditions. The number and duration of AI should be determined as Mean + x.SD, where "x" can range from 1 to 3, depending on the level of precaution and justification used. The second objective is to treat the Mean + x.SD as an alert limit for the number or duration of corrective AI during routine aseptic manufacturing. If any batch exceeds the alert limit, an investigation or justification is required before batch release⁽⁹⁾. The third goal is to use statistical analysis to justify atypical results, such as unusually long aseptic AI durations or high AI numbers, by demonstrating that they still fall within a representative range (Mean + 3 SD). If a batch falls outside this range and no valid justification is provided, an extreme (worst-case) approach should be applied for that specific AI type in the next APS.

Table 1 (at the end of the article) provides information on the type of corrective aseptic interventions (AI) and the number performed in each batch. Each period in the table represents a six-month timeframe (e.g., Jan. to Jun. or Jul. to Dec.). The first period (Period 1) establishes the baseline for the number of interventions to be simulated in the next periodic APS. This baseline, based on Period 1, is defined in our example as the mean + standard deviation (Mean + SD).

For those who prefer a more conservative approach, the following rule can be applied: if the calculated Mean + SD is less than 3, the intervention should be simulated 3 times during the APS. The number simulated during the APS would be considered the alert limit (represented by a dotted red line in Figure 1), while the Mean + 3 SD is the maximum number of interventions (e.g., AI C-2) that can still be considered typical for a specific batch and representative of the aseptic conditions covered in the previous APS.

The next step is to answer the question, "How do we detect if there is an upward trend in the number or duration of aseptic interventions?" A simple answer would be, "by performing a trend analysis that compares data across periods (e.g., January to June vs. July to December). Any rightward shift in the mean on the

x-axis signals an increase in AIs, while a leftward shift indicates a reduction."

However, an upward trend is more than just a small change in the mean; it reflects a significant increase in AIs number that requires investigation. Our proposed approach involves comparing the percentage change in mean and standard deviation (SD) between periods, referred to as "%PoP" (percentage period over period), to detect statistically significant upward trends.

Formula 1: %PoP Mean = ((New Mean / Previous Mean) - 1) x 100

Focusing on the mean alone might not be sufficient, as a shift to the right could occur without being statistically significant. Therefore, it is crucial to also consider the variation in standard deviation (SD) between periods. The SD provides insight into the spread of data within and between batches. A statistically significant change in SD should prompt an investigation to determine whether an upward trend is emerging.

Formula 2: %PoP SD = ((New SD / Previous SD) - 1) x 100

To ensure the observed differences are not due to chance, the optimal %PoP limit should be set. A p-value below a significance threshold (e.g., 0.05) indicates a statistically significant difference. For aseptic interventions, a p-value of 0.1 or lower is typically considered sufficient (based on the author experience), providing 90% confidence that any observed difference in the mean is meaningful for identifying upward trends.

Based on experience and statistical analysis from multiple sites manufacturing 20 to 40 batches, a 50% increase in %PoP mean is usually enough to trigger an early alert of an upward trend, while an increase greater than 50% ensures a statistically significant difference between two or more periods (as shown in Figure 3). The threshold limit for increase in %PoP can be adjusted and justified using statistical tests like a t-test or ANOVA, depending on the sample size (N) and the number of periods, with a p-value of less than 0.1. This ensures a 90% chance of identifying an outlier or upward trend.

When there is unequal variance, the probability of detecting the same %PoP change increases compared to conditions with equal variance. As a result, trend analysis should investigate significant changes in both the mean and SD, especially when increase in %PoP is more than 50%.

It is important to note that different statistical tools may be required to compare variations when the means are similar. For example, Welch's ANOVA is particularly effective for comparing periods with similar means but unequal variances, allowing for a more accurate assessment of differences in variance between periods.

Finally, setting an optimal increase in %PoP limit helps ensure early detection of potential upward trends, enabling timely CAPA plan. However, this is only possible if data is logged and analyzed after each batch, rather than waiting until the end of a period.

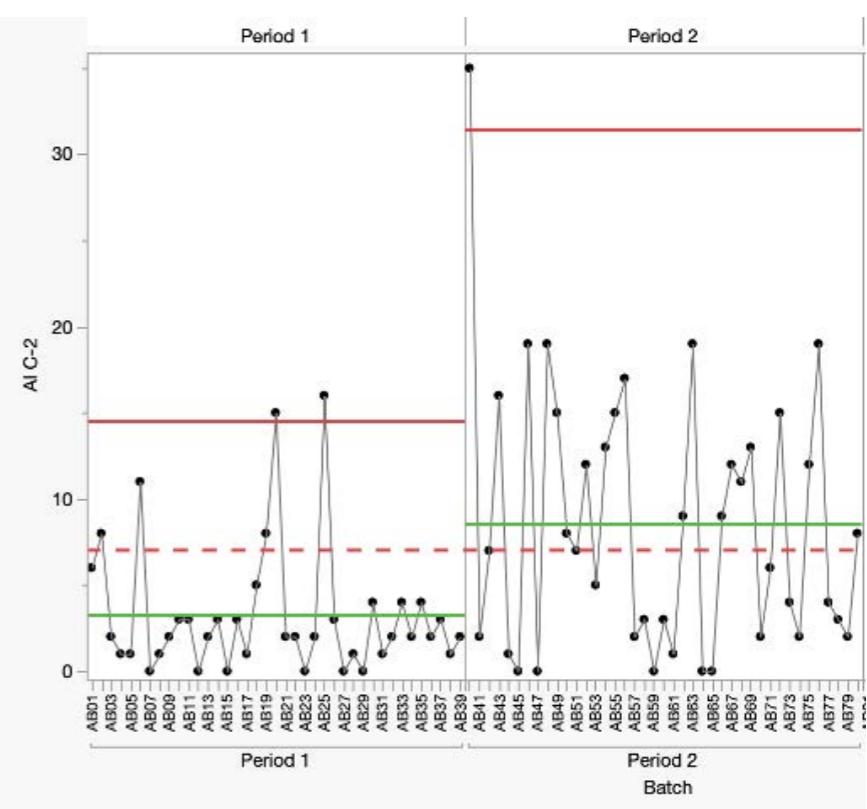
Let's get back to our example (Table 1). Based on the retrospective statistical analysis comparing Period 1 and Period 2, AIs C-2, C-5, C-6, and C-7 have a %POP mean exceeding 50% (highlighted in red in table 1), suggesting an upward trend that warrants further investigation. Additionally, AIs C-2, C-6, C-7, C-8, C-12, and C-14 show an increase of more than 50% in %POP SD, which also requires investigation to justify the upward trend.

The alert limit can be adjusted after each APS to ensure that all future manufactured batches align with the established APS conditions, allowing for early detection of potential atypical batches.

It is important to note that not all investigations require a full 5M (Man, Machine, Material, Method, Mother Nature) analysis. In many cases, a simple review of the batch record documentation can quickly clarify the reasons behind an increased number of aseptic interventions. The goal is to be proactive, not reactive.

In the example provided (Figure 1), batch AB20 and AB25 exhibit atypical AI-C2 numbers, as they exceed the Mean + 3 SD for Period 1. Similarly, batch AB40 is atypical for Period 2. If a retrospective analysis is performed at the end of Period 2, it can be concluded that batches AB20 and AB26 are covered by the APS conducted after Period 2, using data from both periods. However, for batch AB40, if no valid justification is provided, worst-case conditions should be simulated during the APS to ensure the aseptic conditions for this, and other batches are covered.

It is crucial to note that batches AB20 and AB26 would only be considered covered if the data from AI-C2 for batch AB40 is retained and not excluded from the statistical analysis. This ensures that the analysis reflects the true variability and helps in maintaining representative process conditions.



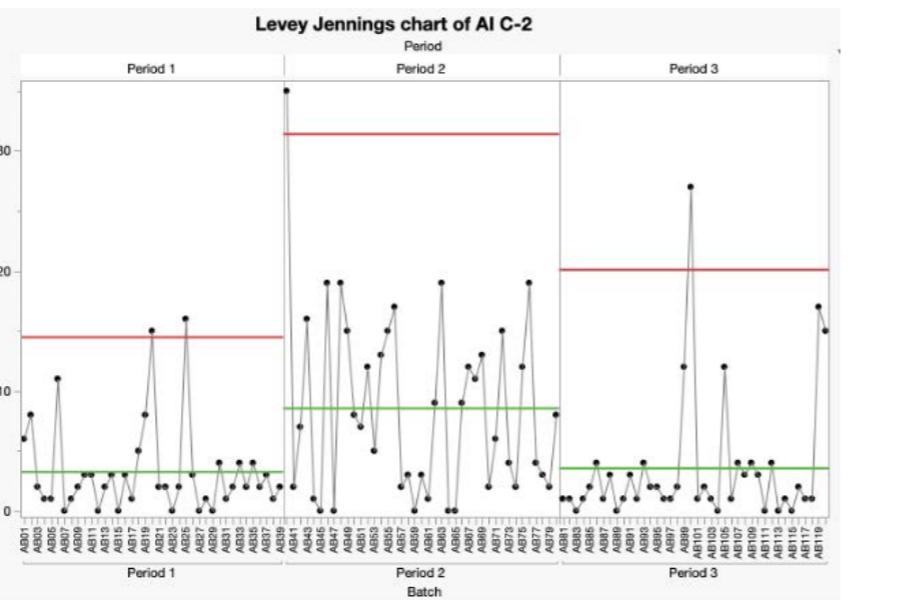
↑ Figure 1: Levey Jennings Chart of AI-C2 over 2 periods of batch manufacturing. The dotted red line is the mean+SD (Alert limit as per the APS performed after Period 1), the red line is Mean+3SD and the green line is the mean.

Focusing on each period in isolation is not sufficient, as APS is conducted between periods. To support batch release and demonstrate that manufactured batches truly reflect the APS conditions, the data must be analyzed holistically (see Figure 2). This approach includes providing robust justifications for any outliers, such as issues during a batch that resulted in an increased number of aseptic interventions (AIs).

Therefore, analysis should be conducted not only between individual periods but also across multiple periods. This ensures comprehensive oversight of aseptic conditions compared to the "normal" baseline, offering a clearer understanding of trends and potential deviations.

Setting the optimal %PoP increase limit:

Using an ANOVA test, we can show that a %PoP mean greater than 50% yields a Prob > F value of less than 0.0001 (p-value < 0.001), indicating an upward trend that is statistically significant and warrants further investigation (Figure 3). The analysis confirms that the threshold limit of an increase in %PoP mean greater than 50% is relevant for early upward

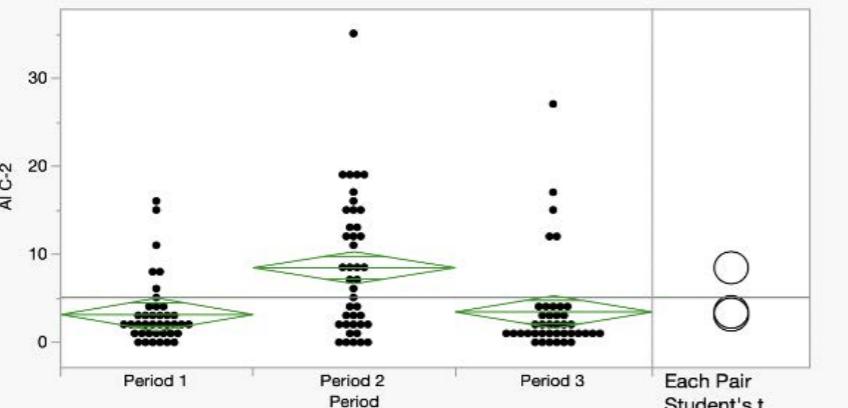


↑ Figure 2: Levey Jennings Chart of AI-C-2 over 3 periods of batch manufacturing. Only 1 batch is outside the Mean+3SD over 3 periods which would require a justification of being covered by APS conditions.

trend identification. Additionally, by utilizing the JMP 18 application, we can compare the means of each period (indicated by circles on the right side of Figure 3). It reveals that Period 2 is statistically different from both Period 1

and Period 3 in regard to the number of AI C-2, suggesting that the corrective actions implemented during or after Period 2 effectively addressed the issues observed during that period.

Oneway Analysis of AI C-2 By Period



Oneway Anova

Summary of Fit

Rsqquare	0,151073
Adj Rsquare	0,136561
Root Mean Square Error	5,878465
Mean of Response	5,141667
Observations (or Sum Wgts)	120

Analysis of Variance

Source	DF	Sum of Squares	Mean Square	F Ratio	Prob > F
Period	2	719,4985	359,749	10,4105	<,0001*
Error	117	4043,0932	34,556		
C. Total	119	4762,5917			

Means for Oneway Anova

Level	Number	Mean	Std Error	Lower 95%	Upper 95%
Period 1	39	3,23077	0,94131	1,3666	5,095
Period 2	41	8,53659	0,91806	6,7184	10,355
Period 3	40	3,52500	0,92947	1,6842	5,366

Std Error uses a pooled estimate of error variance

↑ Figure 3: using Jmp 18 application to analyze the AI C-2 over 3 periods using ANOVA test, and Each pair Student's t-Test.

→ Table 1: Number of AI per batch for Period 1 (e.g. Jan to Jun) and for Period 2 (e.g. Jul to Dec) and so on. The table provides information on the number of interventions (e.g. AI C-2) performed per batch (e.g. AB01) and across batches (E.g. From AB01 to AB02), the mean and the Standard Deviation (SD). Users can add the minimum and maximum number of each intervention performed during a specific period for a total number of batches (e.g. 40 batches).

Period	Batch	AI-C-1	AI-C-2	AI-C-3	AI-C-4	AI-C-5	AI-C-6	AI-C-7	AI-C-8	AI-C-9	AI-C-10	AI-C-11	AI-C-12	AI-C-13	AI-C-14	AI-C-15	AI-C-16
Period1	AB01	0	5	9	0	0	0	5	9	0	6	5	0	1	0	2	?
Period1	AB02	1	8	9	0	0	0	1	2	5	1	4	3	1	2	2	2
Period1	AB03	2	7	6	0	0	0	4	2	2	3	1	1	1	1	1	1
Period1	AB04	2	1	2	0	0	0	1	4	2	1	1	1	1	0	1	1
Period1	AB05	0	1	4	0	0	0	0	2	0	1	0	1	1	1	1	1
Period1	AB06	2	31	10	0	0	0	0	2	0	1	0	1	1	1	1	1
Period1	AB07	0	5	9	0	0	0	0	2	0	1	2	2	2	1	0	1
Period1	AB08	11	1	3	0	0	0	0	1	0	1	2	2	1	1	2	2
Period1	AB09	4	6	2	0	0	0	0	5	1	0	1	0	1	0	1	0
Period1	AB10	0	5	7	0	0	0	0	1	0	0	1	0	1	0	1	0
Period1	AB11	2	4	4	0	0	0	0	2	0	1	1	1	1	1	1	1
Period1	AB12	0	1	2	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1
Period1	AB13	3	2	5	0	0	0	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1
Period1	AB14	0	5	4	0	0	0	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1
Period1	AB15	0	5	4	0	0	0	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1
Period1	AB16	0	5	4	0	0	0	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1
Period1	AB17	0	5	4	0	0	0	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1
Period1	AB18	0	5	4	0	0	0	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1
Period1	AB19	0	5	4	0	0	0	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1
Period1	AB20	0	5	4	0	0	0	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1
Period1	AB21	0	5	4	0	0	0	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1
Period1	AB22	0	5	4	0	0	0	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1
Period1	AB23	0	5	4	0	0	0	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1
Period1	AB24	0	5	4	0	0	0	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1
Period1	AB25	0	5	4	0	0	0	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1
Period1	AB26	0	5	4	0	0	0	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1
Period1	AB27	0	5	4	0	0	0	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1
Period1	AB28	0	5	4	0	0	0	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1
Period1	AB29	0	5	4	0	0	0	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1
Period1	AB30	0	5	4	0	0	0	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1
Period1	AB31	0	5	4	0	0	0	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1
Period1	AB32	0	5	4	0	0	0	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1
Period1	AB33	0	5	4	0	0	0	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1
Period1	AB34	0	5	4	0	0	0	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1
Period1	AB35	0	5	4	0	0	0	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1
Period1	AB36	0	5	4	0	0	0	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1
Period1	AB37	0	5	4	0	0	0	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1
Period1	AB38	0	5	4	0	0	0	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1
Period1	AB39	0	5	4	0	0	0	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1
Period1	AB40	0	5	4	0	0	0										



Shaping
Compliance & Excellence
with
**Highly Qualified
Pragmatic Expertise**



CONSULTING & OPERATIONAL SUPPORT

Your trusted Partner for Compliance, Continuity and Business Excellence

WE PROVIDE

Tailored training and consultancy in quality assurance, contamination control, sterility assurance, manufacturing, validation, auditing, inspection readiness, regulatory affairs, pharmacovigilance, and data-driven solutions or ad-interim management.

WE ENSURE

Batch certification, distribution for both clinical and commercial phases, including post-marketing and pharmacovigilance. QP/RP back-up or contingency solutions to safeguard product integrity and compliance at every stage.

WE DELIVER

End-to-End EU importation, distribution and product release. A network of high skilled QP's and RP's.



contact us
info@qpproservices.com



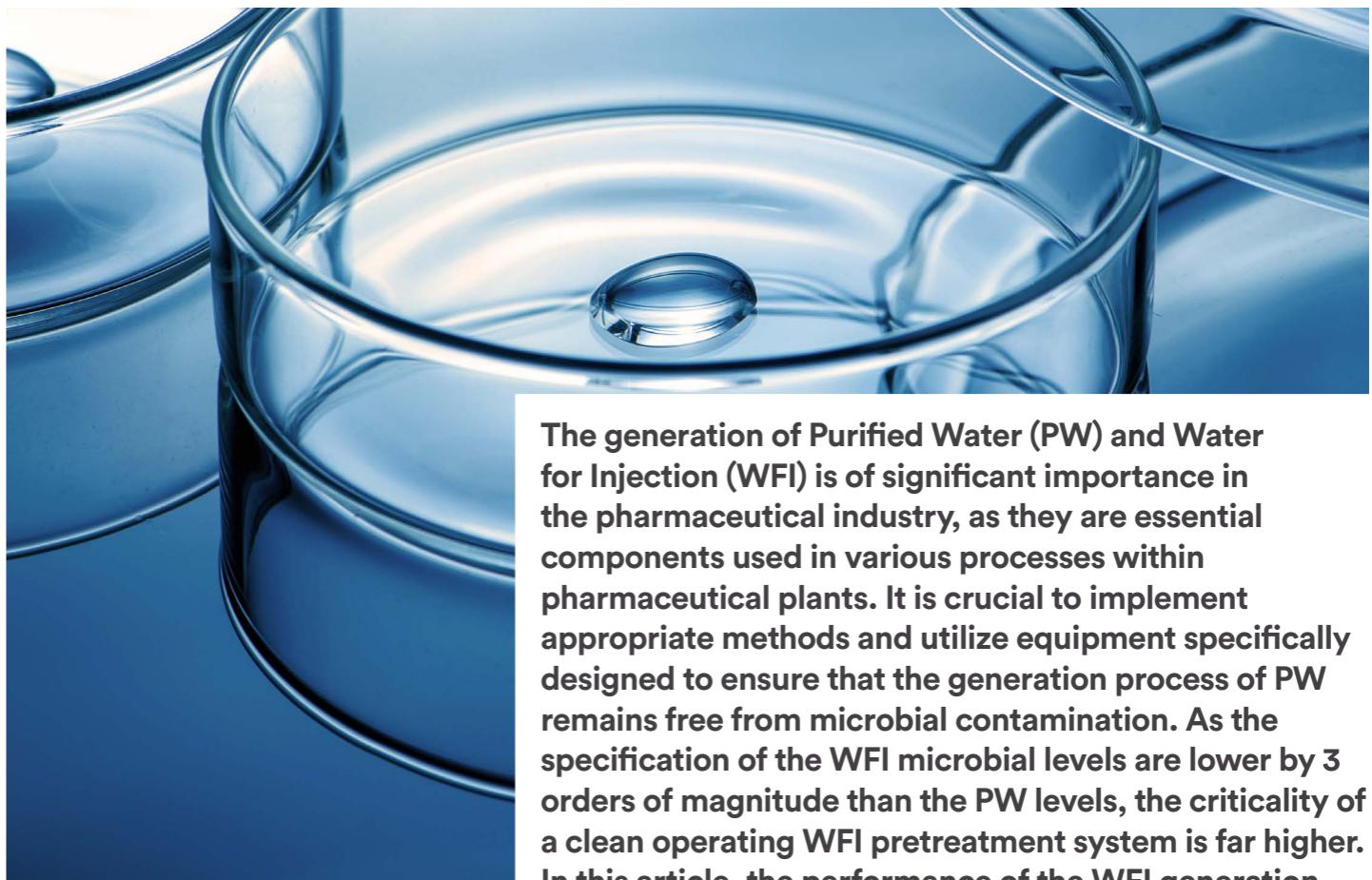
[linkedin/qp-pro-services/](https://www.linkedin.com/company/qp-pro-services/)



DRUG PRODUCT EU IMPORTATION

Water. Comparative Study of WFI Pretreatment Performance Electrically Based Pretreatment Outperforms Media-Based Pretreatment

Shlomo SACKSTEIN & Keren ZALKIND ZIGELBOIM → Biopuremax Ltd.



The generation of Purified Water (PW) and Water for Injection (WFI) is of significant importance in the pharmaceutical industry, as they are essential components used in various processes within pharmaceutical plants. It is crucial to implement appropriate methods and utilize equipment specifically designed to ensure that the generation process of PW remains free from microbial contamination. As the specification of the WFI microbial levels are lower by 3 orders of magnitude than the PW levels, the criticality of a clean operating WFI pretreatment system is far higher. In this article, the performance of the WFI generation will be compared.

The chemical criteria to be met are conductivity below $1.3\mu\text{S}/\text{cm}$ at 25°C and TOC below 500 ppb⁽¹⁾.

The microbiological criteria are maximum total count below 100 cfu/100ml with absence of pathogens⁽²⁾ and Endotoxin below 0.25 EU/ml.

In this comparative study, we examine two distinct water systems designed to generate WFI. Both systems employ a double pass Reverse Osmosis (RO-RO) followed by Continuous Electrical De-ionization (CEDI) as the final purification stage.

However, they differ in their RO pretreatment.

System 1 incorporates Softeners to remove calcium and magnesium to prevent scale precipitation in the RO. An Active Carbon Filter (ACF) follows the Softener to remove free chlorine from the municipal feed and so protects the membranes from oxidization.

System 2 relies on Electrolytical Scale Reduction (ESR) to mitigate scale formation in the RO, supplemented by Hydrodynamic Optic De-Chlorination (HOD) to remove free chlorine. The ESR splits water and the ensuing pH polarity in the reactor precipitates the scale before the RO. The HOD iridates the water with a very high dosage of UV that destroys the free chlorine and renders it safe before it

↓ Table 1: Components of the Distinct Systems

	System 1 – Media Based	System 2 - Electrically Based
Scale precipitation prevention	Softeners	Electrical Scale Reduction (ESR)
Free Chlorine removal	Active carbon Filter (ACF)	Hydrodynamic Optic De-Chlorination (HOD)
De-ionization step 1	Double pass RO (RO-RO)	Double pass RO (RO-RO)
De-ionization step 2	Continuous Electrical De-ionization (CEDI)	Continuous Electrical De-ionization (CEDI)
Capacity	2.5 m3/hr	4.5 m3/hr

enters the sensitive RO membranes.

System 1 is constructed using stainless steel piping with chemically sanitizable membranes. Only the CEDI unit can be hot water sanitized to ensure control of the final microbial levels.

System 2 is constructed using pharmaceutical-grade stainless steel units, ensuring compliance with industry standards. This includes hot water sanitizable pretreatment (ESR-HOD) and production system (RO-RO-CEDI) units to guarantee

effective purification and sanitation.

Additionally, as both systems are installed in the same plant, they both utilize identical municipal feed water, facilitating a direct comparison between the two approaches.

The equipment combinations for each system are detailed in Table 1.

As the RO-RO-CEDI's are similar in both systems the pretreatment equipment is the main deciding factor in the different performances.

Through this comparative study, our objective is to reinforce the assumption that the performance of systems with media-based pretreatment is inferior to Electrically Based pretreatment.

We will conduct a comparison of microbiological parameters and evaluate the performance, efficiency, and suitability of the pretreatment stage in the two water systems.

The findings from this study will contribute to the advancement of water pretreatment technology and support the generation of PW and WFI in the healthcare industry.

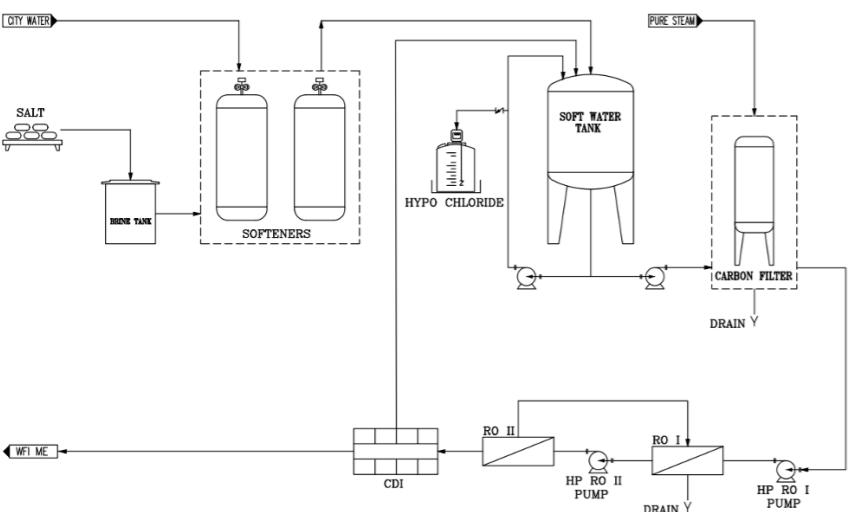
1. Systems Descriptions

In **System 1**, with the softener and ACF pretreatment, the feed bacteria is removed by the first stage RO. On the other hand, in **System 2**, the bacteria is first reduced by free chlorine generation in the ESR and then greatly reduced by the very powerful UV irradiation going through the HOD that is a very powerful UV. This ensures in system 2 that the membranes remain free from bacterial contamination and biological fouling.

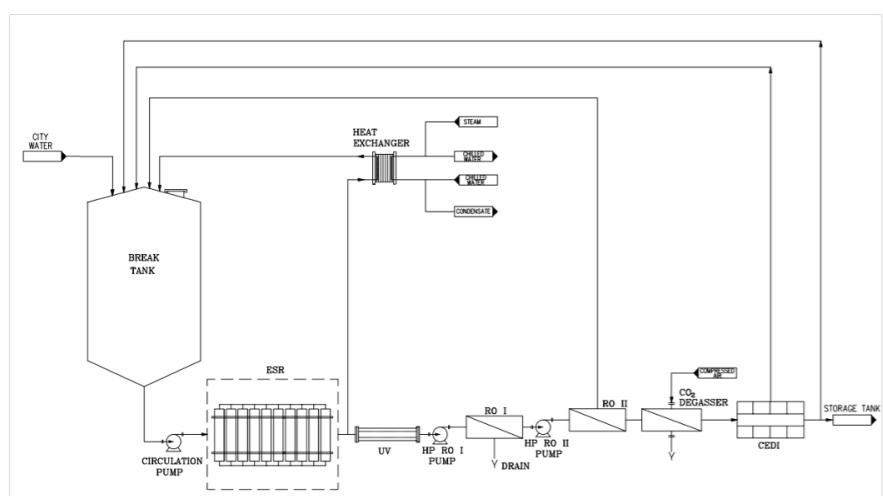
In **System 1**, the CEDI equipment is hot water sanitized monthly, heating up to a minimum of 80°C and keeping the system hot for one hour before cooling down.

The RO-RO is sanitized twice yearly basis with a 2% NaOH chemical wash.

The ACF is thermal sanitized weekly at 130°C for two hours.



↑ Figure 1: Flow Diagram of System 1, Media Based WFI Generation, Softeners-ACF-RO-RO-CEDI



↑ Figure 2: Flow Diagram of System 2, Electrically Based WFI Generation, ESR-HOD-RO-RO-CEDI

In **System 2**, the total system including ESR, HOD and the RO-RO-CEDI

equipment was automatically hot water sanitized on a weekly basis, heating up to a minimum of 80°C and keeping the system hot for one hour before cooling down.

The components technologies/equipment used:

System 1 Pretreatment:

The **softeners** are used to reduce the hardness of the water and to minimize the potential for scale forming on the surface of an RO membrane. Typically replace calcium (Ca^{2+}) and magnesium (Mg^{2+}) ions, which are the main contributors to water hardness, with sodium (Na^+) ions. resulting in softened water with reduced hardness, but the total load of ions on the RO is unchanged.

The Softeners are usually installed after the city water tank.

The **Active Carbon Filter (ACF)** is installed after the softeners and utilizes activated carbon to remove free chlorine from the water, ensuring chlorine-free feed water to the RO and CEDI. This prevents potential degradation of the RO membrane, as chlorine can have damaging effects on its integrity and performance.

System 2 Pretreatment:

The **Electrical Scale Reduction (ESR)** technology effectively reduces scale in the RO feed water, minimizing the potential for scale precipitation in the RO membrane concentrate. It utilizes Stainless Steel (SS) reactors equipped with central electrodes. An electrical current is applied from the central electrode through the water to the cylindrical wall of the reactor, resulting in the dissociation of some water molecules into OH^- and H^+ ions⁴.

Scale formation occurs on the reactor wall in regions with high concentrations of OH^- (hydroxyl ions), which are associated with elevated pH levels. Some of the scale adheres to the reactor wall, while the rest settles at the bottom of the unit.

Hydro Optical Dechlorination (HOD)

The hypochlorous form of free chlorine is reduced through the following reaction using UV light:



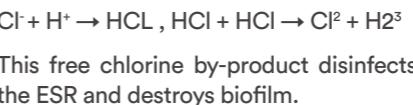
The installed unit employs medium pressure UV lamps that emit UV wavelengths primarily at 240 nm and 290 nm. These

specific wavelengths correspond to local maximums for the absorption of HOCl.

2. Comparison of microbial performance between System 1 and System 2

Comparison of Pretreatment

As **System 1** has media pretreatment systems, **System 1** has no protection against bacterial colonization in the RO. On the other hand, **System 2** has low levels of free chlorine in the feed tank caused by the ESR activating some of the naturally occurring chlorides in the feed water according to the following formula:



In addition, **System 2** has a very powerful UV lamp, minimum dose of 1,400,000 $\mu\text{J}/\text{cm}^2$ that also disinfects and reduces incoming bacteria before encountering the RO.

The tables record raw data from the regular monitoring of systems 1 and 2.

The graphs plot the microbial levels from the samples in the tables as a function of position in the system.

Note the very different scale of the levels of microbial contamination in the two systems, **System 1** the range is from 0-600 cfu/ml and in **System 2** the range is from 0-10 cfu/ml.

From the graphs of the total count of both systems, it is easy to see that in both **System 1** and **System 2** the incoming water has low levels of bacteria, usually less than 10 cfu/ml. But, in **System 1**, as soon as it passes through the carbon filter, the bacteria grows out of control. This is the feed water for the RO membranes and must be removed by the membranes.

On the other hand, **System 2** has a systematic reduction in microbiological counts from the city water inlet to the RO feed.

System 1 has no residual biocide after the Active Carbon Filter as the residual free chlorine has been removed by the Active Carbon filter. There is a jump in the microbial levels after the water flow through the organic media of the Active Carbon Media which is exacerbated by the removal of the free chlorine. **System 2** has a residual of free chlorine up to the HOD which both removes the chlorine and disinfects the bacteria at the same time.

In **System 1** nearly all the micro-organisms are removed by the double pass RO to meet the PW specification. This

↓ Table 2: System 1 Microbial Total Count in cfu/ml

Sample #	City Water Feed	Outlet of City Water Storage Tank	Outlet of Soft Water Storage Tank	Outlet of ACF	CDI Outlet
1	2	0	0	105	0
2	0	0	1	35	0
3	0	0	0	417	0
4	1	0	1	15	0
5	7	12	0	88	0
6	3	0	7	86	0
7	1	0	2	7	0
8	0	0	0	382	0
9	0	0	0	97	0
10	0	0	3	156	0
11	0	0	2	15	1
12	0	0	0	172	1
13	0	0	0	595	0
14	3	1	1	281	0
15	0	20	2	5	0
16	3	1	2	132	3
17	4	0	7	320	0
18	4	0	0	320	0
19	10	15	0	103	0
20	0	0	0	267	0
21	0	0	19	88	0
22	8	38	0	0	0
23	3	2	0	-	0
24	0	0	0	-	0
25	0	1	0	-	0
26	4	14	0	364	0
27	0	0	0	-	0
28	2	0	0	400	1
29	0	0	0	-	8
30	1	1	0	49	2
31	0	1	0	-	0
32	5	5	0	-	0
33	1	7	0	423	0
34	0	0	0	-	0
35	2	2	0	45	0
36	-	-	-	2	0
37	0	0	0	-	0
38	0	0	0	195	0

necessitates removal of an average of nearly 180 cfu/ml from the feed water.

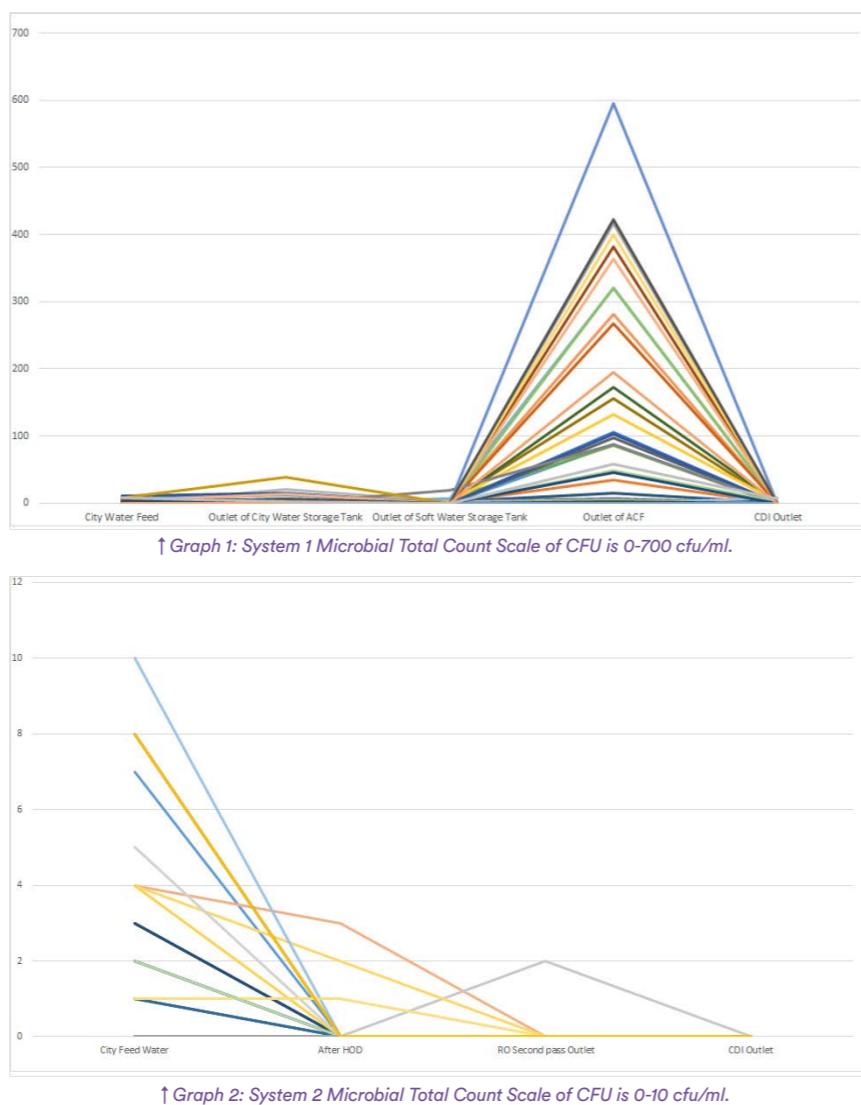
In **System 2** nearly all the bacteria are removed from the feed water by the HOD, the system feeds very low cfu/ml water to the RO membranes. The bacterial levels in the RO-RO system are very low, maximum 2 cfu/ml with zero at the outlet of the RO and CEDI with an average of less than 0.2 cfu/ml.

System 2 demonstrates Continuous Bioburden Reduction (CBR). CBR is the ability of a system to reduce bioburden sequentially through the system components. This reduction should be achieved with minimum maintenance effort and down time. As **System 2** has the ESR generating free chlorine online and the HOD disinfecting online, the reduction in bacteria is achieved by regular operation of the system.

↓ Table 3: System2 Microbial Total Count in cfu/ml

Sample #	City Feed Water	After HOD	RO Second pass Outlet	CDI Outlet
1	2	0	0	0
2	0	0	0	0
3	0	-	0	0
4	1	0	-	-
5	7	0	0	0
6	-	-	0	0
7	3	0	-	-
8	-	-	0	0
9	1	0	-	-
10	-	-	0	0
11	0	0	-	-
12	0	0	0	0
13	0	0	0	0
14	-	-	0	0
15	0	0	-	-
16	-	-	0	0
17	0	0	-	-
18	0	0	0	0
19	-	-	0	0
20	3	0	-	-
21	-	-	0	0
22	0	0	-	-
23	-	-	0	0
24	-	-	0	0
25	3	0	-	-
26	4	3	-	-
27	-	-	2	0
28	4	-	0	0
29	10	0	0	0
30	-	-	0	0
31	0	0	-	-
32	0	0	0	0
33	8	155*	-	-
34	-	-	0	0
35	3	0	-	-
36	0	0	0	0
37	0	0	-	-
38	-	-	0	0
39	-	-	0	0
40	4	0	-	-
41	0	0	-	-
42	-	-	0	0
43	2	0	0	0
44	-	-	0	0
45	0	0	-	-
46	-	-	0	0
47	1	0	-	-
48	-	-	0	0
49	0	0	-	-
50	-	-	0	0
51	5	0	-	-
52	1	1	0	0
53	0	-	0	0
54	2	0	-	-
55	-	0	0	0
56	0	-	0	0
57	0	0	-	-
58	8	0	0	0

*Was ignored as a sampling aberrance.



3. Conclusions

System 1 and 2 have the same main production equipment, double pass RO. The systems are differentiated by the pretreatment feeding water to the first stage RO.

The systems perform very differently:

System 1 actively promotes bacteria growing in the Active Carbon filter and feeds the high levels to the first stage RO and **all the biological load has to be removed** by the membranes.

System 2 removes all the bacteria growing before the first stage RO and **almost none of the biological load** is removed by the membranes which are **kept very clean** in the process.

System 2 demonstrates Continuous Bioburden Reduction and all components of the pretreatment and production actively reduce the bacterial load heightening reliability and lowering the chance of bacteriological breaking though into the product.

References

1. USP 38 "Water Conductivity" <645>, Total Organic Carbon <643>
2. USP 38 General chapter "Microbial Considerations" <123>
3. Nissan Cohen, Shlomo Sackstein "Chemical and Media-Free Pretreatment for Biopharma RO", Pharmaceutical Engineering, Vol 34, No 4, July/August 2014
4. Barry Collins, Gary Zoccolante, "Dechlorination in Pharmaceutical Water Systems", Pharmaceutical Engineering, February 2007, Volume 4, Issue 3
5. Uri Levy, Ph.D. and Ori Demb, "Queries Regarding Short-Wavelength Dechlorination" Internal Documentation, Atlantium, October 12, 2010

Inspection visuelle. Détection à 100 % des défauts critiques PP

Membres du GIC INSPECTION VISUELLE



Une des étapes critiques permettant de garantir la qualité d'un produit injectable est l'inspection visuelle des unités remplies. Une inspection visuelle à 100% des produits injectables est nécessaire pour garantir la sécurité des patients, préserver l'efficacité des médicaments, optimiser les processus de fabrication et donc assurer la conformité du produit par rapport aux réglementations.

Bien que l'objectif de l'inspection visuelle à 100% soit de rechercher tous les types de défauts réels du procédé de fabrication visibles par l'humain, les pharmacopées européennes, américaines, japonaises et chinoises, reconnaissent que la nature de ce procédé d'inspection visuelle est probabiliste, et ne demandent pas un taux de détection à 100% des défauts et ce même pour les défauts critiques.



Chaque pharmacopée recommande des procédés robustes et validés, ainsi qu'une amélioration continue du processus de fabrication du produit, car le procédé d'inspection visuelle à 100% n'est qu'une étape permettant de garantir la qualité du produit. Ces normes définissent également des Niveaux de Qualité Acceptable (NQA), permettant de mettre sur le marché un lot avec un faible niveau de défauts et reflétant un équilibre entre le risque pour le patient et les capacités de fabrication des produits pharmaceutiques.

Même si la plupart des réglementations mettent l'accent sur l'objectif de réduire au minimum le taux de défauts dans les produits pharmaceutiques injectables via un processus holistique de gestion de la qualité (incluant l'inspection visuelle à 100%), il s'agit d'un objectif et non d'une exigence de 0% de défauts dans un lot et ce quelle que soit leur criticité.

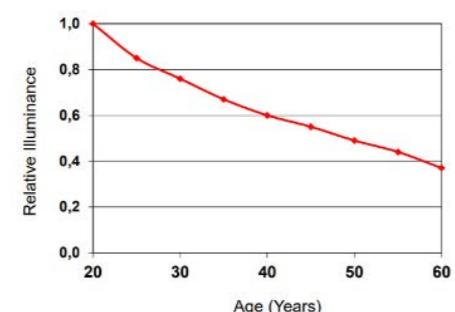
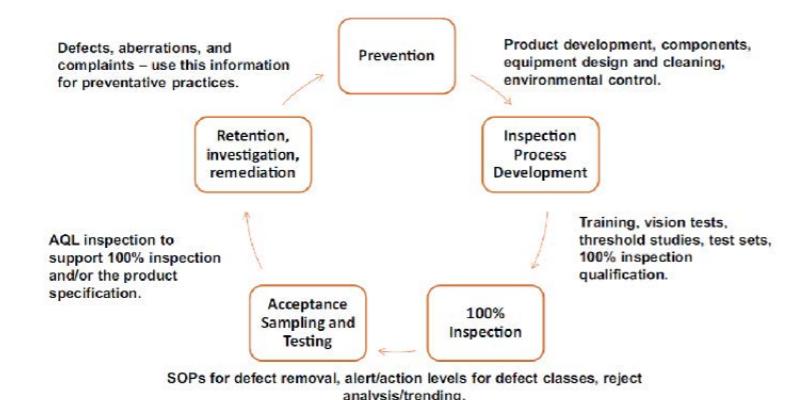
Toutefois, il existe parfois une confusion entre l'objectif de l'inspection visuelle à 100% d'un lot et la capacité du procédé d'inspection visuelle à détecter 100% des défauts critiques de manière réaliste et répétable, entraînant une exigence de détecter les défauts critiques à un taux de 100% lors des étapes de qualification du procédé.

Cet article a pour objectif de clarifier la nature probabiliste de l'inspection visuelle et les risques associés en cas de mauvaise interprétation ou rejet de cette approche probabiliste, et ce même pour les défauts critiques.

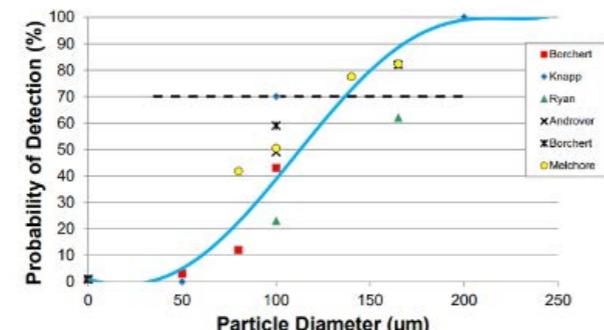
Le choix d'accepter une approche probabiliste pour le processus d'inspection visuelle des produits pharmaceutiques injectables est motivé par plusieurs facteurs

Limites et variabilités de l'inspection visuelle humaine

Les inspecteurs sont soumis à des limitations physiques et cognitives. L'acuité visuelle varie d'une personne à une autre (même avec un test médical conforme) et peut être influencée par des facteurs tels que l'éclairage, le contraste avec l'arrière-plan, la fatigue, le stress, les propriétés physiques des contenants et des contenus inspectés (par exemple la couleur, la transparence ou les bulles dans un produit) et la récurrence du type de défauts rencontrés. (Figures 1)



↑ Figure 1a From IESNA Lighting Handbook, 9th Edition



↑ Figure 1b From Shabushning, Melchore, Geiger, Chrai and Gerger, PDA Annual Meeting 1995

qui sont plus petits, nécessitant donc une approche probabiliste pour tenir compte de la variabilité et de la probabilité de détection.

Variabilité naturelle des défauts

Les défauts visibles ne sont pas générés par le processus de fabrication selon un schéma prévisible et répétable. Les défauts retrouvés lors de l'inspection visuelle du lot peuvent varier considérablement en termes de taille, de forme, de localisation, de couleur et de matériau. Une approche probabiliste permet de prendre en compte ces variabilités naturelles du procédé de fabrication impactant leur détectabilité intrinsèque.

Probabilité et seuils de détection

La probabilité de détecter un défaut, dans le champ du visible (par exemple, avec produit et flacon transparent

< 10 mL, 70% pour une taille supérieure à 100-150 µm) dépend non seulement des capacités de détection de l'inspecteur, mais aussi de nombreux facteurs, notamment le type de contenant, les propriétés du produit (par exemple la couleur, la viscosité, la présence de bulles ou l'état de surface pour les produits lyophilisés), les caractéristiques des défauts (par exemple la taille, la forme, la couleur, la localisation, les matériaux) et le niveau contraste avec l'arrière-plan.

Des défauts plus petits ou moins contrastés seront intrinsèquement plus difficiles à détecter que d'autres quel que soit leur niveau de sévérité pour le patient.

Une approche probabiliste permet d'intégrer ces complexités dans le processus d'inspection visuelle, reconnaissant que tous les défauts ne peuvent pas être

détectés avec la même efficacité quel que soit leur niveau de sévérité pour le patient, car il n'existe aucune corrélation logique et scientifique entre la sévérité d'un défaut et sa détectabilité. (Figures 2)

Limites technologiques

Bien que la technologie actuelle des systèmes d'inspection visuelle automatisés puisse améliorer les capacités de détection des défauts, ces systèmes présentent encore des limites, même avec l'émergence de l'intelligence artificielle. Aucune technologie actuelle n'offre une capacité de détection à 100% des défauts réels du procédé de fabrication, surtout pour un large éventail de types de produits et de défauts.

Rigueur statistique

Une approche probabiliste utilise des principes statistiques pour définir les critères de qualification, garantissant ainsi que le procédé d'inspection visuelle est basé sur un rationnel scientifique solide.

La validation des processus d'inspection visuelle basée sur une approche probabiliste permet une estimation plus robuste de la qualité et de la sécurité du lot.

Conformité réglementaire

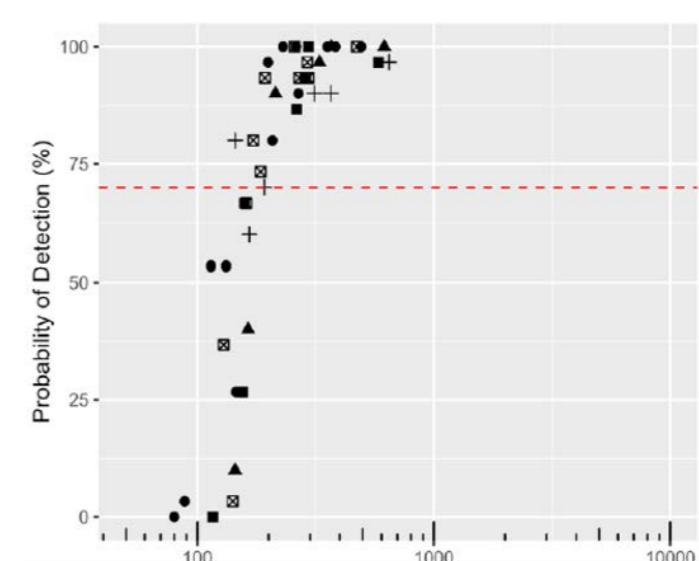
Les normes réglementaires, dans le cadre de l'inspection visuelle de produits pharmaceutiques injectables, acceptent l'utilisation d'une approche probabiliste en raison de son fondement statistique, alignée sur les bonnes pratiques de fabrication et normes de la qualité.

Les pharmacopées n'exigent pas un taux de détection des défauts de 100%, même pour les défauts critiques, reconnaissant ainsi les limites de l'inspection visuelle humaine et des technologies d'inspection automatisées.

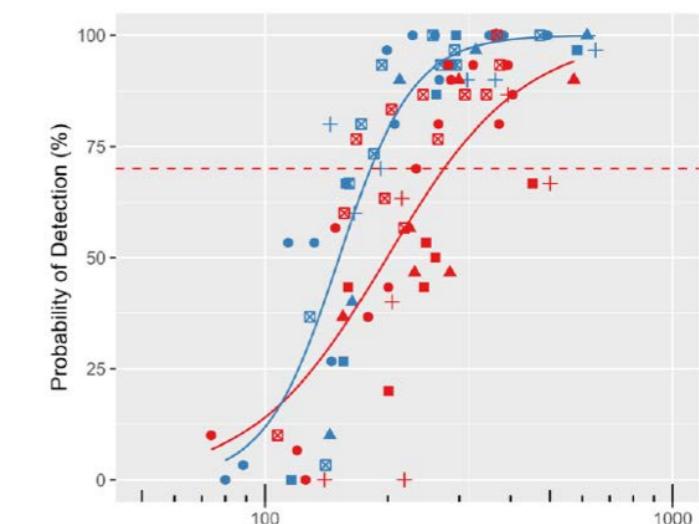
Les normes réglementaires imposent souvent la validation des processus d'inspection visuelle par des méthodes statistiques. Une approche probabiliste fournit des données complètes et fiables, essentielles pour évaluer la capacité de détection des défauts du processus d'inspection visuelle. Cela permet d'évaluer correctement les risques afin d'assurer la conformité et la qualité des produits pharmaceutiques injectables.

Supposer qu'une inspection visuelle à 100% d'un lot permet une détection de 100% des défauts critiques alors que ce n'est pas le cas, peut induire à une fausse évaluation de la qualité d'un lot.

Une mauvaise compréhension de la nature probabiliste de l'inspection visuelle peut nuire à la gestion efficace des risques. Accorder une importance excessive à la détection à 100% des défauts critiques peut conduire à des



↑ Figure 2a PDA 2024, From Blur to Clarity, Definition of particles visibility threshold in parenteral Drug products (vials)



↑ Figure 2b PDA 2024, From Blur to Clarity, Definition of particles visibility threshold in parenteral Drug products (vials)

décisions inappropriées basées sur des données inexactes concernant l'efficacité du processus d'inspection visuelle et la qualité réelle du produit inspecté.

Validation d'un procédé avec des défauts non représentatifs des défauts critiques générés lors des étapes de fabrication du contenant et du produit
Orienter la constitution du kit de qualification à l'inspection visuelle, afin que les défauts critiques soient visibles avec un taux de détection de 100%, représente un risque de déviation entre ce que l'opérateur ou la machine sont capables de détecter en condition de qualification et ce qu'ils sont capables de détecter lors de l'inspection finale du produit avant mise sur le marché.

Cet écart peut, au fil du temps et de la maintenance de la défauthèque de qualification (qui serait constituée de défauts critiques uniquement détectables à 100%), biaiser l'objectif du procédé d'ins-

pection visuelle, qui est de garantir la qualité du produit délivré aux patients et de contribuer à l'amélioration continue du processus de fabrication.

Pression exercée sur les personnes exerçant l'inspection visuelle

Exiger un taux de détection de 100% pour un défaut même critique, alors que des études statistiques ont démontré que la sensibilité de détection humaine est probabiliste, peut exercer une forme de pression excessive sur les inspecteurs, entraînant stress et épusement professionnel. Paradoxalement, cette situation peut réduire l'efficacité des inspections au fil du temps, car des inspecteurs stressés risquent de faire plus d'erreurs. En outre, certains défauts pouvant impacter l'utilisation du produit ou la santé du patient pourraient être négligés lors de l'inspection finale du lot. Inversement, cela peut engendrer une augmentation du faux rejet.

Remise en question des résultats de l'étude statistique qui a servi de référence pour la qualification du procédé

Qualifier des inspecteurs à détecter à 100% les défauts critiques de la défauthèque de qualification lorsque les résultats de l'étude de capacité démontrent un résultat différent, pose la question naturelle de la pertinence des résultats de l'étude de capacité à l'inspection visuelle qui a été réalisée afin de définir la défauthèque ainsi que les critères de qualification, car le niveau d'expérience des inspecteurs ayant réalisé l'étude statistique pourrait être remis en question.

Par exemple, en suivant la méthode Knapp test, quels seraient les résultats, si l'étude de capacité de détection était de nouveau réalisée avec ces inspecteurs ayant démontré récemment une aptitude à détecter à 100% les défauts critiques représentés dans la défauthèque de qualification à l'inspection visuelle ?

Manque de flexibilité

Imposer un taux de détection de 100% pour certains défauts lors d'une phase de qualification, en l'absence de preuves

statistiques, limite la flexibilité nécessaire pour s'adapter aux variations des défauts de production, tels que l'intégration de nouveaux défauts ou une re-caractérisation des défauts déjà connus du procédé.

Délivrer les produits pour les patients

S'efforcer d'atteindre un taux de détection de 100% lorsqu'il n'est pas approprié nécessite des ressources supplémentaires et des équipements plus complexes, ce qui peut ralentir le processus de production (par exemple si peu d'opérateurs sont qualifiables) ou générer un taux de faux rejets élevé et compromettre donc les capacités d'approvisionnement des produits destinés aux patients.

Risques liés à la réglementation et à la conformité

Insister excessivement sur l'obtention d'une détection à 100% pour certains défauts peut conduire à des pratiques non conformes aux bonnes pratiques de l'industrie scientifiquement reconnues, mettant ainsi à risque la conformité réglementaire.

Exemple d'un cas utilisateur

Les résultats d'une étude statistique de capacité de détection à l'inspection visuelle d'un produit sont les suivants (Tableau 1).

Bien que les résultats démontrent une probabilité de détection de ces défauts inférieure à 100%, un critère de qualification des défauts critiques est malgré tout imposé à 100%.

Le site de production de produit pharmaceutique, malgré un entraînement renforcé de ses inspecteurs, est confronté à 3 options :

Option A : Conserver l'ensemble des tailles de défauts présents dans le set d'habilitation dont la probabilité de détection (PoD) est supérieure à 70% et appliquer un critère de détection de 100%.

Option B : Ne conserver que les tailles de défauts pour lesquelles la détection est proche de 100% dans le set d'habilitation et appliquer le critère de 100% de détection.

Option C : Conserver l'ensemble des tailles de défauts présents dans le set d'habilitation dont la probabilité de détection (PoD) est supérieure à 70% et appliquer le critère de détection défini par l'étude de capacité de détection (Knapp).

Les impacts sur le nombre d'opérateurs qualifiés et sur la capacité de détection des défauts sont étudiés pour chacune des options (Tableau 2).

Cet exemple montre qu'imposer un taux de détection de 100% sur un défaut, parce qu'il est potentiellement critique pour le patient, entraîne plus de risque pour le patient qu'il ne le préserve car :

- Le kit de qualification n'est plus représentatif des défauts naturels du procédé de fabrication et donc la performance du procédé démontré des qualifications n'est pas représentative de la performance réelle sur les lots délivrés sur le marché.

- Les opérateurs, n'étant plus challengés lors des qualifications avec les défauts critiques du procédé (car pas visibles à 100%) finissent par être désensibilisés des défauts réels du procédé de fabrication et ce lors de la phase d'inspection à 100% mais aussi de l'inspection des prélevements pour NQA.

Conclusion

En somme, l'inspection visuelle doit être considérée comme probabiliste en raison des limites humaines et technologiques, de la variabilité du contenant et du produit, ainsi que des défauts générés lors de la fabrication du produit injectable, et ce quelle que soit la criticité des défauts.

Adopter une approche probabiliste de l'inspection visuelle, soutenue par des données statistiques pour établir et qualifier un processus d'inspection visuelle, est essentiel pour gérer les incertitudes et les variabilités inhérentes aux procédés de fabrication et d'inspection des produits pharmaceutiques injectables.

Cette approche est efficace, réaliste et durable pour maintenir des normes de qualité élevées dans la production de produits pharmaceutiques.

Elle garantit la qualité des produits tout en :

- Satisfaisant les attentes réglementaires qui reconnaissent les limites des inspections humaines et automatisées actuelles.
- Assurant une méthode scientifiquement robuste, réalisable et précise du contrôle de la qualité et de la gestion des risques.
- Encourageant l'amélioration continue en fournit des données sur les défauts et la performance des procédés de fabrication et d'inspection.

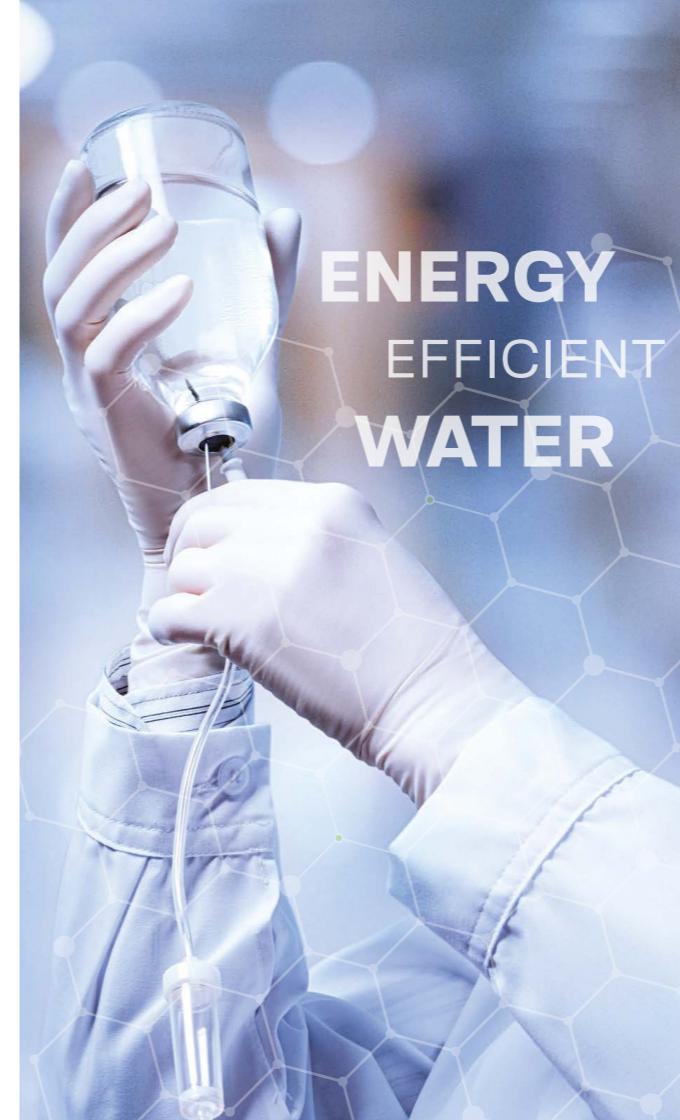
Exiger un taux de détection de 100% pour les défauts critiques, sans démonstration préalable par une étude statistique de la capacité d'inspection visuelle à atteindre réellement ce niveau (comme par exemple en suivant la méthode statistique Knapp), ignore les limites et variabilités fondamentales de l'inspection visuelle humaine.

Cela revient à établir des normes non fondées, non réalisables en pratique, et peut donc introduire des biais dans la gestion de la qualité du produit afin de pouvoir atteindre ce critère de qualification, augmentant ainsi les risques pour les patients.

↓ Tableau 2 : impacts sur le nombre d'opérateurs qualifiés et sur la capacité de détection des défauts

	Option A	Option B	Option C
Impact sur le nombre d'opérateurs qualifiés	Estimation : moins de 10% des opérateurs peuvent être qualifiés → risque de rupture de marché	Estimation : 85% des opérateurs peuvent être qualifiés → impact organisationnel	Pas d'impact
Impact sur la capacité de détection des défauts	Taux de détection estimé = 85%	Taux de détection estimé = 74%*	Taux de détection estimé = 85%

* Taux de détection estimé pour les défauts de production réels en considérant une PoD de 70 % sur toutes les particules < 95 % de PoD car les personnes ne sont qualifiées que pour détecter les particules > 95 % de PoD.



↓ Tableau 1 : Exemple de probabilité de détection par taille de défaut

Taille des particules	150-250µm	250-350µm	350-450µm	450-550µm	550-650µm	650-750µm	750-850µm	850-950µm	950-1050µm
Particule claire	0,52	0,68	0,75	0,81	0,84	0,92	0,93	0,96	0,97
Particule foncée	0,72	0,78	0,82	0,82	0,84	0,89	0,90	0,94	0,95
Fibre claire	0,25	0,45	0,65	0,74	0,79	0,83	0,88	0,91	0,96
Fibre foncée	0,29	0,49	0,71	0,73	0,78	0,84	0,85	0,92	0,95

Inspection visuelle



Innover pour réduire et optimiser.

Engagé pour la qualité, la sécurité et l'environnement, BWT offre des solutions innovantes de traitement des eaux à usages pharmaceutiques et biotechnologiques. Grâce à nos technologies de pointe, **réduisez votre consommation d'eau et l'empreinte carbone de vos installations** tout en optimisant votre production.

Optez pour une fabrication plus durable d'EPU, d'EPPI et de vapeur pure avec BWT, où notre expertise en efficacité environnementale est reconnue et valorisée.



For You and Planet Blue.

Environnement. L'industrie pharmaceutique doit réduire sa trace carbone, cela commence par l'énergie absorbée par le traitement d'air

PART1 / Jean-Pierre BOVÉE & Bernard RIOUX → GIC PERFORMANCE ENVIRONNEMENTALE



Toutes les industries se trouvent aujourd'hui confrontées aux exigences de la réduction de leur impact environnemental, et la pharmacie n'y échappe pas. Ces injonctions sont souvent perçues comme des charges supplémentaires s'ajoutant à la lourdeur croissante des normes, gênant la souplesse et la productivité industrielles. Pourtant, et c'est une exception, la pharmacie, et particulièrement celle des injectables, est chanceuse : la réduction de l'énergie nécessaire à la production est étroitement associée à de très substantielles diminution des coûts de fonctionnement comme d'investissement. Il suffit de commencer par le plus important gisement d'économies : le traitement d'air. Ceci suppose de bien conduire l'opération, et c'est le sujet de cet article.



↑ Figure 1 : Schématisation d'une centrale de traitement d'air (CTA) double flux à récupération de chaleur

Le lectorat ciblé est large : responsable qualité, responsable des utilités, responsable technique, contrôleur de gestion et, bien entendu, responsable HSE en charge de la diminution de la trace environnementale à son niveau (groupe, division, site)

1. Le constat

Dans l'industrie pharmaceutique, le traitement d'air contribue pour 60% à 70% à la facture énergétique du site et dans la même proportion vis-à-vis de l'impact carbone. Réduire la consommation énergétique du traitement d'air c'est donc réduire d'autant l'impact environnemental du site. Que voilà une belle opportunité ! Et ceci d'autant plus que cela se fait le plus souvent avec un investissement très faible, voire nul. Trop beau pour être vrai ?

Le propos ici est de démontrer le réalisme de ces affirmations. La pratique de l'audit énergétique de ces installations enseigne que leur quasi totalité des installations présentent des potentialités d'économies à deux chiffres. Dans la suite de cet article nous allons motiver ces affirmations et donner les premières pistes permettant de réaliser des quick-wins suffisamment incitatifs. La seconde partie de l'article, à paraître dans le prochain numéro de La Vague, développera la démarche exhaustivement, et précisera les acteurs impliqués, les phases à enchaîner optimalement.

2. Le traitement d'air, bref rappel technique

Un système de climatisation doit satisfaire un ensemble de consignes de l'air dans les salles desservies :

- Taux d'empoussièrement maximum (Classe pharmaceutique)
- Température
- Humidité Relative
- Taux de renouvellement d'air
- Taux d'air neuf
- Différences de pressions entre zones de classes pharmaceutique différentes (ΔP)

Il y parvient en mettant en oeuvre une série de régulations, c'est à dire à peu près autant que de consignes ci-dessus énumérées, en utilisant des moyens de :

- ventilation simple ou double flux
- des batteries alimentées par des fluides caloporteurs pour assurer des fonctions de chauffage et refroidissement. (Figure 1)

La plupart des variables interagissent fortement entre elles mais aussi sur les consommations de la CTA (respectivement gaz pour le chauffage et électricité pour ventilation et refroidissement).

↑ Tableau 1 : si le Taux de Renouvellement d'air Horaire diminue, alors puissances de ventilation, et de refroidissement diminuent mais la puissance de chauffage augmente pour maintenir les consignes de température et d'humidité relative

	Puissance de ventilation	Puissance de chauffage appelée	Puissance de refroidissement appelée	ΔP
↓ Taux de Renouvellement Horaire (TRH)	↓	↑	↓	=
↓ Taux d'air neuf	=	↓	↓	↓

3. Quels sont les gains potentiels, concrètement ?

Illustrons ce phénomène par deux exemples, la variation du taux de renouvellement et celle du taux d'air neuf sur les consommations de la CTA. Ce ne sont pas les seules possibilités de gains mais ce sont les plus massives et les plus courantes rencontrées en pharmacie. (Tableau 1)

Et en termes quantitatifs ?

Après cette présentation qualitative, passons à son pendant quantitatif.

Hypothèses

- Une CTA desservant une zone en classe C de 300 m² et de 1000 m³, avec comme consignes:
- Taux de renouvellement horaire : 30 volumes / heure
- Taux d'air neuf : 22%
- Consigne de température : 21°C ± 1°C
- Consigne d'Humidité Relative : 50% ± 5%
- L'atelier exposé au climat de Lyon, opère en 2 × 8 et est arrêté le week-end, sans mode réduit sur le traitement d'air. L'atelier est bien isolé

et la classe C est de type "boîte dans la boîte", schéma courant en production pharmaceutique.

- On suppose l'apport thermique du process nul pour éviter des hypothèses qui perturberaient l'interprétation des résultats.

- Nous supposerons les prix du mW.h de gaz à 50€, celui de l'électricité à 100€.

- Afin d'éviter toute surprise, précisons ce point clé : la puissance appelée par la ventilation est proportionnelle au cube du débit d'air. Ainsi, diminuer de seulement 5% le débit (TRH) se traduit par une diminution d'environ 14% et une diminution de 20% de ce même débit (TRH) produira environ 50% de réduction de puissance de ventilation.

Nous mènerons trois modifications en séquence, chacune reprenant les acquis des précédentes :

- Commençons par opérer une diminution du TRH de 30 vol/h à 20 vol/h, une valeur raisonnablement observée en classe C. (Tableau 2)

- Poursuivons par une réduction du taux d'air neuf ramené à 10%, suffi-

↑ Tableau 2 : Scenario 1 - TRH ramené de 30 vol/h à 20 vol/h

	Consommations			Commentaires
	initiale (€)	Après changement en %	Après changement en €	
Puissance de chauffe	2133 €	+96%	2059 €	perte d'une partie de la chaleur générée par le moteur
Puissance de refroidissement	2634 €	-64%	-1695 €	besoin de moins de froid en été
Puissance de ventilation	10633 €	-53 %	-5674 €	La majeure partie du gain
Total (base € pour la colonne pourcentage)	15400 €	-35 %	-5310 €	

↑ Tableau 3 : Scenario 2 - 1 plus Taux d'air neuf ramené de 25 % à 10 %

	Consommations			Commentaires
	initiale (€)	Après changement en %	Après changement en €	
Puissance de chauffe	2133 €	-37%	-788 €	la perte de la chaleur du moteur est plus que équilibrée
Puissance de refroidissement	2634 €	-59 %	-1550 €	on perd une partie de l'apport d'air frais
Puissance de ventilation	10633 €	-53 %	-5674 €	identique au scénario 1
Total (base € pour la colonne pourcentage)	15400 €	-52 %	-8012 €	

sant pour garantir des ΔP corrects dans la zone avec une étanchéité de niveau standard. (Tableau 3)

Enfin, tirs avantage de la possibilité de diminuer le TRH lorsque la production est arrêtée. Pour cela nous divisons débits de soufflage et de reprise par deux. (Tableau 4)

4. Conclusion

Les gains obtenus sont très substantiels et réalistes par rapport à nombre de situations constatées dans l'industrie.

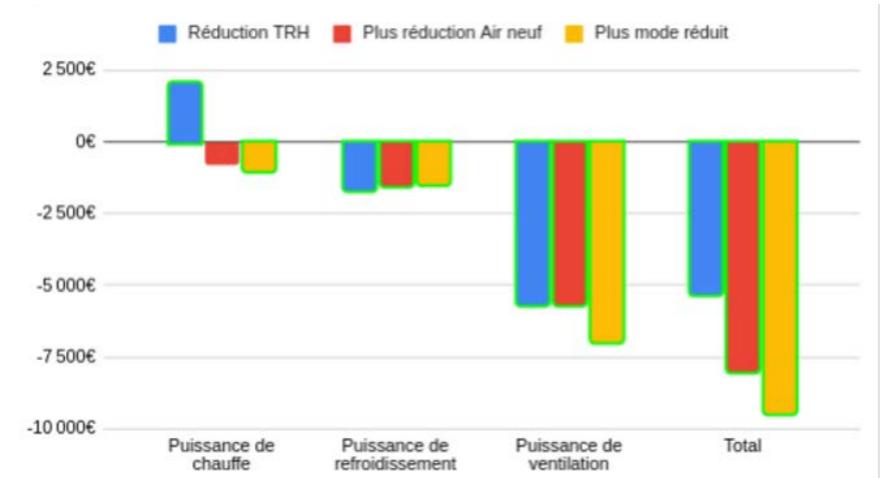
D'autres gains induits existent, notamment sur la filtration de l'air (moindre fréquence de renouvellement), et aussi sur le maintien des groupes froids, moins sollicités. Si l'on opérait en classe D, ramener un TRH de 15 vol/h à 10 vol/h rapporterait en pourcentage les mêmes gains.

Mieux, ces gains peuvent être obtenus sans quasi investir, ce sont donc justement par ceux-là qu'il convient de commencer, au risque sinon de surdimensionner les équipements. Donnons un exemple : c'est une bonne idée d'installer des moteurs de ventilation de nouvelle génération (IE5) mais il faut commencer par diminuer le TRH à la valeur optimale pour éviter de surdimensionner ce moteur et ainsi recueillir tout le gain.

Enfin, et on y reviendra largement dans la seconde partie de cet article, il faut dès le départ impliquer fortement tous les acteurs, l'Assurance Qualité en tout premier lieu.

↓ Tableau 4 : Scenario 3 - plus mode réduit à 50 % du TRH durant les heures non ouvertes

	Consommations			Commentaires
	initiale (€)	Après changement en %	Après changement en €	
Puissance de chauffe	2133 €	-48 %	-1020 €	la perte de la chaleur du moteur est toujours équilibrée
Puissance de refroidissement	2634 €	-56 %	-1476 €	très léger gain versus scénario 2
Puissance de ventilation	10633 €	-65 %	-6945 €	nouveau gain sur ce poste
Total (base € pour la colonne pourcentage)	15400 €	-61 %	-9441 €	



↑ Graphique 1 : Effet des scénarios sur les consommations

TERANGA
GROUPE

L'alliance des compétences pour répondre aux exigences des biomédicaments

TERANGA vous accompagne pour vos tests de sécurité biologique et les essais physico-chimiques permettant de caractériser ou contrôler vos matières premières, produits intermédiaires et produits finis dans des conditions GMP ou R&D.



Spécialisé en tests de biosécurité

Microbiologie :

- Tests de stérilité, charge biologique, pureté et viabilité, tests sur les endotoxines bactériennes
- Identification microbienne (MS Maldi TOF, MicroSeq)

Virologie, biologie moléculaire et immunoessai :

- Quantification des acides nucléiques
- Détection de mycoplasmes (qPCR), ADN résiduel et protéines résiduelles, contaminants, impuretés (ELISA)
- Détermination des protéines totales et de leur pureté



Spécialisé en physico-chimie

- Développement analytique à façon, de la R&D jusqu'au stade commercial
- Contrôle Qualité des matières premières et produits finis
- Recherche spécifique d'impuretés et d'agents de transfection
- Etudes de stabilité



NOTRE VISION

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



NOS MISSIONS

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



NOS VALEURS

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



info@acmphaarma.com
30-36 avenue du 21 août 1944, 45270 Bellegarde
+33 (0)2 38 90 40 01
Faculté des Sciences Pharmaceutiques
35 Chemin des Maraîchers, 31400 Toulouse
+33 (0)5 82 95 20 50



contact@cebiphar.com
1 rue de la Bodinière, 37230 Fondettes
+33 (0)2 47 42 48 48
3 rue des Satellites, Canal Biotech 2, 31400 Toulouse
+33 (0)5 82 95 60 68

Nettoyage et désinfection conformes à l'Annexe 1

Contec CyChlor

Désinfectant à action rapide pour un usage au quotidien sur un large spectre bactéricide et levuricide.



Contec NeutraKlean

Détergent au pH neutre peu moussant. Idéal pour le nettoyage de toutes salles propres.

Contec ProChlor

Sporicide agissant selon plusieurs modes d'action en 1 min.

Contec PeridoxRTU

Sporicide à action rapide avec un temps de contact de 3 minutes.

Présentation de la gamme Contec de détergents et désinfectants pour salles propres.

Pour en savoir plus sur la gamme, demander un échantillon ou échanger avec l'un de nos experts, visitez notre site: emea.contecinc.com/annex-1-compliant-cleaning

Quand le nettoyage est essentiel

 SCANNEZ MOI

