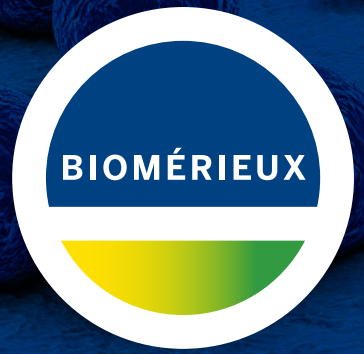




LIVRE BLANC

Industrie Pharmaceutique

Digitalisation et Automatisation :
Franchir le pas en toute confiance.

Temps de lecture : 5 min

bioMérieux, **Your Ally in Advancing Quality.**

SOMMAIRE

1

**Enjeux de l'Industrie
Pharmaceutique Stérile**

2

**Digitalisation et Automatisation :
Des Leviers Stratégiques**

3

**Garantir la Performance et
la Continuité des Activités**

4

**Les Solutions bioMérieux :
Une Approche Complète**

5

**Vers une Collaboration Pérenne :
Votre Partenaire de Confiance**

6

**Votre Partenaire de Confiance :
Focus Etude de faisabilité**

7

**Votre Partenaire de Confiance :
Focus Validation et Qualification**

INTRODUCTION

Dans un environnement pharmaceutique en constante évolution, les industriels spécialisés dans les produits stériles sont confrontés à des défis majeurs pour garantir la sécurité et la qualité de leurs productions. Les exigences réglementaires, notamment l'Annexe 1 des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF / Fabrication des médicaments stériles), imposent des standards rigoureux pour prévenir toute contamination microbienne. Parallèlement, la pression pour optimiser les processus de production et réduire les coûts pousse les entreprises à adopter des solutions innovantes.

La digitalisation et l'automatisation se présentent comme des leviers essentiels pour répondre à ces enjeux. Elles permettent non seulement d'améliorer l'efficacité opérationnelle, mais aussi d'assurer une traçabilité complète et une conformité accrue aux normes en vigueur. Cependant, la mise en œuvre de ces technologies nécessite un accompagnement expert pour garantir une transition harmonieuse et efficace.

Fort de son expertise reconnue en microbiologie industrielle, bioMérieux s'engage aux côtés des acteurs de l'industrie pharmaceutique stérile en proposant des solutions complètes et adaptées. De la surveillance environnementale à l'identification microbienne, en passant par des services dédiés à la validation et à la maintenance des équipements, bioMérieux offre un accompagnement sur-mesure à chaque étape du processus de production. Cette approche globale vise à renforcer la maîtrise de la qualité, à assurer la conformité réglementaire et à optimiser les performances opérationnelles des industriels pharmaceutiques.

Ce livre blanc a pour ambition de fournir des clés pour naviguer dans ce paysage complexe, en explorant les avantages de la digitalisation et de l'automatisation, tout en mettant en lumière l'importance d'un partenariat stratégique avec un expert du domaine pour relever les défis actuels et futurs de l'industrie pharmaceutique stérile.

Jusqu'à **25-30%** des coûts de production
sont possiblement liés à la qualité !¹

1

Comprendre les enjeux de l'Industrie Pharmaceutique Stérile

Focus sur les nouvelles exigences de l'Annexe 1 des BPF.

La révision de l'Annexe 1 des BPF, introduit des directives renforcées pour la fabrication de médicaments stériles. Cette mise à jour, entrée en vigueur le 25 août 2022 et disponible en français depuis mai 2024, vise à intégrer les évolutions réglementaires, technologiques et de gestion des risques intervenues depuis 2009.

Parmi les points clés de cette révision :

Approche fondée sur la gestion du risque qualité (QRM) : Les fabricants doivent appliquer une QRM tout au long du cycle de vie du produit, en identifiant et en maîtrisant les risques de contamination microbienne, particulière et par endotoxines/pyrogènes.

Stratégie de contrôle de la contamination (CCS) : Une CCS globale doit être mise en place, englobant la conception des installations, la qualification des équipements, la formation du personnel et la surveillance environnementale.

Tests de répartition aseptique (APS) : Ils sont essentiels pour valider la maîtrise des processus de fabrication stérile. Ils doivent être réalisés dans des conditions représentatives de la production réelle, incluant les interventions humaines et une grande diversité de scénarios possibles, afin de démontrer l'absence de contamination microbienne et de garantir l'intégrité du produit fini.

Technologies barrières : L'utilisation de systèmes barrières à accès restreint (RABS) et d'isolateurs est encouragée pour minimiser les interventions humaines et réduire le risque de contamination.

Suivi des données et traçabilité : La mise en place d'outils adaptés à l'enregistrement des données et à leur analyse est indispensable pour répondre à la réglementation.

Surveillance environnementale renforcée : Des exigences accrues en matière de surveillance de l'environnement de production sont établies, avec une attention particulière portée à la détection rapide et à la réponse aux contaminations.

Mise en place d'une stratégie d'identification : Identification à l'espèce obligatoire en zone A et B avec la nécessité d'étayer les investigations.

Qualification et validation : Les processus de stérilisation, les systèmes de distribution d'air et les équipements critiques doivent être rigoureusement qualifiés et validés pour garantir leur performance continue.

L'importance de la maîtrise du contrôle environnemental

Pertes financières, arrêts de production, risques d'approvisionnement, sont les risques liés à une mauvaise gestion du contrôle environnemental. La maîtrise de la surveillance environnementale permet de garantir la sécurité microbiologique du produit. Elle fait partie de la conformité réglementaire, est obligatoire dans le cadre du processus BPF et doit être assurée afin de permettre la libération du produit final.

La contamination microbienne dans la production de médicaments stériles peut avoir des conséquences graves, compromettant la libération des lots.

40%

des étapes manuelles du contrôle environnemental sont inutiles et improductives.²

400 000€

c'est le coût lié à l'investigation, dont plus de 10% liés à des problèmes d'intégrité des données.²

Les défis majeurs de la contamination microbienne

Détection précoce des contaminants

La nécessité d'identifier rapidement les micro-organismes pour assurer la maîtrise totale de son environnement de production et anticiper les risques de contamination.

Gestion des zones critiques

Assurer une maîtrise stricte des zones de production aseptiques pour éviter toute introduction de contaminants.

Formation continue du personnel

Garantir que les opérateurs sont constamment formés aux meilleures pratiques pour minimiser les risques de contamination.

800 000€

correspond au coût moyen du contrôle environnemental pour un site de production.³

2

Digitalisation et Automatisation des leviers stratégiques

Optimiser la traçabilité et la conformité réglementaire

La digitalisation des processus de contrôle permet une traçabilité complète, réduisant les erreurs humaines et facilitant les audits. Grâce aux solutions numériques, les industriels peuvent centraliser les données, automatiser la génération de rapports et garantir la transparence des opérations. Cette approche est essentielle pour répondre aux exigences croissantes en matière de qualité et de sécurité.

Les données générées doivent être conformes au principe ALCOA(+) donc attribuables, lisibles, contemporaines, originales, fiables mais aussi complètes, cohérentes, durables et disponibles.

Améliorer l'efficacité et la précision des processus

L'automatisation des tâches manuelles répétitives réduit le temps de traitement, augmente la précision des analyses et diminue les risques d'erreur. En intégrant des technologies innovantes, les laboratoires peuvent rationaliser leurs opérations tout en garantissant une surveillance continue. Cela se traduit par une meilleure gestion des ressources et une réduction des coûts opérationnels.

Les bénéfices de l'automatisation pour la gestion de l'environnement

Les solutions automatisées et digitalisées représentent un véritable levier de transformation. Elles permettent de réaliser des analyses plus fréquentes, plus précises et de manière standardisée, améliorant ainsi la détection précoce des anomalies.

Grâce à la collecte et l'analyse des données en temps réel, ces systèmes assurent une détection immédiate des écarts, facilitant une gestion proactive des risques et une réponse rapide en cas de non-conformité.

En limitant l'intervention humaine, ils réduisent les risques d'erreurs et libèrent les équipes de tâches répétitives, tout en structurant et fluidifiant les processus.

De plus, ces solutions sont capables de centraliser le monitoring environnemental sur plusieurs sites, avec un accès aux données à distance et en temps réel pour les responsables qualité.

La digitalisation facilite l'identification des tendances, la prédiction des dérives ou des défaillances d'équipements avant qu'elles ne surviennent, renforçant ainsi le niveau de maîtrise des environnements critiques exigé par les autorités de santé.

3

Garantir la Performance et la Continuité des activités

Stratégies pour assurer la robustesse opérationnelle

Dans un environnement pharmaceutique hautement réglementé, la robustesse opérationnelle repose sur plusieurs piliers : l'optimisation des flux de production, la réduction des risques de contamination et la standardisation des procédures.

Automatisation des processus critiques

Limiter les interventions humaines pour minimiser les risques d'erreur et de contamination.

Surveillance continue et gestion des tendances

Utilisation de solutions de monitoring environnemental pour détecter précocement les écarts et prévenir toute dérive.

Redondance des systèmes critiques

Disposer de solutions de secours et d'un plan de contingence robuste pour éviter toute interruption des opérations.

Formation continue des équipes

Assurer une montée en compétence permanente des opérateurs pour renforcer la vigilance et l'efficacité des processus.

Préparation aux audits et conformité réglementaire

L'Annexe 1 des BPF impose des contrôles stricts et des audits rigoureux pour garantir la **conformité des processus de production**.

Documentation exhaustive et centralisée

Assurer la traçabilité complète des données avec des systèmes numériques intégrés.

Validation et qualification des équipements

Mettre en place des protocoles de qualification rigoureux (QI/QO/QP) pour garantir la conformité des installations.

Contrôle de l'environnement

Vérification régulière des zones à atmosphère contrôlée et application de mesures correctives en cas d'écarts.

Simulations et audits internes

Réaliser des audits blancs et des tests de robustesse pour identifier les points d'amélioration avant l'inspection officielle.

132 Jours

Par an sont consacrés à la préparation des audits.²

4

Les solutions bioMérieux : **Une approche complète**

Surveillance environnementale : Gamme 3P®

La Gamme 3P® (Performances Pharmaceutiques Prouvées) de bioMérieux offre des solutions performantes et innovantes pour la surveillance environnementale. Ces réactifs et équipements permettent une détection rapide et fiable des contaminants, facilitant ainsi la prise de décision en temps réel. Ils répondent aux exigences les plus strictes en matière de conformité réglementaire et de gestion des risques microbiologiques. Avec les 3P® SMART PLATES, chaque prélèvement devient traçable et sécurisé. 3P® CONNECT digitalise vos données, centralise tout le suivi environnemental et le reporting, tandis que 3P® ENTERPRISE automatise incubation et la lecture.

Identification microbienne : VITEK® MS PRIME (Technologie MALDI TOF)

bioMérieux propose des solutions d'identification microbienne de haute précision, garantissant une identification rapide et fiable des micro-organismes jusqu'à l'espèce, en conformité avec les exigences de l'Annexe 1. Ces technologies permettent aux laboratoires de répondre efficacement aux réglementations tout en optimisant les investigations en cas de non conformité.

Détection des endotoxines : Gamme ENDONEXT™

La détection des endotoxines doit répondre à des enjeux qualitatifs grâce à une standardisation et la fiabilité des performances. La gamme ENDONEXT™ de bioMérieux fournit une solution complète d'équipements et de réactifs flexible rapide et précise tout en garantissant l'intégrité des données et différentes options d'automatisation engageant l'utilisateur dans une démarche éco-reponsable.

Services d'accompagnement :

bioMérieux accompagne ses clients à chaque étape, depuis l'installation jusqu'à l'implémentation en routine, en incluant un support complet pour la validation de la méthode et sa maintenance. Cet accompagnement personnalisé permet une intégration fluide des nouvelles technologies tout en garantissant une conformité stricte aux normes en vigueur et une mise en routine rapide des solutions.

Des enjeux communs et une direction commune

Pour les industriels pharmaceutiques, et les acteurs du diagnostic comme bioMérieux, la sécurité du patient, est au cœur de leur engagement. En tant que leader mondial du diagnostic in vitro, bioMérieux place la qualité, la transparence et la responsabilité au centre de toutes ses activités, guidée par sa raison d'être depuis 1963: améliorer la santé publique dans le monde.

Même de faibles écarts dans les processus de production ou les tests produits peuvent compromettre la sécurité des patients, et fragiliser la confiance du public dans l'ensemble du secteur de la santé. C'est pourquoi bioMérieux garantit un écosystème de solutions conformes aux plus hauts standards de qualité, permettant aux professionnels de santé et aux industriels de prendre des décisions éclairées en toute conformité.



Vers une Collaboration Pérenne : Votre Partenaire de Confiance

Un accompagnement sur-mesure à chaque étape

bioMérieux s'engage aux côtés des industriels pharmaceutiques stériles en leur proposant **une approche globale et adaptée à leurs défis spécifiques** :

Déploiement de solutions personnalisées : Etude de faisabilité permettant de valider la pertinence de la solution ainsi que son déploiement.

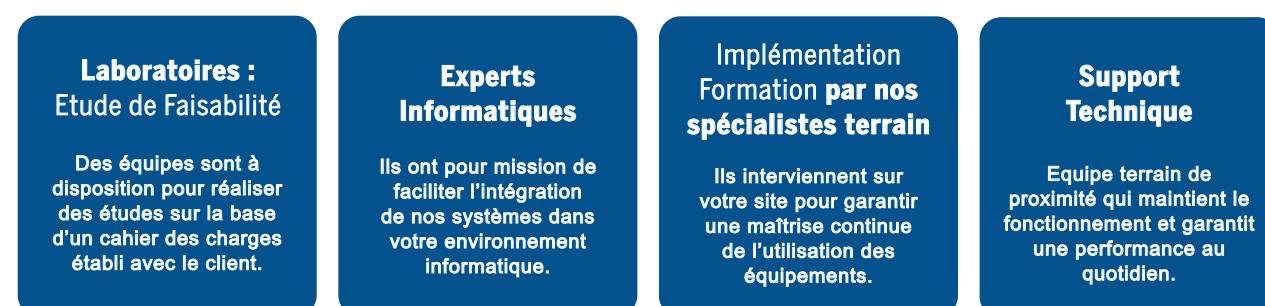
Support scientifique et réglementaire : Assistance lors de la mise en routine pour les premières analyses et l'exploitation optimale des premiers résultats.

Optimisation des process et formation des équipes : Mise en place de sessions de formation pour assurer une prise en main optimale des technologies et méthodes utilisées et de formation régulièrement pour maintenir les compétences des équipes.

Validation et Qualification : Support documentaire et prestation d'exécution à toutes les étapes de la qualification des équipements.

Ressources et expertise locale pour un soutien continu

Grâce à un **réseau mondial d'experts et une présence locale forte**, bioMérieux garantit un accompagnement de proximité avec nos :



Votre Partenaire de Confiance : **Focus Etude de Faisabilité**

Pourquoi réaliser cette étape ensemble ?

Réaliser une étude de faisabilité est probablement l'étape la plus importante lorsqu'il s'agit de changer votre méthode d'analyse. Elle permet d'économiser du temps, des ressources et de l'énergie en confirmant rapidement la compatibilité de votre produit et de votre méthode.

Prouver la compatibilité nécessite des ressources et de l'expertise, c'est pourquoi bioMérieux vous accompagne dans la réalisation d'études de faisabilité personnalisées, pour :

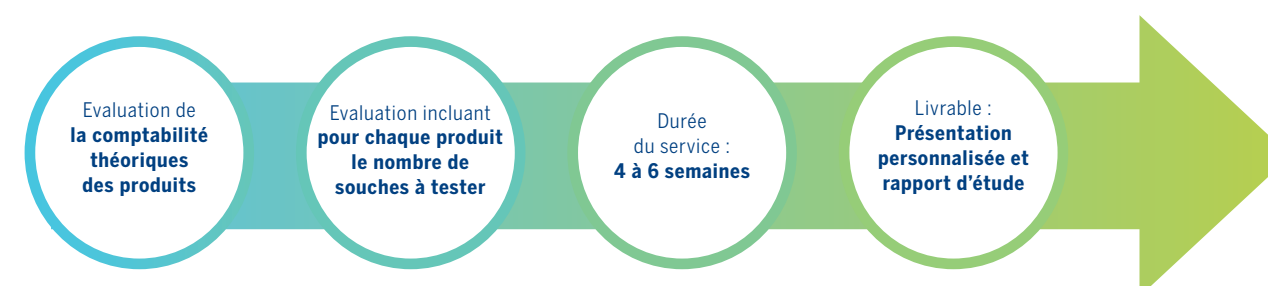
- Vous donner les moyens de **justifier votre investissement**
- Être **serein dans l'implémentation** d'une nouvelle solution
- Vous laisser le temps de vous **recentrer sur vos priorités**

Ces études expérimentales sont réalisées dans notre laboratoire d'application à partir de vos échantillons et de votre ou vos souches microbiennes.

En fonction de l'ampleur de votre projet, nous réunirons une équipe de scientifiques expérimentés disposant de l'expertise adéquate (par exemple, la faisabilité d'une mono-température pour les échantillons de contrôle de l'environnement, expertise en matière de détection des mycoplasmes, détection des endotoxines, tests de stérilité, etc.)

Nous pouvons également proposer des études à la demande pour tous vos besoins ou exigences spécifiques. Nos experts peuvent concevoir, réaliser et vous fournir toute la documentation nécessaire pour garantir votre tranquillité d'esprit.

Comment ça marche ?





Votre Partenaire de Confiance : Focus Validation des performances

L'importance de valider les nouvelles méthodes automatisées de contrôle environnemental

L'un des enjeux majeurs liés à l'adoption de solutions automatisées est de garantir qu'elles offrent des résultats fiables, reproductibles et comparables à ceux obtenus via les méthodes traditionnelles.

Il est donc essentiel de valider la performance analytique de ces systèmes à l'aide d'une méthodologie robuste, afin de démontrer leur équivalence technique avec les approches conventionnelles.

Chez bioMérieux, nous accompagnons nos clients dans cette étape clé, afin d'assurer que chaque solution automatisée s'intègre dans une démarche conforme aux exigences réglementaires, tout en renforçant la maîtrise du risque microbiologique.

La 3P® STATION : Incubation et lecture automatisée

La 3P® STATION est un incubateur/lecteur automatisé faisant partie intégrante de la gamme 3P® conçu pour incuber les boîtes de 90 mm et les boîtes COUNT-TACT®. Contrairement aux méthodes traditionnelles d'inspection visuelle des boîtes, la 3P® STATION automatise le processus et fournit des données quantitatives en temps réel sur la présence de colonies microbiologiques tout en alertant dès que les seuils sont dépassés afin de gagner en réactivité.



La 3P® STATION a été validée selon une approche automatisée conforme aux référentiels pharmacopées (automated compendial approach). **Trois attributs de performance** ont été évalués afin de démontrer son équivalence avec la méthode traditionnelle :

- **Exactitude**
- **Limite de détection**
- **Spécificité**

Dans le cadre **des tests de validation**, **86 souches microbiennes couramment retrouvées en environnement pharmaceutique (en inoculation simple ou plurimicrobienne)**, ont été utilisées afin d'assurer une représentation fidèle des échantillons de contrôle environnemental (EM).

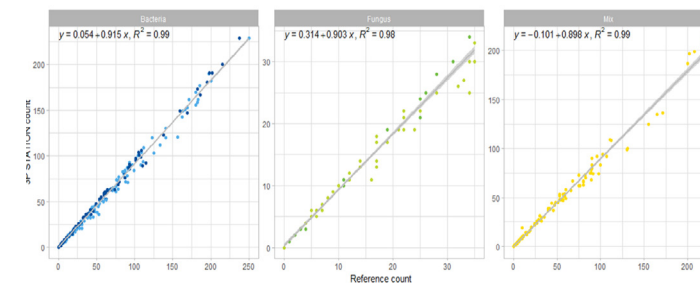
Des critères d'acceptation stricts ont été définis pour démontrer l'équivalence de performance avec la méthode traditionnelle de lecture manuelle en fin d'incubation¹. Les résultats ont confirmé que la 3P® STATION offre une performance de comptage équivalente, avec les éléments suivants : ^{4 5}

• **Exactitude** : la courbe de régression de la 3P® STATION comparée au comptage de référence est conforme aux critères d'acceptation pour les bactéries et les mélanges, ainsi que pour les moisissures pures.

• **Limite de détection** : le taux de faux négatifs au niveau des boîtes est de 0 %, et celui au niveau des colonies est statistiquement équivalent à celui obtenu par un opérateur.

• **Spécificité** : le taux de faux positifs au niveau des boîtes est de 0,68 %, et le taux de récupération est supérieur à 90 % pour l'ensemble des 86 souches testées.

Performance attribute	Metric	Target	Test details
Accuracy	Regression line r^2	> 0.95	Absolute comparison
	Regression line slope	[0.9 ; 1.1]	Absolute comparison
	Regression line bias	[-1 ; 1]	Absolute comparison
	Mean Percent Recovery	[80% - 110%]	Absolute comparison
Limit of detection	False Negative Rate at colony level	Equivalent to traditional method	Z-test at 95% Confidence Level
	False Negative Rate at plate level	0	Absolute comparison
Specificity	Percent Recovery per strains	> 90%	Absolute comparison
	False Positive Rate at plate level	Upper bound of CI < 10%	95% confidence interval



Performance	Material & Method	Metric	Target	Test details
Accuracy vs. reference count	Mono strains: Escherichia coli Corynebacterium jeikeium Klebsiella pneumoniae Pseudomonas aeruginosa Staphylococcus aureus Aspergillus brasiliensis Candida albicans Penicillium chrysogenum	Linear regression	Coefficient of determination (R^2)	> 0.95
			Intercept estimate (y)	[-1.0 ; 1.0]
			Slope estimate (x)	[0.9 ; 1.1]
		Recovery rate		[80% - 110%]
Limit of detection vs. traditional method	Mixture Strains: A. brasiliensis + S. aureus C. albicans + P. aeruginosa	Recovery rate		
Specificity vs. reference count	Incubation level: 90 min [0.5, 10, 20, 50, 100, 200] CFU CT [0.5, 10, 20, 50, 70, 100] CFU	Positive plates with less than 10 CFU and merged colonies	False negative rate at colony level	Equivalent to traditional method
			False negative rate at plate level	0%
	86 strains 66 bacteria, 12 molds and 8 yeast	300 negative plates	Recovery rate per strains	> 90%
			False positive rate at plate level	Upper bound of CI 95% < 10%

De plus, afin de démontrer l'équivalence de la variabilité globale, une étude de robustesse a été menée sur 36 configurations différentes. Les essais ont été réalisés avec plusieurs équipements, opérateurs et lots de boîtes, à des jours distincts⁴.

Les résultats n'ont montré aucun impact significatif de l'équipement sur la variabilité et aucune différence notable entre la variance de la 3P® STATION et celle de la méthode traditionnelle^{4 5}.

Cette validation primaire de la 3P® STATION est un élément clé pour garantir aux utilisateurs une confiance totale dans la précision et la reproductibilité des résultats, facilitant ainsi son implémentation, sa validation et la prise de décision en routine.

X

Y

Z

Stage One Traditional Counting

After incubation, each plate is independently counted by several operators, following the traditional counting method. Operators are not influenced by the data of the 3P® STATION and each records their count on independent sheets.

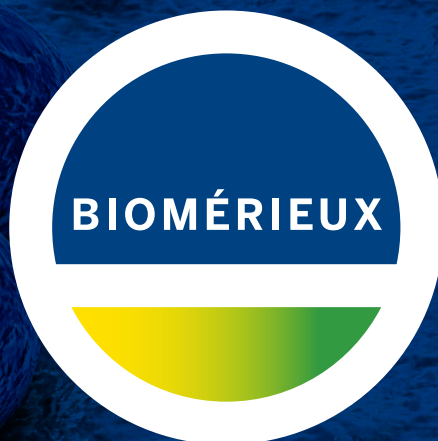
Y

2 colonies

Artefact

Stage Two Establishment of the reference count

Each same plate is then analyzed a second time using time-lapse video on the 3P® STATION interface. Operators can directly mark colonies present on the final image of the plate, giving as a result, a corrected count or "reference traditional count". This value represents an "individual-free" result.



Retrouvez tous notre écosystème de solutions et de services :
www.biomerieux.com

Sources :

¹ Operations can launch the next blockbuster in pharma; <https://www.pharmtech.com/view/there-such-thing-best-class-lab-benchmarking-qc-operations>

² bioMérieux Internal analysis based on market survey (n=40 customers; 66% traditional pharma products, 17% Cell & Gene therapy, 17% Bio products)

³ bioMérieux analysis from survey and interviews conducted with 55 QC & QA manager

⁴ Challenges and solution for performance validation of EM automation. Ballac L, et al. Poster presented at 2023 ISCT Annual Meeting, Paris. Available at: <https://www.biomerieux.com/content/dam/biomerieux-com/03-our-offer/pharma-resources/posters/Poster%20CHALLENGES%20AND%20SOLUTION%20FOR%20PERFORMANCE%20VALIDATION%20OF%20EM%20AUTOMATION%20-%20ISCT%202023.pdf>. Last accessed September 2024.

⁵ Challenges and solution for performance validation of EM automation. Ballac L. Presentation at 11th PharmaLab Congress, Düsseldorf.