Université de POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

ANNEE 2023/2024

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
(arrêté du 8 avril 2013)

présentée et soutenue publiquement
le 19 janvier 2024 à POITIERS
par Madame COMBEAUD Camille

Implantation d'une unité de production de biomédicaments à dessein commercial pour une entreprise sous-traitante pharmaceutique : enjeux, réglementation et structuration

Composition du jury :

Président : Monsieur le Professeur **OLIVIER Jean-Christophe**,
Professeur des universités en pharmacie galénique, biopharmacie et pharmacie industrielle – référent relations internationales à l'Université de Poitiers

Membres : Monsieur **BRILLAULT Julien**, *Maître de Conférences pharmacocinétique, biopharmacie à l'Université de Poitiers*
Madame **BENJELLOUN ZAHAR Mina**, *Docteur en Pharmacie, Responsable Assurance Qualité, Unité de Thérapie Cellulaire et Génique (UTCG) de Nantes*
Madame **BALI Naoual**, *Manager du service support de production, MERCK biodevelopment à Martillac*

Directeur de thèse : Madame **PAGE Guylène**, *Professeur des universités biologie cellulaire, Applications biothérapeutiques*

Université de POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

ANNEE 2023/2024

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
(arrêté du 8 avril 2013)

présentée et soutenue publiquement
le 19 janvier 2024 à POITIERS
par Madame COMBEAUD Camille

Implantation d'une unité de production de biomédicaments à dessein commercial pour une entreprise sous-traitante pharmaceutique : enjeux, réglementation et structuration

Composition du jury :

Président : Monsieur le Professeur **OLIVIER Jean-Christophe**,
Professeur des universités en pharmacie galénique, biopharmacie et pharmacie industrielle – référent relations internationales à l'Université de Poitiers

Membres : Monsieur **BRILLAULT Julien**, *Maître de Conférences pharmacocinétique, biopharmacie à l'Université de Poitiers*
Madame **BENJELLOUN ZAHAR Mina**, *Docteur en Pharmacie, Responsable Assurance Qualité, Unité de Thérapie Cellulaire et Génique (UTCG) de Nantes*
Madame **BALI Naoual**, *Manager du service support de production, MERCK biodevelopment à Martillac*

Directeur de thèse : Madame **PAGE Guylène**, *Professeur des universités biologie cellulaire, Applications biothérapeutiques*

UNIVERSITE DE POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

LISTE DES ENSEIGNANTS

Année universitaire 2023 – 2024

SECTION MEDECINE

Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

- ALBOUY Marion, santé publique – **Référente égalité-diversité**
- BINET Aurélien, chirurgie infantile
- BOISSON Matthieu, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- BOULETI Claire, cardiologie
- BOURMEYSTER Nicolas, biochimie et biologie moléculaire
- BRIDOUX Frank, néphrologie
- BURUCOA Christophe, bactériologie-virologie
- CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
- CHRISTIAENS Luc, cardiologie
- CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- COUDROY Rémi, médecine intensive-réanimation – **Assesseur 2nd cycle**
- DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- DONATINI Gianluca, chirurgie viscérale et digestive
- DROUOT Xavier, physiologie – **Assesseur recherche**
- DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie – **Assesseur 2nd cycle, stages hospitaliers**
- FAURE Jean-Pierre, anatomie
- FRASCA Denis, anesthésiologie-réanimation
- FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
- GARCIA Rodrigue, cardiologie
- GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
- GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
- GOMBERT Jean-Marc, immunologie
- GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
- GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
- HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
- ISAMBERT Nicolas, cancérologie
- JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
- JABER Mohamed, cytologie et histologie
- JAYLE Christophe, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- KARAYAN-TAPON Lucie, cancérologie
- KEMOUN Gilles, médecine physique et de réadaptation *(en disponibilité)*
- LECLERE Franck, chirurgie plastique, reconstructrice
- LELEU Xavier, hématologie
- LEVEQUE Nicolas, bactériologie-virologie – **Assesseur 1er cycle**
- LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
- MACCHI Laurent, hématologie
- MCHEIK Jiad, chirurgie infantile
- MEURICE Jean-Claude, pneumologie
- MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
- MIMOZ Olivier, médecine d'urgence
- NASR Nathalie, neurologie
- NEAU Jean-Philippe, neurologie – **Assesseur pédagogique médecine**
- ORIOT Denis, pédiatrie
- PACCALIN Marc, gériatrie – **Doyen, Directeur de la section médecine**
- PELLERIN Luc, biologie cellulaire
- PERAULT-POCHAT Marie-Christine, pharmacologie clinique
- PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire – **Assesseur L.AS et 1er cycle**
- PERRAUD CATEAU Estelle, parasitologie et mycologie
- PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
- PUYADE Mathieu, médecine interne
- RAMMAERT-PALTRIE Blandine, maladies infectieuses
- RICHER Jean-Pierre, anatomie
- RIGOARD Philippe, neurochirurgie
- ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
- ROBLOT Pascal, médecine interne
- SAULNIER Pierre-Jean, thérapeutique
- SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
- SILVAIN Christine, gastro- entérologie, hépatologie – **Assesseur 3e cycle**
- TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
- THIERRY Antoine, néphrologie – **Assesseur 1e cycle**
- THILLE Arnaud, médecine intensive-réanimation
- TOUGERON David, gastro-entérologie
- WAGER Michel, neurochirurgie
- XAVIER Jean, pédopsychiatrie

Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers

- ALLAIN Géraldine, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire *(en mission 1 an à/c 01/11/2022)*
- BEN-BRIK Eric, médecine du travail **(en détachement)**
- BILAN Frédéric, génétique
- BRUNET Kévin, parasitologie et mycologie
- CAYSSIALS Emilie, hématologie
- CREMNITER Julie, bactériologie-virologie
- DIAZ Véronique, physiologie – **Référente relations internationales**
- EGLOFF Matthieu, histologie, embryologie et cytogénétique
- EVRARD Camille, cancérologie
- GACHON Bertrand, gynécologie-obstétrique *(en dispo 2 ans à/c du 31/07/2022)*
- GARCIA Magali, bactériologie-virologie *(absente jusqu'au 29/12/2023)*
- GUENEZAN Jérémy, médecine d'urgence
- HARIKA-GERMANEAU Ghina, psychiatrie d'adultes
- JAVAUGUE Vincent, néphrologie
- JUTANT Etienne-Marie, pneumologie
- KERFORNE Thomas, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire *(en mission 1 an à/c 01/11/2022)*
- LAFAY-CHEBASSIER Claire, pharmacologie clinique
- LIUU Evelyne, gériatrie
- MARTIN Mickaël, médecine interne – **Assesseur 2nd cycle**
- MASSON REGNAULT Marie, dermato-vénéréologie
- PALAZZO Paola, neurologie (*en dispo 5 ans à/c du 01/07/2020)*
- PICHON Maxime, bactériologie-virologie
- PIZZOFERRATO Anne-Cécile, gynécologie-obstétrique
- RANDRIAN Violaine, gastro-entérologie, hépatologie
- SAPANET Michel, médecine légale

Bât. D1 - 6 rue de la Milétrie – TSA 51115 - 86073 POITIERS CEDEX 9 - France
☎05.49.45.43.43 - 🖷 05.49.45.43.05

- THUILLIER Raphaël, biochimie et biologie moléculaire
- VALLEE Maxime, urologie

Maître de Conférences des universités de médecine générale

- MIGNOT Stéphanie

Professeur associé des universités des disciplines médicales

- FRAT Jean-Pierre, médecine intensive-réanimation

Professeur associé des universités des disciplines odontologiques

- FLORENTIN Franck, réhabilitation orale

Professeurs associés de médecine générale

- ARCHAMBAULT Pierrick
- AUDIER Pascal
- BIRAULT François
- BRABANT Yann
- FRECHE Bernard

Maîtres de Conférences associés de médecine générale

- AUDIER Régis
- BONNET Christophe
- DU BREUILLAC Jean
- FORGEOT Raphaèle
- JEDAT Vincent

Professeurs émérites

- BINDER Philippe, médecine générale (08/2028)
- DEBIAIS Françoise, rhumatologie (08/2028)
- GIL Roger, neurologie (08/2026)
- GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion (08/2023) – renouvellement 3 ans demandé – en cours
- INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale (08/2025)
- LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire (08/2028)
- MARECHAUD Richard, médecine interne (24/11/2023**)**
- RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire (08/2024)
- ROBERT René, médecine intensive-réanimation (30/11/2024)
- SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (08/2026)

Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires

- AGIUS Gérard, bactériologie-virologie
- ALCALAY Michel, rhumatologie
- ALLAL Joseph, thérapeutique (ex-émérite)
- ARIES Jacques, anesthésiologie-réanimation
- BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
- BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
- BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex-émérite)
- BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
- BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)
- BEGON François, biophysique, médecine nucléaire
- BOINOTCatherine, hématologie – transfusion
- BONTOUX Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
- BURIN Pierre, histologie
- CARRETIER Michel, chirurgie viscérale et digestive (ex-émérite)
- CASTEL Olivier, bactériologie-virologie ; hygiène
- CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
- CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
- CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
- DABAN Alain, cancérologie radiothérapie (ex-émérite)
- DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
- DEBAENE Bertrand, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
- DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
- DORE Bertrand, urologie (ex-émérite)
- EUGENE Michel, physiologie (ex-émérite)
- FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie-virologie (ex-émérite)
- FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex-émérite)
- GILBERT-DUSSARDIER Brigitte, génétique
- GOMES DA CUNHA José, médecine générale (ex-émérite)
- GRIGNON Bernadette, bactériologie
- GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
- GUILLET Gérard, dermatologie
- HERPIN Daniel, cardiologie (ex-émérite)
- JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
- KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
- KITZIS Alain, biologie cellulaire (ex-émérite)
- KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
- KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie viscérale et digestive
- LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
- LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
- LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
- LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques
- MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
- MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (ex-émérite)
- MARILLAUD Albert, physiologie
- MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire (ex-émérite)
- MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (ex-émérite)
- MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
- MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
- PAQUEREAU Joël, physiologie
- POINTREAU Philippe, biochimie
- POURRAT Olivier, médecine interne (ex-émérite)
- REISS Daniel, biochimie
- RIDEAU Yves, anatomie
- RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
- SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
- TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
- TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
- TOUCHARD Guy, néphrologie (ex-émérite)
- TOURANI Jean-Marc, cancérologie
- VANDERMARCQ Guy, radiologie et imagerie médicale

SECTION PHARMACIE

Professeurs des universités-praticiens hospitaliers

- DUPUIS Antoine, pharmacie clinique – **Assesseur pédagogique pharmacie**
- FOUCHER Yohann, biostatistiques
- GREGOIRE Nicolas, pharmacologie et pharmacométrie
- MARCHAND Sandrine, pharmacologie, pharmacocinétique
- RAGOT Stéphanie, santé publique

Professeurs des universités

- BODET Charles, microbiologie
- CARATO Pascal, chimie thérapeutique
- FAUCONNEAU Bernard, toxicologie
- FAVOT-LAFORGE Laure, biologie cellulaire et moléculaire
- GUILLARD Jérôme, pharmacochimie
- IMBERT Christine, parasitologie et mycologie médicale
- OLIVIER Jean-Christophe, pharmacie galénique, biopharmacie et pharmacie industrielle – **référent relations internationales**
- PAGE Guylène, biologie cellulaire, biothérapeutiques
- RABOUAN Sylvie, chimie physique, chimie analytique (**retraite au 01/12/2023**)
- SARROUILHE Denis, physiologie humaine – **Directeur de la section pharmacie**

Maîtres de conférences des universités-praticiens hospitaliers

- BARRA Anne, immuno-hématologie
- BINSON Guillaume, pharmacie clinique
- THEVENOT Sarah, hygiène, hydrologie et environnement

Maîtres de conférences

- BARRIER Laurence, biochimie générale et clinique
- BON Delphine, biophysique
- BRILLAULT Julien, pharmacocinétique, biopharmacie
- BUYCK Julien, microbiologie (HDR)
- CHAUZY Alexia, pharmacologie fondamentale et thérapeutique
- DEBORDE-DELAGE Marie, chimie analytique
- DELAGE jacques, biomathématiques, biophysique
- GIRARDOT Marion, biologie végétale et pharmacognosie
- INGRAND Sabrina, toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile, pharmacochimie (HDR)
- PAIN Stéphanie, toxicologie (HDR)
- PINET Caroline, physiologie, anatomie humaine
- RIOUX-BILAN Agnès, biochimie **– Référente CNAES – Responsable du dispositif COME'in – référente égalité-diversité**
- TEWES Frédéric, chimie et pharmacotechnie (HDR)
- THOREAU Vincent, biologie cellulaire et moléculaire
- WAHL Anne, phytothérapie, herborisation, aromathérapie

Maîtres de conférences associés - officine

- DELOFFRE Clément, pharmacien
- ELIOT Guillaume, pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwin, pharmacien

A.T.E.R. (attaché temporaire d'enseignement et de recherche)

- ARANZANA-CLIMENT Vincent, pharmacologie
- KAOUAH Zahyra, bactériologie
- MOLINA PENA Rodolfo, pharmacie galénique

Professeur émérite

- COUET William, pharmacie clinique (08/2028)

CENTRE DE FORMATION UNIVERSITAIRE EN ORTHOPHONIE (C.F.U.O.)

- GICQUEL Ludovic, PU-PH, **directeur du C.F.U.O.**
- VERON-DELOR Lauriane, maître de conférences en psychologie

ENSEIGNEMENT DE L'ANGLAIS

- DEBAIL Didier, professeur certifié

CORRESPONDANTS HANDICAP

- Pr PERDRISOT Rémy, section médecine
- Dr RIOUX-BILAN Agnès, section pharmacie

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier tout particulièrement, Madame Guylène PAGE, directrice de thèse, pour m'avoir fait découvrir le domaine des biotechnologies, ainsi que son soutien et ses précieux conseils lors de la réalisation de cette thèse.

Je remercie Monsieur Jean-Christophe OLIVIER pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence du jury.

Je tiens également à remercier, Monsieur Julien BRILLAULT, Madame Mina BENJELLOUN ZAHAR, et Madame Naoual BALI d'avoir accepté d'être membre de mon jury.

Je tiens à remercier l'entreprise MERCK biodevelopment et ainsi que tous les collaborateurs de l'entreprise qui m'ont aidée pour la réalisation de ce projet.

Je tiens à dédier une pensée à Jean COLOMBEAU, Pharmacien d'officine à Adriers toute sa vie. Il m'a transmis, lors de chacun de nos échanges, par sa pratique du métier de pharmacien tournée vers le soin aux autres et son enthousiasme sur les nouvelles technologies, sa passion pour la pharmacie.

Je remercie sincèrement ma famille pour leur soutien et leur patience tout au long de ces études prenantes. Maman et Thierry, pour m'avoir toujours soutenue et poussée à donner le meilleur de moi-même depuis le début. Papa et Emmanuelle de m'avoir suivie toutes ces années. Merci de m'avoir permis de faire ces études.
J'ai aussi une pensée pour mes grands-parents, Monique et René, Simone et Maurice, mais aussi particulièrement Mamie Claudine qui ont tous toujours cru en ma réussite et encouragé dans la réalisation de mes études.
Je remercie aussi ma grande sœur, Mylène, et mon grand frère, Valentin, sans qui je ne serai pas celle que je suis, d'avoir toujours cru en moi.

Je remercie particulièrement mes amis, Lucie, Karell, Marion, et Alexy depuis le lycée et jusqu'à aujourd'hui qui ont toujours été présents.
Isabel, de notre binôme de TP en PH2, les révisions et rattrapages compliqués, et à nos vacances ensemble aujourd'hui, merci d'avoir été un vrai pilier pendant toutes ces années.
Merci à Pauline T, Pauline M, Lucile, Océane, Elisa, Hugues, Vincent, Clémence et Alexandre, pour cette dernière année, BMTI, d'exception à vos côtés.

Cette thèse clôt mon cursus universitaire mais marque aussi le début de mon parcours professionnel. Je remercie aussi mes collègues et amis Jordan, Cannelle, Aurore, Eric de m'avoir supportée et soutenue ces derniers mois dans la réalisation de cette thèse.

À vous tous, merci.

PLAN

LISTE DES ABRÉVIATIONS 8

LISTE DES FIGURES 9

LISTE DES TABLEAUX 9

INTRODUCTION 10

I- ÉTAT DES LIEUX ET ENJEUX INDUSTRIELS 11

I-1 L'INDUSTRIE DE SOUS-TRAITANCE PHARMACEUTIQUE DE MEDICAMENT 12
I-2 L'INDUSTRIE DE PRODUCTION DE BIOMEDICAMENTS 14
I-2.1 Le domaine des biotechnologies 14
I-2.2 Les biosimilaires 15
I-2.3 Le marché du biomédicament en France 16
I.2.3.1 Le marché du biomédicament 16
I.2.3.2 La bioproduction en France 19
I-2.4 Les anticorps monoclonaux 23
I.2.4.1 Définition 23
I.2.4.2 Mécanismes d'action 24
I.2.4.3 Pathologies ciblées par anticorps thérapeutiques 24
I-3 LES ENJEUX POUR UNE ENTREPRISE SOUS-TRAITANTE PHARMACEUTIQUE D'ACCROITRE SON ACTIVITE POUR LA PRODUCTION DE BIOMEDICAMENTS A VISEE COMMERCIALE 25
I-3.1 France 2030 25
I.3.1.1 Grand défi biomédicaments (11/2019) 26
I.3.1.2 Stratégie d'accélération « Biothérapies et bioproduction de thérapies innovantes » (02/2021) 26
I.3.1.3 France BioLead (12/2022) 26
I.3.1.4 Points forts de CDMO 27

II- STRUCTURATION D'UNE LIGNE DE PRODUCTION DEDIEE A LA PRODUCTION D'UN ANTICORPS MONOCLONAL 28

II-1 CONTEXTE REGLEMENTAIRE LIE A LA PRODUCTION DE BIOMEDICAMENTS 28
II-1.1 Partie II des BPF 29
II-1.2 L'annexe 2 des BPF 29
II-2 LA PRODUCTION D'UN ANTICORPS MONOCLONAL 32
II-2.1 Développement d'une lignée cellulaire 33
II.2.1.1 La création d'une lignée cellulaire 34
II-2.2 Culture cellullaire ou Upstream process : expansion cellulaire et production en bioréacteur 37
II-2.3 Purification ou Downstream process 38
II-2.4 Mise en forme pharmaceutique 39
II-3 MILIEUX 41
II-3.1 Locaux 41
II.3.1.1 Conception et construction des locaux 41
II-3.2 Environnement 43
II.3.2.1 Utilités 43
II-4 METHODE 46
II-4.1 Management de la qualité 46
II.4.1.1 Système du management de la qualité 46
II.4.1.2 Gestion du risque qualité : ICHQ9 47
II.4.1.3 Responsabilités de la qualité / production 47
II.4.1.4 Autres missions liées au management de la qualité 49
II-4.2 Système documentaire 49
II.4.2.1 Archivage 50
II.4.2.2 Bonnes pratiques de documentation 50
II.4.2.3 Le dossier maître de production 51
II.4.2.4 Le dossier de production de lot (Batch Record) 51
II.4.2.5 Revue des dossiers de production de lot 51
II-4.3 Amélioration continue 52
II.4.3.1 Les outils d'amélioration continue 52
II-5 MATERIEL 54
II-5.1 Les équipements de fabrication 54
II.5.1.1 Conception et construction 54
II.5.1.2 Maintenance et entretien des équipements 54
II-5.2 Qualification des équipements 55

II-6 MATIERES 57
II-6.1 Matières premières 57
II.6.1.1 Réception et quarantaine 57
II.6.1.2 Stockage 57
II.6.1.3 La documentation liée aux matières 57
II-6.2 Particularité des substances actives fabriquées par culture cellulaire/fermentation 58
II-6.3 Clone de production 58
II-6.4 Le single use 59
II-7 MAIN D'ŒUVRE 61
II-7.1 Gestion du personnel 61
II.7.1.1 L'hygiène du personnel 61
II.7.1.2 Le personnel interne et externe 61
II-7.2 Formation 62
II-8 BILAN DE LA PARTIE II 63

III- EXEMPLE DE LA SOCIETE MERCK BIODEVELOPMENT 64

III-1 CONTEXTE 64
III-1.1 L'entreprise 64
III-2 EXPANSION : DEMANDE DE COMMERCIALISATION 66
III-3 AMELIORATION VERS UNE PRATIQUE DURABLE 66
III-3.1 La durabilité à travers le nouveau bâtiment 66
III-3.2 La durabilité à travers le procédé de production 67
III-3.3 La durabilité à travers le personnel 67
III-4 MILIEU 68
III-4.1 Locaux 68
III.4.1.1 Conception et conception des locaux 68
III-4.2 Environnement 69
III.4.2.1 Gestion de l'air distribuée 69
III.4.2.2 La boucle d'eau pour production 70
III.4.2.3 Hygiène et entretien des locaux 71
III-5 METHODE 73
III-5.1 Management de la qualité 73
III-5.2 Système du management de la qualité 73
III-5.3 Système documentaire 74
III-5.4 Amélioration continue 76
III-6 MATERIEL 78
III-6.1 Équipements 78
III-6.2 Qualification 79
III-7 MATIERES 83
III-7.1 Clones de production 83
III.7.1.1 Développement d'un clone de production 83
III.7.1.2 Production du clone de production 83
III-7.2 Matière single use 84
III-8 MAIN D'ŒUVRE 86
III-8.1 Gestion du personnel 86
III.8.1.1 Nouveaux arrivants 86
III-8.2 Formation 87

CONCLUSION/DISCUSSION 89

BIBLIOGRAPHIE/SITOGRAPHIE 90

RÉSUMÉ 93

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AcM : Anti-Corps Monoclonal = mab : Monoclonal AntiBody
ADCC : cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps
ADN : Acide DésoxyriboNucléique
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM : Agence national de Sécurité des Médicaments et des Produits de Santé
API : Active Pharmaceutical Ingredient
ARN : Acide RiboNucléique
BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication = GMP : Good Manufacturing Pratices
BR : Batch Record = Dossier de lot
CAPA : Action Corrective, Action Préventive
CCP : Change Control Process
CCTP : Cahier des Clauses Techniques Particulières
CDMO : Contract Development Manufacturing Organisations
Cellule NK : Cellule Natural Killer
CHO : Lignée cellulaire issue d'ovaire de hamster de chine
CLD : Cell Line Development
CMO : Contract Manufacturing Organisations = Organisations de fabrication sous contrat
CNC : zone Contrôlée Non Classée
COT : Carbone Organique Total
CO_2 : Dioxyde de Carbone
CRO : Contract Research Organisation
CSE : Comité Social Economique
CSF ITS : Comité Stratégique de Filière des Industries et Technologies de Santé
CTA : Centrale de Traitement de l'Air = HVAC = Heating, Ventilation and Air-Conditioning
DS : Drug Substance
DSP : DownStream Process
EHS : Environnement, Hygiène et Sécurité
EPPI : Eau Pour Préparation Injectable
EPU : Eau PUrifiée
Fab : Fragment Antigen Binding
FAT : Factory Acceptance Test
Fc : Frangment Crystallizable
GERS : groupement d'intérêt économique créé par les entreprises de l'Industrie Pharmaceutique
GOI : Gene Of Interet
HAS : Haute Autorité de Santé
HCQ : HealtCare Quality
ICH : International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
IDS : Intermédiaire de Drug Substance
ISO : Organisation Internationale de normalisation
MCB : Master Cell Bank = Banque de cellules mères
MSAT : Manufacturing Science and Technology
MTI : Médicament de Thérapie Innovante
NK : cellules Natural Killer
LB : Logbook
LED : Lampe électroluminescente
LEEM : organisation professionnelle des entreprises du médicament
OGM : Organismes génétiquement modifiés
OLED : Diode électroluminescente organique
OP : Procédures Opérationnelles
PDCA : Plan, Do, Check, Act
PME : Petites et Moyennes Entreprises
PQS : Système Qualité Pharmaceutique
QC : Qualification de Conception
QI : Qualification d'Installation
QO : Qualification Opérationnelle
QP : Qualification de Performance
QRM : outils d'amélioration
QTA : Accords Techniques et Qualité
RE : Record = Enregistrement
RH : Ressources Humaine
SAT : Site Acceptance Test
SP : Procédure Spécifique
SQSEP : Safety, Quality, Service, Efficiency and People
UE : Union Européenne
URS : User Requierement Specification
USP : UpStream Process
VP : Plan de Validation
WCB : Working Cell Bank = Banque de cellules de travail
WI : Work instruction

LISTE DES FIGURES

Figure 1 - Proportion des industries pharmaceutiques en France en 2022, diagramme créé à partir des données du LEEM (5) 12

Figure 2 - 10 familles de produits de biotechnologies (7) 15

Figure 3 – Chiffre d'affaires total des biomédicaments par classe pharmaceutiquepharmacologique des 173 biomédicaments commercialisés en France en 2014 (11) 16

Figure 4 - Répartition des sites de bioproduction en France (2018), (1) 19

Figure 5 - Représentation d'un anticorps monoclonal, (18) 23

Figure 6 - Indications thérapeutiques des anticorps commercialisés en France, en 2016 (18) 24

Figure 7 - Procédé de production d'un anticorps monoclonal (MERCK biodevelopment) 33

Figure 8 - Système de banques cellulaires (25) 35

Figure 9 - Illustration bioréacteur Mobius (Millipore) (28) 38

Figure 10 - Pyramide documentaire, norme ISO 9001 (31) 49

Figure 11 – Schéma bilan de la partie II 63

Figure 12 - Plan de la zone de production du nouveau bâtiment - MERCK Biodevelopment 68

Figure 13 - Photos illustratices d'un transmur fermé (gauche) et ouvert (droite) 69

Figure 14 - Représentation pyramidale du système documentaire - MERCK Biodevelopment .. 74

Figure 15 - Schéma de procédé de qualification d'équipement - MERCK Biodevelopment 80

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1- Les 10 produits les plus vendus dans le monde en 2021, LEEM (1) 17

Tableau 2 - Cartographie des sites de bioproduction par type de substances produites, type d'activités et par taille en nombre d'emploi (2018) (15) 20

Tableau 3 - Evolution des effectifs par familles de métiers entre 2019 et 2020 (LEEM) (1) 21

Tableau 4 - Application de ces bonnes pratiques à la fabrication des substances actives (Partie II - BPF) (4) 30

Tableau 5 - Guide illustratif des activités de fabrication entrant dans le champ d'application de l'annexe 2 (BPF) (4) 31

Tableau 6 - Tableau récapitulatif des responsabilités entre qualité et production, selon les BPF(4) 48

INTRODUCTION

Depuis plusieurs dizaines d'années, la montée en puissance des biotechnologies a permis de développer de nouveaux médicaments dits médicaments biologiques en vue de traiter des pathologies en impasse thérapeutique, ou chronique comme le cancer, ainsi que la sclérose en plaques. Aujourd'hui, les biomédicaments et biosimilaires, parmi ces médicaments biologiques, occupent une part importante du marché global des médicaments. D'autant plus, à la suite de la crise Covid-19, ces médicaments biologiques ont connu une croissance exponentielle obligeant les industriels à répondre aux capacités de production pour s'adapter à la demande.

En France, ce contexte de crise sanitaire a aussi mis en lumière les différents inconvénients liés à la production pharmaceutique de biomédicaments/biosimilaires très peu représentée dans le pays. En conséquence, une des volontés du gouvernement s'oriente alors vers la capacité de produire de manière indépendante sur notre propre territoire et notamment le besoin de développement de production de biomédicaments/biosimilaires en France. Il s'agit d'un axe très intéressant pour les entreprises de sous-traitances pharmaceutiques qui sont en lien direct avec les start-ups ou petites entreprises développant ces médicaments pour une production à plus grande échelle.

C'est dans ce contexte économique et sanitaire que s'intègre l'implantation d'unités de production de biomédicaments à dessein commercial pour une production à grande échelle dans le pays.

Cette thèse aura pour objectif de comprendre la volonté d'une entreprise sous-traitante de médicaments à accroître son activité pour la production commerciale de médicaments d'origine biologique ainsi que la stratégie mise en place pour le développement de cette nouvelle activité.

Dans un premier temps, elle fera l'état des lieux de l'industrie de sous-traitance pharmaceutique en France ainsi que les atouts pour la production de biomédicaments. Ensuite, le marché des biomédicaments sera abordé, en s'intéressant plus particulièrement aux anticorps monoclonaux ainsi que leur fabrication, afin de comprendre les enjeux économiques qui en découlent. Puis, le contexte réglementaire auquel les industriels sont confrontés pour la fabrication de ces biomédicaments sera détaillé. Et enfin, elle présentera la stratégie appliquée par l'entreprise MERCK Biodevelopment dans l'implantation de leur nouvelle unité de production de biomédicaments à dessein commercial sur le site de Martillac.

I- État des lieux et enjeux industriels

L'industrie pharmaceutique est un domaine qui regroupe les activités de recherche, de développement, de fabrication et de commercialisation des médicaments destinés à la médecine humaine ou animale.

En 2021, le marché pharmaceutique mondial représente 1 290 milliards d'euros en chiffres d'affaires, en croissance de plus de 6,8 % par rapport à 2020, dont les États-Unis sont les leaders avec à eux seuls 47,2 % des ventes de médicaments. Le marché européen quant à lui se place au 2ème rang avec 24,5 % de part sur le marché mondial du médicament, en légère évolution comparé à l'année 2019. En ce qui concerne la France, elle est le 5ème acteur du marché mondial du médicament. Cependant, il est a noté qu'elle est confrontée à une décroissance de 2,2 points de part de marché depuis 10 ans due à la compétitivité des autres pays du globe (1).

Le chiffre d'affaires global de l'industrie pharmaceutique en France en 2021 représente 63,1 milliards d'euros dont 49 % est dû à l'exportation. Le secteur du médicament demeure le 4ème plus gros contributeur à la balance commerciale nationale en 2021 et le seul secteur à contribuer positivement à l'évolution des exportations (1).

L'industrie pharmaceutique est un secteur important du point de vue économique, et relation internationale. Cependant, celui-ci reste un secteur très peu exploité sur le territoire français en comparaison avec les autres pays européens.

La crise sanitaire mondiale des 4 dernières années a mis en lumière des points importants à développer par le pays pour satisfaire les besoins en santé sur notre territoire. Les enjeux pour l'industrie en France, aujourd'hui, sont de développer l'industrialisation pour tendre à une autonomie complète dans la fabrication de médicaments et d'investir dans le développement et dans la fabrication des nouveaux médicaments, notamment ceux créés à partir de biotechnologies.

Les entreprises du médicament présentes sur le territoire français sont les acteurs majeurs de cette transition et prennent part en investissant par autofinancement dans de nouveaux projets dans le but d'accroître les capacités de production. De plus, elles bénéficient d'engagements financiers de la part de l'État dans le cadre de l'aide à la relance de l'industrialisation. Le développement de l'industrie de sous-traitance est aussi un atout pour la bioproduction et offre une solution adaptée à la mise sur le marché de ces nouvelles technologies.

Les grands axes d'évolution de l'industrie pharmaceutique aujourd'hui sont, premièrement, dans le cadre de la recherche de découvrir de nouveaux médicaments. Deuxièmement, pour le développement, de trouver la molécule d'intérêt qui obtiendra une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans un contexte réglementaire strict et de plus en plus complexe. Ensuite, pour la fabrication de produire des médicaments à grande échelle, dont les conditions sont en accord avec les bonnes pratiques afin de fournir un médicament de qualité et sûr, au plus grand nombre de patients. Enfin, l'enjeu commun à toutes les activités de l'industrie pharmaceutique est d'être acteur des nouvelles technologies innovantes qui offrent aujourd'hui de nouvelles possibilités de thérapeutiques et feront l'industrie de demain (2).

I-1 L'industrie de sous-traitance pharmaceutique de médicament

L'industrie de sous-traitance, comprenant les CDMO et CMO, est un allié majeur dans le domaine de la production pharmaceutique.

L'acronyme anglais CDMO qui signifie, Contract Development Manufacturing Organisations, ainsi que CMO, Contract Manufacturing Organisations, désignent les entreprises qui réalisent de la sous-traitance. Ces entreprises performent dans la fabrication sous contrat pour une autre entreprise dans le but de leur « fournir des services complets du développement à la fabrication de médicaments » (3). Cela peut aussi être appelé la production pour un tiers.

La pratique de la fabrication sous contrat est réglementée par le guide des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), qui regroupe les grandes directives réglementaires à suivre pour la fabrication de médicaments. Notamment, on retrouve dans ce guide, le chapitre 7 « activités externalisées » extrait de la partie I pour les médicaments à usage humain, le chapitre 16 « fabricant sous contrat (incluant les laboratoires) » pour les substances actives utilisées comme matières premières, dans les médicaments et le chapitre 13 « activités externalisées » pour les médicaments de thérapie innovante.

Les entreprises qui sont employées sous contrats se doivent de respecter les BPF. C'est une pratique très encadrée, qui doit être « définie de manière appropriée, convenue et contrôlée » (4) afin d'assurer la qualité et la sécurité du médicament malgré le fractionnement des étapes de production.

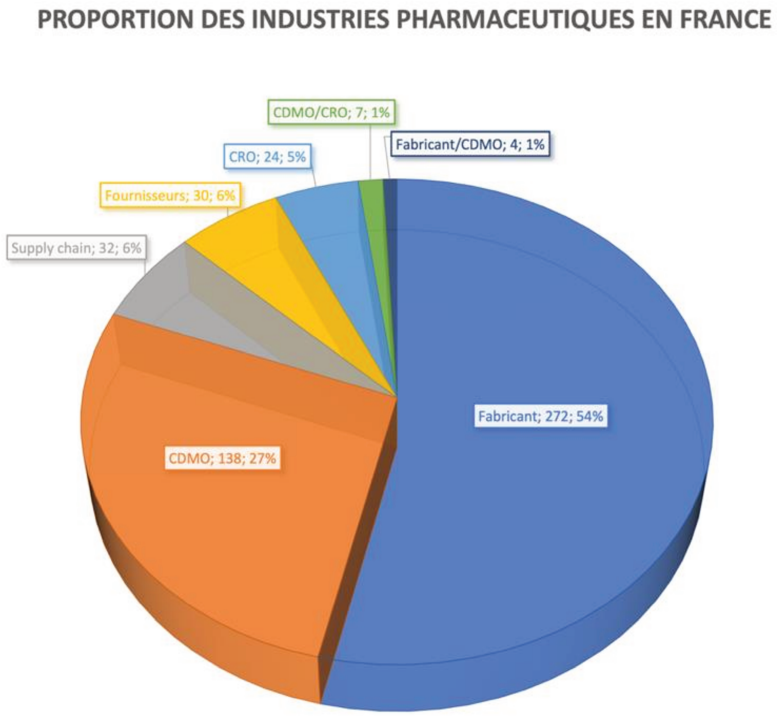

Figure 1 - Proportion des industries pharmaceutiques en France en 2022, diagramme créé à partir des données du LEEM (5)

Légende de la Figure 1 : CDMO : Contract Development Manufacturing Organisation ; CRO : Contract Research Organisation ; Supply chain : Chaine d'approvisionnement

En France en 2022, d'après les données du LEEM, 138 industries réalisent de la sous-traitance, soit 27 % des industries pharmaceutiques présentes sur le territoire. De plus, si on ajoute les sites industriels qui font des activités mixtes, ainsi, le nombre d'entreprises pratiquant des activités de sous-traitance s'élève à 149, soit 29 % des sites producteurs de médicaments (Figure 1)(5).

Lorsqu'on regarde plus en détail, on s'aperçoit que les sites dédiés à la production pour des tiers ou mixtes (production ou tiers) représentent 19 % des emplois de bioproduction en France en 2018.

La production pour des tiers couvre l'ensemble des produits biologiques avec près de la moitié des acteurs qui sont des entreprises de petite taille et sans capacité de produire des lots commerciaux. Cette stratégie permet aux grandes sociétés pharmaceutiques de déléguer la fabrication de leurs médicaments afin de se focaliser sur la découverte et la commercialisation de nouveaux médicaments.

Les entreprises développant des biotechnologies, ainsi que les petites et moyennes entreprises pharmaceutiques externalisent de plus en plus la fabrication auprès de CDMO. Cette pratique leur donne l'accès à des équipements parfois spécialisés pour la fabrication à grande échelle de leurs médicaments et ainsi d'éviter d'investir dans des installations de production onéreuses et complexes (6).

La normalisation du procédé de production d'anticorps monoclonaux par exemple, a facilité la sous-traitance de la fabrication de ces biomédicaments.
Néanmoins, cela oblige les CDMO à être compétitifs et à proposer des services de haute qualité, avec des installations et équipements à la pointe de la technologie, ainsi que l'expertise professionnelle de personnels qualifiés dans le procédé de production des biomédicaments.

Jusqu'à aujourd'hui, la France ne dispose pas de grands acteurs dédiés à la production d'anticorps pour des tiers en capacité d'accompagner la production depuis les phases de développement jusqu'à la commercialisation.
De ce fait, la production de biomédicaments est une activité très attractive pour les CDMO.

C'est dans ce cadre que le site de bioproduction MERCK biodevelopment se trouve. Le site fonctionne sous le régime d'une CDMO en proposant ces services de fabrication pour la production de biomédicaments. En effet, le site performe dans le développement du procédé à l'échelle industrielle ainsi qu'à l'activité de production de biomédicaments à usage clinique. Cependant, leur vision tend à s'élargir avec la mise en place de cette nouvelle unité de production destinée à la fabrication de produits commerciaux. Celle-ci leur permet d'accompagner leurs clients avec des molécules ayant prouvées leur efficacité lors des études cliniques vers une bioproduction commerciale dans le respect des standards internationaux une fois l'AMM centralisée du produit obtenue.

Le potentiel des CDMO et CMO dans la bioproduction fait de ces entreprises des acteurs primaires dans le développement de la production de biomédicaments en France.
L'enjeu de la bioproduction pour les CDMO, aujourd'hui, est d'accompagner leurs clients tout au long du développement des biomédicaments jusqu'à la phase de commercialisation, les acteurs préférant éviter de changer de CDMO et limiter les transferts de technologies (7).

I-2 L'industrie de production de biomédicaments

I-2.1 Le domaine des biotechnologies

Le domaine des biotechnologies est en essor depuis plusieurs dizaines d'années. Les biotechnologies, selon l'Organisation de Coopération et de Développements Économiques, se décrivent par l'ensemble « des applications de la science et la technologie à des organismes vivants, de même qu'à ses composantes, produits et modélisations, pour modifier des matériaux vivants ou non-vivants aux fins de la production de connaissances, de biens et de services. » (7) Il regroupe toutes les technologies qui proviennent d'un organisme vivant. Aujourd'hui, il existe cinq types de biotechnologies qui se distinguent en fonction du secteur dans lequel elles sont applicables (8) :

- **Les biotechnologies vertes** : ce sont les technologies du secteur agricole ou agroalimentaires. Elles utilisent principalement des micro-organismes permettant la production de pains ou de compléments alimentaires. On retrouve aussi des micro-organismes capables de produire des enzymes qui entrent dans certains procédés agroalimentaires. Enfin, certains peuvent servir à la dégradation de certains déchets agricoles ou agroalimentaire.
- **Les biotechnologies blanches** : caractérisées par la microbiologie industrielle, ce sont des organismes vivants utilisés dans l'industrie pour produire notamment des molécules utilisées dans la fabrication de détergents, de fibres textiles, et des polymères utilisés pour le biocarburant.
- **Les biotechnologies jaunes** : ce sont des technologies appliquées pour l'environnement, comme pour le traitement d'effluents ou de déchets.
- **Les biotechnologies bleues** : des technologies issues de la vie marine, qui une fois extrait permettent de concevoir de nouveaux matériaux, ou encore des compléments alimentaires. Plus récemment, une start-up bretonne a extrait l'oxygène des vers marins pour permettre son utilisation en thérapeutique à travers un dispositif médical.
- **Les biotechnologies rouges** : ce sont les biotechnologies qui touchent directement la santé, par leur application dans le milieu médical. On peut retrouver notamment les protéines thérapeutiques ou de diagnostic comme les biomédicaments ou les biosimilaires ainsi que les médicaments de thérapie innovante (MTI).

Le biomédicament, ou autrement dit, le médicament biologique se définit d'après le Code de la Santé Publique, article L5121-1, point 14 comme : « tout médicament dont la substance active est produite à partir d'une source biologique ou en est extraite et dont la caractérisation et la détermination de la qualité nécessitent une combinaison d'essais physiques, chimiques et biologiques ainsi que la connaissance de son procédé de fabrication et de son contrôle. » (9)

On retrouve sous la classification de produits dits de biotechnologies (Figure 2) (7): les vaccins thérapeutiques et prophylactiques, les protéines recombinantes comme les anticorps complexes et les anticorps monoclonaux, l'ingénierie tissulaire, la thérapie cellulaire, la thérapie génique *ex vivo*, la thérapie génique *in vivo*, la thérapie innovante combinée, la thérapie à base d'ARN, les exosomes, les nanothérapies, et la modification thérapeutique du microbiote. La plupart de ces produits sont au stade de la recherche, en phase pré-clinique ou clinique. Cependant, certains comme les anticorps monoclonaux ont des AMM avec la nécessité de produire suivant les réglementations exigées en vigueur.

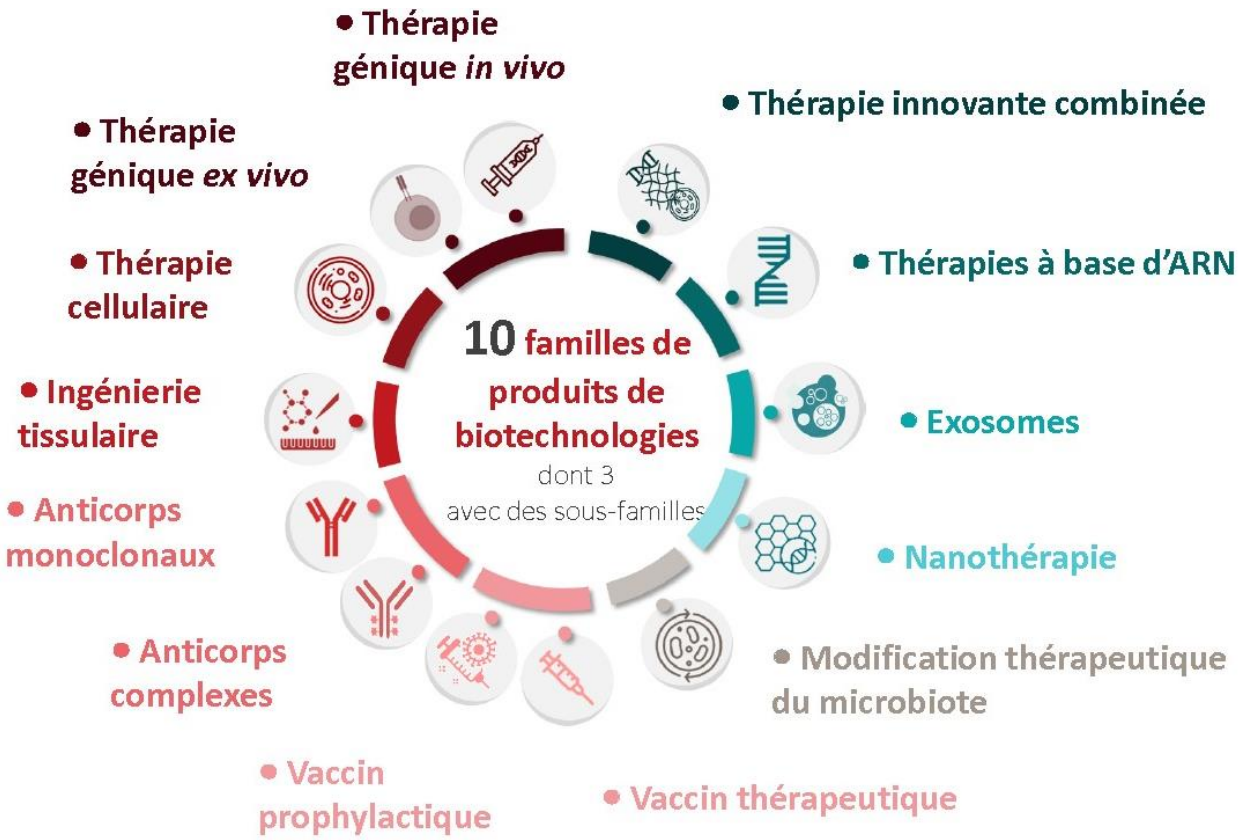

Figure 2 - 10 familles de produits de biotechnologies (7)

I-2.2 Les biosimilaires

Selon l'article L.5121-1 15° du code de la santé publique (9) : « *Un médicament biosimilaire est un médicament biologique de même composition qualitative et quantitative en substance active et de même forme pharmaceutique qu'un médicament biologique de référence mais qui ne remplit pas les conditions pour être regardé comme une spécialité générique en raison de différences liées notamment à la variabilité de la matière première ou aux procédés de fabrication et nécessitant que soient produites des données précliniques et cliniques supplémentaires dans des conditions déterminées par voie réglementaire.* »

Il est donc similaire à un médicament biologique dit de référence. En effet, tout médicament biologique dont le brevet est tombé dans le domaine public peut être copié. Toutefois, du fait de leur procédé de production, les médicaments biosimilaires ne peuvent être strictement identiques aux produits de référence ; le principe de substitution, valable pour les médicaments chimiques et les génériques qui sont leurs copies, ne peut pas s'appliquer automatiquement (10).

Ils sont donc des médicaments biologiques autorisés selon des conditions strictes afin de garantir la sécurité des patients. Dans la mesure où le processus de fabrication du médicament biologique de référence n'est pas public, la production de biosimilaires est un exercice complexe (10).

En février 2022, 67 spécialités biosimilaires sont autorisées dans l'Union européenne (UE). Ces spécialités sont en moyenne 40 % moins chères que les spécialités et le volume de prescription de ces médicaments diffère entre l'hôpital et la ville : les biosimilaires représentent environ 70 % des prescriptions hospitalières de médicaments biologiques et près de 30 % des prescriptions en ville (10).

Ces médicaments biosimilaires sont donc compris dans la famille des médicaments biologiques. Par ailleurs, le marché de ces médicaments biosimilaires enregistre une croissance de 21,9 % entre 2020 et 2021, réalisant un chiffre d'affaires de 1,16 milliard d'euros en 2021 (1).

I-2.3 Le marché du biomédicament en France

I.2.3.1 Le marché du biomédicament

D'après les dernières études statistiques partagées par le LEEM, les biomédicaments représentent près de la moitié des traitements en cours de développement (11). La part de marché des biomédicaments, aujourd'hui, est de 400 milliards d'euros soit 33 % du marché mondial pharmaceutique (12).

En France, entre 2013 et 2014, le chiffre d'affaires total des biomédicaments est supérieur à 5,5 milliards d'euros d'après la direction des affaires économiques du LEEM. Parmi ses spécialités, les anticorps monoclonaux représentent à eux seuls plus de la moitié du chiffre d'affaires des biomédicaments avec plus de 2,7 milliards d'euros (13) (Figure 3).

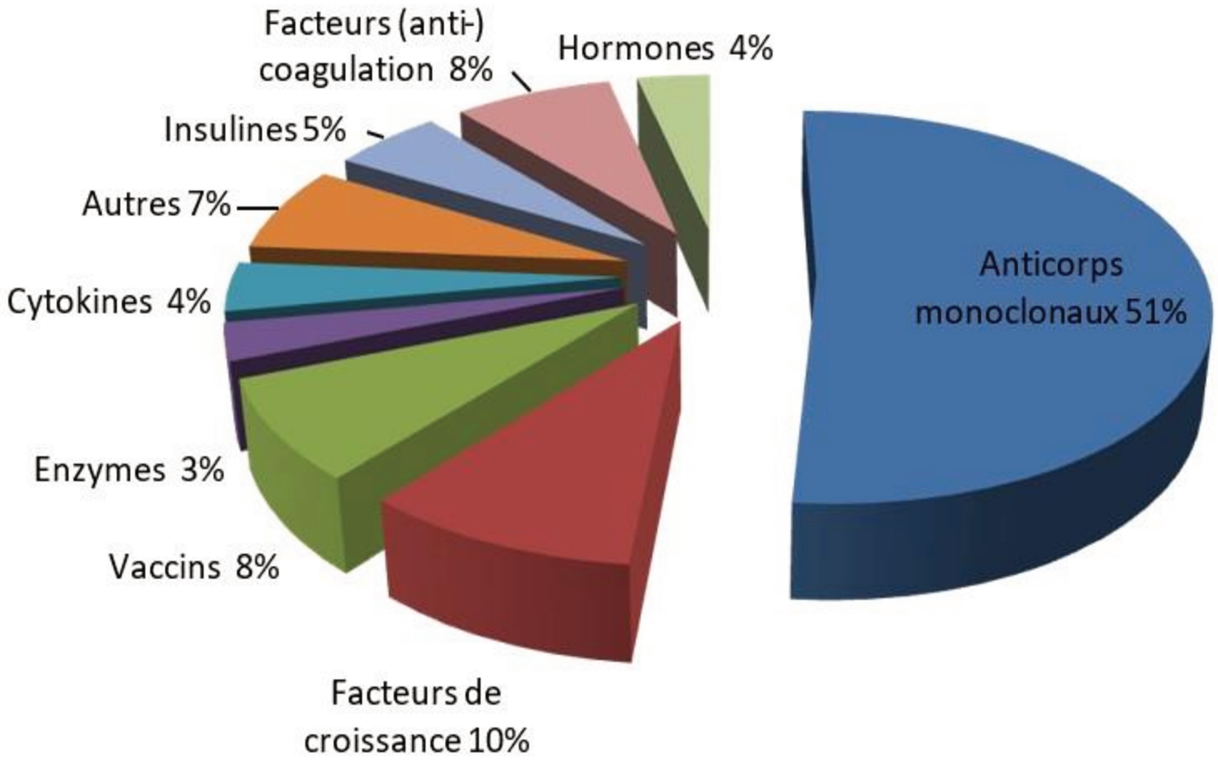

Figure 3 – Chiffre d'affaires total des biomédicaments par classe pharmaceutiquepharmacologique des 173 biomédicaments commercialisés en France en 2014 (11)

Le constat des chiffres précédents se retrouve dans le classement des 10 produits les plus vendus dans le monde en 2021 (Tableau 1)(1). Parmi les 10 produits les plus vendus dans le monde, 6 étaient des biomédicaments. De plus, lorsqu'on regarde de plus près, on peut remarquer que 3 d'entre eux sont des anticorps monoclonaux. De surcroît, le développement des médicaments d'origine biologique continue son ascension sur le marché puisqu'en 2017, 4 médicaments nouveaux sur 10 étaient des biomédicaments (14).

En 2018, sur les 3 490 produits en développement clinique en Europe, 1 398 sont des substances biologiques, dont 54 % sont des protéines recombinantes (incluant les anticorps)(15). Aujourd'hui, 56 % des médicaments (12) en développement sont des biomédicaments, ce chiffre est en croissance et souligne l'intérêt des chercheurs auprès de ces nouvelles technologies.

Ces chiffres démontrent ainsi l'importance de la part des biomédicaments sur le marché économique mondiale du médicament, par ailleurs sa croissance prévisionnelle annuelle du marché du médicament est estimée à 10 % (12). L'enjeu d'être acteurs de la croissance de ces thérapies par l'intermédiaire de la bioproduction est une réalité et permettrait à la France de développer sa capacité de production sur le territoire français.

Tableau 1- Les 10 produits les plus vendus dans le monde en 2021, LEEM (1)

Source : IQVIA

Produit	Laboratoire	Classe thérapeutique	Part de marché mondiale en 2021
HUMIRA	AbbVie	Antirhumatismes	2,5 %
ELIQUIS	BMS	Anticoagulant	1,6 %
KEYTRUDA	MSD	Anticancéreux	1,5 %
STELARA	Janssen-Cilag	Immunosuppresseur	1,1 %
TRULICITY	Lilly	Antidiabétique	1,1 %
XARELTO	Bayer	Antithrombotique	1,0 %
OZEMPIC	Novo Nordisk	Antidiabétique	0,9 %
BIKTARVY	Gilead	VIH	0,9 %
LANTUS	Sanofi	Antidiabétique	0,8 %
ENBREL	Pfizer	Antirhumatismes	0,7 %
Total			**12,1 %**

Les biomédicaments sont considérés comme des innovations du fait de la manière dont ils sont produits. En effet, les différents médicaments d'origine biologique comme les anticorps monoclonaux, les vaccins, ne sont pas produits de la même manière que les médicaments chimiques. Il est nécessaire d'acquérir de nouveaux équipements et de composer avec des experts spécialisés dans ce nouveau procédé de production. Par conséquent, la bioproduction de ces médicaments est un procédé high-tech, complexe et coûteux qui nécessite de gros investissements de la part des industriels.

La campagne de production d'un médicament d'origine biologique, par exemple un anticorps monoclonal ou une protéine thérapeutique, peut s'étendre sur plusieurs semaines voire mois. C'est un temps de production bien plus long que pour un lot de médicaments chimiques. De plus en fonction de la taille du lot de production, des produits et des pathologies, seulement 20 à 200 patients pourront être traités chaque année. La quantité de produits finis d'un biomédicament étant beaucoup plus faible comparé à la quantité produite lors d'un lot de médicaments chimiques, la valeur de celui-ci est d'autant plus importante.

De plus, ces médicaments ont un fort intérêt thérapeutique. Du fait de leur caractère innovant, ils apportent des nouvelles solutions de traitement pour certaines maladies qui jusqu'à aujourd'hui étaient dans une impasse thérapeutique.

Tous ces précédents critères, la quantité de produits finis, les coûts et le temps de production, la rareté du produit, et le bénéfice thérapeutique, font des biomédicaments des médicaments à fort coût de production. Par conséquent, la production de thérapeutiques d'origine biologique innovantes est un enjeu compétitif majeur pour les industriels.

I.2.3.2 La bioproduction en France

La France était le 4ème pays producteur de médicaments en Europe en 2018, derrière la Suisse, l'Allemagne et l'Italie. Un classement qui a chuté depuis 2004 où elle occupait le 1er rang.

En 2018, on dénombrait en France, 720 entreprises de biotechnologies en santé, dont 32 sites industriels spécialisés dans la production de substances biologiques à visée de santé humaine ou animale (Figure 4).

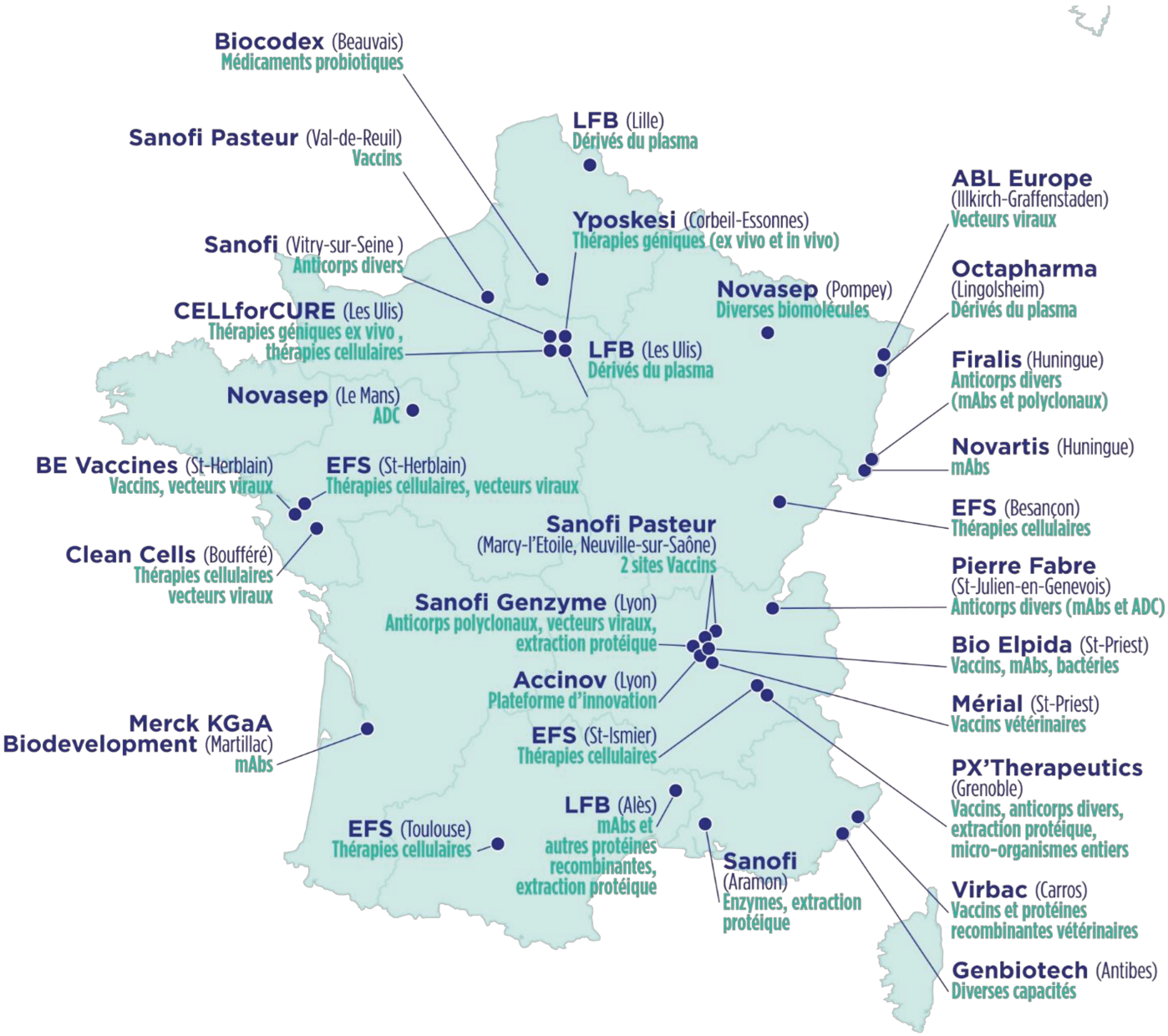

Figure 4 - Répartition des sites de bioproduction en France (2018), (1)

Ces différents sites de bioproduction produisent soit pour le compte propre de l'entreprise, soit pour un tiers sous forme de sous-traitance, soit de manière mixte incluant les deux pratiques. En 2018, 32 % des sites produisaient uniquement pour des tiers, 39 % des sites produisaient pour leur compte propre et 29 % des sites produisaient de manière mixte (15).

De plus, la bioproduction est polarisée entre d'une part, des PME prestataires produisant essentiellement des lots cliniques, et d'autre part, des grands groupes produisant en propre des lots cliniques et commerciaux (15).

Les principaux produits fabriqués sur le territoire français sont des substances biologiques matures comme les protéines recombinantes (y compris les anticorps), les vaccins et l'extraction protéique (Tableau 2).

Tableau 2 - Cartographie des sites de bioproduction par type de substances produites, type d'activités et par taille en nombre d'emploi (2018) (15)

	Pour des Tiers	Mixte	En Propre
Protéines Recombinantes (y compris Anticorps)	Firalis, Novasep, Novasep, Bio Elpida, PX'Therapeutics, Accinov, Genbiotech	Merck, LFB Alès, Sanofi Aramon	Sanofi Vitry, Virbac, Pierre Fabre, Novartis
Vaccins	Bio Elpida, PX'Therapeutics, Accinov, Novasep	BE Vaccines	Virbac, Mérial, Sanofi Pasteur Neuville, Sanofi Pasteur Marcy, Sanofi Pasteur Val de Reuil
Extraction Protéique	Accinov, PX'Therapeutics, Sanofi Aramon, Novasep	LFB les Ulis, LFB Alès, LFB Lille	Octapharma, Sanofi Genzyme
Thérapies cellulaires	Bio Elpida, Genbiotech, CELLforCURE, Clean Cells	EFS St Herblain, EFS St Ismier	EFS Toulouse, EFS Besançon
Vecteurs Viraux	ABL Europe, EFS St Herblain, Accinov, Sanofi Genzyme, Clean Cells	BE Vaccines	
Thérapies Géniques	Yposkesi, Genbiotech, CELLforCURE	EFS St Herblain	EFS Besançon
Microbiote / Extraits Bactériens	Bio Elpida, PX'Therapeutics, Accinov		Pierre Fabre, Biocodex
ARN	Accinov, Genbiotech		
Tissus Biologiques	Genbiotech		

Légende

Plus de 500 emplois

100 à 500 emplois

50 à 99 emplois

Moins de 50 emplois

Downstream exclusivement

Noir : Production de lots commerciaux

En 2022, seulement 8 biomédicaments ayant reçu une AMM ont été enregistrés sur un site en France pour la fabrication de la substance active, contre 76 biomédicaments autorisés en Europe (16). À ce stade, les chiffres mettent en avant le peu d'attractivité de la France pour la production de biomédicaments en France.

Néanmoins, en parallèle, parmi les biomédicaments, on retrouve les biosimilaires. Les médicaments biosimilaires sont par définition d'après la HAS des médicaments issus du vivant qui sont des médicaments cliniquement équivalents, comparable à un médicament biologique de référence qui a déjà une AMM et dont le brevet est tombé dans le domaine public (17).

Le marché des biomédicaments référents a connu une croissance de 0,4 % entre 2019 et 2020, alors que les biosimilaires ont montré une croissance de 18,9 % sur la même période. Cela s'explique par la levée de la confidentialité des brevets qui protégeaient les premiers biomédicaments commercialisés. De plus, le développement des connaissances et des capacités de bioproduction depuis les premières AMM de biomédicaments permet aux entreprises qui développent et commercialisent des biosimilaires de bénéficier de ces atouts pour une production à grande échelle plus rapide (14).

Par conséquent, le chiffre d'affaires des biosimilaires est passé de 125 millions d'euros en 2015 à 952 millions d'euros en 2020, en France. Cette tendance s'ajoutant à la croissance des biomédicaments référents. Ces chiffres démontrent l'intérêt économique lié au développement et à la production de ces nouvelles thérapeutiques sur le territoire.

La France a une forte capacité d'exportation, d'un montant de 31,6 milliards d'euros en 2021, notamment vers les pays européens, comme la Belgique, l'Allemagne et l'Italie. De plus, elle importe 95 % des biomédicaments produits sur son territoire (16).

Cependant, les exportations vers le marché américain sont en baisse. Cette tendance peut être expliquée par la production moins compétitive de la France sur les nouveaux médicaments comparés à ses voisins européens. Il va de ce fait que la France a une opportunité grandissante à valoriser la production de biomédicament et ainsi augmenter son bénéfice à l'exportation de ces nouvelles thérapeutiques sur le marché mondial.

L'évolution souhaitée autour de la bioproduction se traduit par les emplois dans les entreprises qui performent dans l'industrie du biomédicament. En 2018, ces entreprises employaient 8 463 personnes en France (15), comparé aux 99 310 personnes (14) employées directement par les entreprises du médicament en 2020. La bioproduction représente alors 8,52 % des emplois de production sur le territoire (Tableau 3).

En 2020, de manière général 29,8 % des recrutements réalisés en 2020 dans le domaine de l'industrie pharmaceutique sont destinés aux métiers liés à la production. Cette croissance des recrutements dans le secteur de l'industrie pharmaceutique et plus particulièrement en production reflète l'effervescence et la tendance vers une augmentation de la production française.

Tableau 3 - Evolution des effectifs par familles de métiers entre 2019 et 2020 (LEEM) (1)

ÉVOLUTION DES EFFECTIFS PAR FAMILLES DE MÉTIERS ENTRE 2019 ET 2020

Source : enquête «Emploi et rémunérations», 2020

	2020	TENDANCE
Production	35 171	↗
R&D	12 854	↘
Support	16 201	↗
Information médicale et réglementaire	3 738	↗
Promotion et commercialisation	22 769	=
Qualité Environnement Hygiène Sécurité	8 576	=

L’industrie pharmaceutique en France destinée à la production de médicaments d’origine biologique offre de multiples possibilités pour la production de lots cliniques. Néanmoins, la capacité à produire des lots commerciaux reste limité.

Cependant, l’enjeu pour les entreprises aujourd’hui, lorsqu’elles cherchent à faire produire leur molécule, c’est de pouvoir s’assurer que l’industrie qu’elle convoite est capable de produire des lots cliniques et potentiellement peut aussi lui permettre une production à l’échelle commerciale une fois l’AMM déposée, dans les respects des standards internationaux de bioproduction.

Le positionnement de la France sur la production de médicaments biologiques innovants présente un levier pour revaloriser la production pharmaceutique du territoire.

I-2.4 Les anticorps monoclonaux

I.2.4.1 Définition

Un anticorps est une protéine effectrice complexe produite par le système immunitaire adaptatif afin de répondre à un stimulus de la part d'un composant étranger appelé antigène.

Les anticorps ont plusieurs fonctions, tout d'abord, ils sont capables de reconnaître et de se fixer spécifiquement sur l'antigène afin de le neutraliser. De plus, afin d'éliminer plus rapidement l'agent étranger, les anticorps sont capables de recruter d'autres cellules du système immunitaire, tels que les macrophages, les cellules NK.

Ces différentes qualités font des anticorps des molécules thérapeutiques très puissantes lorsqu'ils sont dirigés vers des antigènes spécifiques connus pour certaines maladies.

Il existe plusieurs types d'anticorps thérapeutiques : anticorps monoclonaux, anticorps polyclonaux, fragments d'anticorps, anticorps conjugués, anticorps bi-spécifiques. Plusieurs de ses types d'anticorps font l'objet de recherches dans le but d'améliorer la thérapeutique liée à ces molécules. Cependant, le type d'anticorps ayant le plus d'AMM déposées aujourd'hui est l'anticorps monoclonal.

Un anticorps est dit monoclonal lorsque celui-ci est produit par une seule lignée de lymphocytes B et est spécifiquement dirigé contre un seul épitope d'un antigène spécifique à une maladie donnée. Son abréviation scientifique est AcM dans les pays francophones et mab pour les pays anglophones.

Un anticorps est une immunoglobuline. Il est donc composé de deux chaînes lourdes (H pour heavy) et de deux chaînes légères (L pour light), reliées entre elles par des liaisons non covalentes et des ponts disulfures. Une région charnière relie quant-à-elle les deux bras variables de l'anticorps (Fab) qui ont pour fonction de se fixer directement à l'antigène, à la portion cristallisable (Fc) qui a la capacité d'interaction avec le système immunitaire (Figure 5) (18).

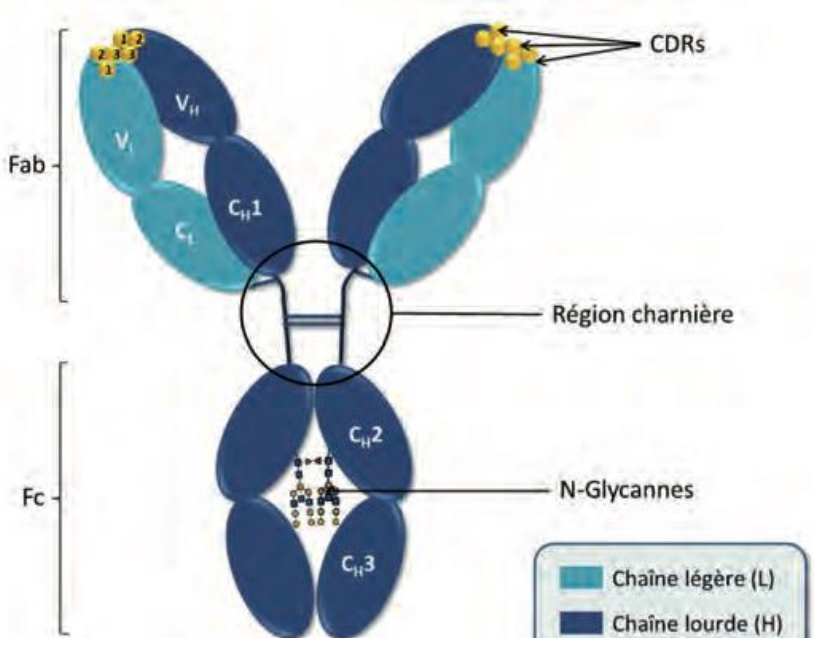

Figure 5 - Représentation d'un anticorps monoclonal, (18)

I.2.4.2 Mécanismes d'action

Les anticorps ont plusieurs mécanismes d'action leur permettant de combattre l'antigène (18).

- **Neutralisant** : Un anticorps peut être neutralisant si son affinité pour l'antigène est suffisamment forte, et si l'épitope reconnu constitue un site critique dans la fonction de l'antigène ciblé. Les anticorps thérapeutiques neutralisants peuvent alors être dirigés contre des antigènes exogènes (venins, médicaments, toxines bactériennes, virus) ou contre des autoantigènes solubles (facteurs de croissance, cytokines). Ils empêchent alors l'interaction entre ces antigènes et leur cible cellulaire.
- **Antagoniste** : Les anticorps monoclonaux peuvent aussi cibler spécifiquement un récepteur membranaire, et bloquer la liaison de son ou de ses ligands. Ces anticorps thérapeutiques antagonistes sont de trois types : anti-récepteurs de cytokines ou de facteurs de croissance, antimolécules d'adhérence cellulaire et antimolécules de costimulation lymphocytaire.
- **Cytotoxiques** : Certains anticorps sont aussi capables d'induire un effet cytotoxique sur la cellule à laquelle ils se fixent, par l'intermédiaire de leur portion Fc. Ainsi, les anticorps cytolytiques peuvent activer la voie classique du complément par liaison au C1q, et/ ou recruter des cellules cytotoxiques ou phagocytaires en se liant à leurs récepteurs FcgR. On parle alors de cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC). Cette propriété peut être souhaitée, comme dans le cas d'une cible cancéreuse, tout comme elle peut devenir indésirable.

Tous ces mécanismes d'action font des anticorps des candidats médicaments de choix pour la recherche thérapeutique depuis plusieurs années.

I.2.4.3 Pathologies ciblées par anticorps thérapeutiques

On dénombre, en 2016, 53 anticorps thérapeutiques disposant d'une AMM en France. Ces médicaments sont indiqués dans le traitement de 51 maladies répertoriées sous 14 aires thérapeutiques.

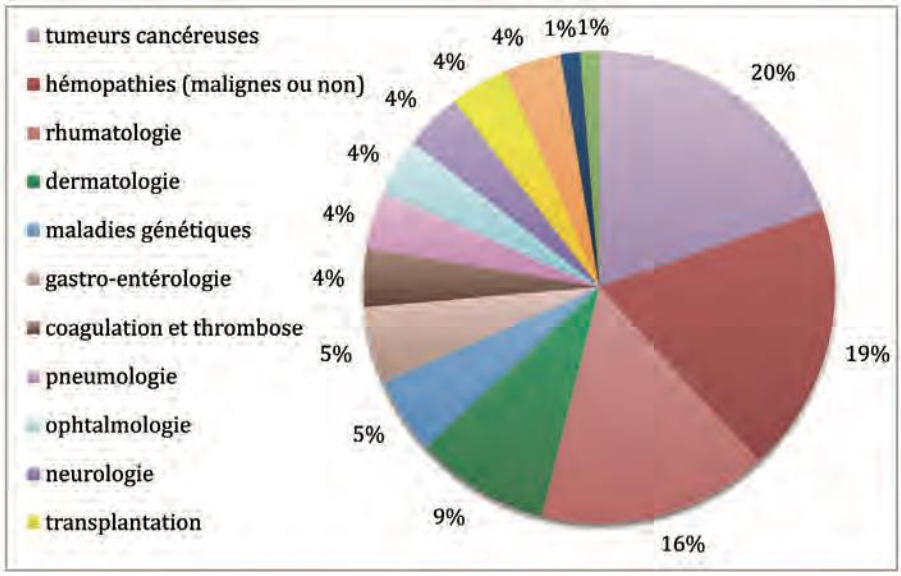

Figure 6 - Indications thérapeutiques des anticorps commercialisés en France, en 2016 (18)

Les anticorps thérapeutiques sont majoritairement indiqués dans les tumeurs cancéreuses, les hépatopathies et la rhumatologie. Cependant, ils sont aussi présents dans en dermatologie, maladies génétiques, gastro-entérologie, coagulation et thrombose, pneumologie, ophtalmologie, neurologie, et la transplantation (Figure 6).

I-3 Les enjeux pour une entreprise sous-traitante pharmaceutique d'accroître son activité pour la production de biomédicaments à visée commerciale

Aujourd'hui, la croissance mondiale de la demande en santé est une réalité, ainsi que la compétitivité des différents pays du monde à vouloir être acteur de celle-ci. Les médicaments innovants représentent l'avenir du diagnostic, de la prise en charge des patients par des traitements personnalisés ou ciblés. Leur production à des coûts maîtrisés et abordables offrirait l'accès aux traitements de nombreux patients qui sont aujourd'hui parfois dans une impasse thérapeutique.

La France, parmi toutes les autres puissances mondiales, souhaite être un acteur de l'industrialisation des médicaments innovants. C'est dans ce cadre que le Comité Stratégique de Filière des Industries et Technologies de Santé (CSF ITS) établit en février 2019 le Contrat stratégique de la filière des industrie et technologies de Santé (19).

Ce contrat a pour objectif de maintenir la France à un niveau très haut de maîtrise technologique tout en améliorant la compétitivité des 3 100 entreprises dont 260 laboratoires pharmaceutiques répartis sur plus de 400 sites industriels sur le territoire.

Il met en avant un projet de développement de la filière innovante de bioproduction. Cela se démontre concrètement par le renforcement de la productivité de nos industriels grâce aux technologies de rupture, la création d'un tissu de start-ups et de petites et moyennes entreprises (PME), et une offre renforcée de formation aux technologies développées, ainsi que le transfert de celles-ci pour une première industrialisation sur des sites de fabrication pharmaceutiques situés en France (19).

Il y a un réel écosystème à l'échelle nationale, allant de la recherche et au développement, en passant par la production et la commercialisation de médicaments, de dispositifs médicaux ou de diagnostics *in-vitro*.

I-3.1 France 2030

La volonté du gouvernement à assurer notre indépendance en termes de production pharmaceutique a été exposé par le plan d'investissement France 2030. Celui-ci montre les ambitions pour l'avenir, dans le but de mieux produire, mieux vivre et mieux comprendre le monde, par l'innovation (20).

Ce plan d'investissement du gouvernement a été le point de départ de plusieurs initiatives visant à promouvoir et à aider la recherche, le développement et la production de thérapies innovantes sur le sol français. Le grand défi biomédicament initié en 2019 et la création de l'association France BioLead en 2022 en font partie.

I.3.1.1 Grand défi biomédicaments (11/2019)

Le grand défi biomédicaments constitue avec 4 autres grands défis les axes privilégiés par le conseil de l'innovation du gouvernement pour bénéficier de fonds pour l'innovation et l'industrie, dans l'objectif du plan d'Innovation Santé de France 2030.

Le grand défi biomédicaments appelle des projets dont le but est d'améliorer les rendements et de maîtriser les coûts de production en soutenant des entreprises dans leur développement ou la production d'innovation. Le développement et la commercialisation des biomédicaments augmentent de façon croissante, cependant les techniques de production spécifiques et le coût de production très élevé ne permettent pas l'accès de ces nouveaux médicaments au plus grand nombre (21).

Ce programme offre un soutien financier à 8 projets selon 3 axes principaux : le développement d'outils de pilotage des lignes de bioproduction, la création de dispositifs robotiques innovants pour offrir plus de flexibilité et de sécurité dans les usines du futur, et le développement de nouveaux systèmes biologiques qui permettront de produire les biomédicaments du futur (21). À aujourd'hui, 7 milliards de dollars ont été investis auprès des entreprises sélectionnées (16).

Ces projets d'avenir soutenus par les différents plans d'aide à l'innovation du gouvernement montrent la dynamique française favorisant la croissance et sécurisant la production de ces nouvelles thérapeutiques sur le territoire.

I.3.1.2 Stratégie d'accélération « Biothérapies et bioproduction de thérapies innovantes » (02/2021)

Cette dynamique a été renforcée en 2021 avec la stratégie d'accélération des biothérapies et bioproduction de thérapies innovantes. Au regard de nos confrères européens, la France observe un net retard dans sa stratégie de développement et de production des médicaments innovants (22).

Le gouvernement à travers cette nouvelle stratégie cherche à identifier les acteurs de cette transition vers les biomédicaments pour maintenir l'excellence de notre recherche en biothérapie, accélérer l'accès au marché pour les nouveaux biomédicaments, stimuler le développement de nouvelles technologies et accélérer les investissements dans les outils de production de biomédicaments, et enfin mobiliser les acteurs du soin pour améliorer l'accès aux patients à ces nouvelles biothérapies. Les différents projets sélectionnés seront ainsi candidats à la bourse du grand défi biomédicament. Aujourd'hui, 800 millions d'euros ont été investis dans cette stratégie afin d'aider ces acteurs de la croissance de la bioproduction en France (16).

I.3.1.3 France BioLead (12/2022)

L'impulsion du Grand Défi Biomédicament, contrat stratégique de la filière des industries et technologies de Santé, et de la stratégie d'accélération des biothérapies et bioproduction de thérapies innovantes a engendré la création de l'association France BioLead qui permet de regrouper 15 membres acteurs de l'ensemble des chaînes de valeur de la bioproduction sur le territoire français (23).

Ces 15 membres fondateurs sont : ALLIS-NA, Capgemini, Cea, Clean Biologics, Enosis, France Biotech, Genopole, GTP Bioways, l'Inserm, le LEEM, Merck, Polepharma, Sanofi, Servier, et Thermo Fisher (23).

Le but de cette association est de structurer, piloter, accompagner, animer et faire rayonner la filière française de bioproduction et ses acteurs, avec le soutien de l'Etat (24). Les objectifs que souhaite atteindre France BioLead pour 2030, sont de doubler le nombre de biomédicaments produits en France, d'accroître le nombre d'emploi dans le secteur, et de faire émerger des entreprises de taille intermédiaire françaises (23).

Cette association met en avant la collaboration des différents acteurs français de l'industrie des biomédicaments qui permettra d'offrir des capacités, des connaissances et des compétences dans le développement et la production de biomédicaments, dont l'objectif commun est de faire de la France le leader de la production de ces nouvelles thérapies innovantes.

Les objectifs de France BioLead d'ici 2030 sont de développer le nombre de biomédicaments industrialisables issus de la recherche française, de multiplier par 2 la production de biomédicaments sur le territoire français et passer de 8 à 20 biomédicaments produit en France, et cette croissance, en gagnant en productivité et augmentant les investissements dans le développement de l'outil industriel. Ces objectifs sont aussi accompagnés par la création d'emplois avec un objectif de 10 000 nouveaux emplois au sien de la filière de bioproduction, mais aussi le développement des formations auprès des talents de demain.

I.3.1.4 Points forts de CDMO

Parmi les membres de France BioLead, nous pouvons remarquer la présence d'associations du domaine de l'industrie pharmaceutique, des fabricants de biomédicaments, mais aussi des CDMO comme GTP Bioways et Merck (par l'intermédiaire de Merck Biodevelopment).

Les CDMOs sont tout particulièrement représentées. En effet, leurs équipements et collaborateurs à la pointe de la technologie ainsi que leur expertise en production, mis au service du client sont de réels atouts. Pour les petites entreprises ou start-up qui n'ont pas la capacité d'obtenir toutes ses qualités, elles trouvent chez les sous-traitants pharmaceutiques la solution pour exporter leur molécule vers la production et produire leur premier lot clinique voire commercial, tout en s'assurant de respecter les exigences réglementaires en vigueur.

L'enjeu aujourd'hui de produire un biomédicament en France est important. L'aide des institutions gouvernementales pousse par l'intermédiaire de leurs subventions, les entreprises à développer ces produits à travers les équipes de recherches académiques ou privées, ainsi qu'à produire ces nouveaux médicaments sur des sites de production français. Enfin, les différents évènements de ces dernières années confirment le besoin d'indépendance sanitaire au niveau national, sans pour autant négliger la compétitivité à l'international.
Il est donc primordial de développer et de produire ces médicaments à des coûts raisonnables afin de garantir un meilleur accès des patients aux innovations de demain.

II- Structuration d'une ligne de production dédiée à la production d'un anticorps monoclonal

II-1 Contexte réglementaire lié à la production de biomédicaments

La production pharmaceutique est une pratique très encadrée par les autorités de Santé.

En France, les entreprises qui fabriquent des médicaments se doivent de suivre les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF). Ces exigences réglementaires ont été mises en place à la suite de plusieurs incidents sanitaires tragiques, et elles sont régulièrement mises à jour afin d'éviter de nouveaux incidents. Le respect de cette pratique est encadré par l'ANSM (l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé). Par ailleurs, toutes les informations détaillées et citées dans cette partie II de la thèse sont tirées du Guide de Bonne Pratique de Fabrication (4).

L'objectif de ces exigences réglementaires est de « fournir un guide de Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) pour la fabrication des substances actives sous un système approprié de management de la qualité. Elles sont également destinées à fournir une aide pour s'assurer que les substances actives sont conformes aux exigences de qualité et de pureté qu'elles prétendent ou sont censées avoir. ».

Les bonnes pratiques de fabrication encadrent « les opérations de réception des matières, de production, de conditionnement, de reconditionnement, d'étiquetage, de réétiquetage, de contrôle de la qualité, de libération, de stockage et de distribution des substances actives ainsi que les contrôles associés. »

Ce guide indique « les recommandations qui sont supposées être suivies, à moins de démontrer qu'elles ne sont pas applicables, qu'elles sont complétées par les lignes directrices particulières des BPF, ou qu'elles sont remplacées par d'autres mesures apportant un niveau d'assurance qualité au moins équivalent. »

Les BPF se composent de 4 parties et de 19 lignes directrices particulières :

- Partie I : Bonnes Pratiques de Fabrication des médicaments à usage humain
- Partie II : Bonnes Pratiques de Fabrication pour les substances actives utilisées comme matières premières dans les médicaments
- Partie III : Documents relatifs aux Bonnes Pratiques de Fabrication
- Partie IV : Guide des Bonnes Pratiques de Fabrication spécifiques aux médicaments de thérapie innovante

« La fabrication des substances actives et des médicaments biologiques implique certaines considérations spécifiques dictées par la nature de ces produits et par les procédés utilisés. Les méthodes selon lesquelles sont fabriqués, contrôlés et administrés les médicaments biologiques rendent nécessaires certaines précautions particulières. » Annexe 2, des BPF.

Dans le cadre, des médicaments d'origine biologiques et utilisés à usage humain, les lignes directives spécifiques principales à suivre pour les entreprises qui fabriquent des biomédicaments en France conjointement à la partie I généraliste, sont :

- Biomédicaments : Partie II et l'annexe 2 des BPF, selon la répartition des applications de chacune de ces exigences en fonction du produit considéré (Tableau 4 et Tableau 5)
- Médicaments de thérapie innovante : Partie IV, annexe 13 des BPF

II-1.1 Partie II des BPF

Ces bonnes pratiques sont issues de la partie II du guide européen des bonnes pratiques de fabrication des médicaments à usage humain et vétérinaire, elles-mêmes issue du guide ICH Q7 élaboré par la Conférence Internationale d'Harmonisation (ICH).

Elles s'appliquent à la fabrication des substances actives stériles seulement jusqu'à l'étape précédant la stérilisation (Tableau 4). Elles s'appliquent à toutes les autres matières premières actives soumises à toutes les dérogations décrites dans les annexes du guide des BPF, en particulier les annexes 2 et 7 dans lesquelles peuvent figurer des indications supplémentaires pour certains types de substances actives.

Une matière première de départ d'une substance active est une matière première, un intermédiaire ou une substance active qui est utilisée pour la production d'une substance active. À partir de ce point, les BPF appropriées telles que définies dans ces bonnes pratiques doivent être appliquées aux étapes de fabrication de l'intermédiaire et / ou de la substance active.

II-1.2 L'annexe 2 des BPF

Cette annexe fournit des orientations sur la gamme complète des substances actives et médicaments définis comme biologiques (Tableau 5).

Il faut aussi comprendre qu'en accord avec le tableau correspondant de la Partie II, le niveau des BPF va en augmentant, des premières aux dernières étapes de fabrication des substances actives biologiques, mais il faut toujours se conformer aux principes des BPF.

La conception des procédés, des équipements, des installations, des appareils, les conditions de préparation et d'ajout de tampons et de réactifs, l'échantillonnage et la formation des opérateurs constituent des principes primordiaux pour minimiser les risques de contamination.

Le contrôle inclut habituellement des techniques d'analyse biologique dont la variabilité est en général plus importante que celle des déterminations physico-chimiques. Il est donc crucial d'utiliser un procédé de fabrication robuste, et les contrôles en cours de fabrication revêtent une importance particulière dans la fabrication des substances actives et des médicaments biologiques.

Tableau 4 - Application de ces bonnes pratiques à la fabrication des substances actives (Partie II - BPF) (4)

Type de fabrication	Application de ces bonnes pratiques aux étapes (indiquées en **gras**) utilisées dans ce type de fabrication				
Fabrication chimique	Production de la matière première de départ de la substance active	**Introduction de la matière première de départ de la substance active dans le procédé**	**Production de (des) l'intermédiaire(s)**	**Isolement et purification**	**Traitements physiques et conditionnement**
Les substances actives issues de sources animales	Collecte d'organes, de liquides ou de tissus	Découpe, mélange et/ou traitement préliminaire	**Introduction de la matière première de départ de la substance active dans le procédé**	**Isolement et purification**	**Traitements physiques et conditionnement**
Les substances actives extraites de sources végétales	Collecte des végétaux	Découpe et extraction(s) initiales	**Introduction de la matière première de départ de la substance active dans le procédé**	**Isolement et purification**	**Traitements physiques et conditionnement**
Extraits de plantes utilisés comme substance active	Collecte des plantes	Découpe et extraction(s) initiales		**Extraction supplémentaire**	**Traitements physiques et conditionnement**
Les substances actives composés de plantes broyées ou pulvérisées	Collecte des plantes et / ou culture et récolte	Découpe / broyage			**Traitements physiques et conditionnement**
Biotechnologie: fermentation / culture cellulaire	Constitution d'une banque de cellules souches et d'une banque de cellules de travail	**Entretien de la banque de cellules de travail**	**Culture cellulaire et/ou fermentation**	**Isolement et purification**	**Traitements physiques et conditionnement**
Fermentation classique pour la production d'une substance active	Constitution d'une banque de cellules	Entretien de la banque de cellules	**Introduction des cellules pour la fermentation**	**Isolement et purification**	**Traitements physiques et conditionnement**
Exigences croissantes des BPF -------- > -------- > -------- > -------- > -------- > -------- > -------- > -------- > -------- >					

Tableau 5 - Guide illustratif des activités de fabrication entrant dans le champ d'application de l'annexe 2 (BPF) (4)

Type et source de la matière	**Exemple de produit**	**Application de ce guide aux étapes de fabrication indiquées en gris**			
1 Sources animales ou végétales : non transgéniques	Héparines, insuline, enzymes, protéines, extraits allergéniques, immunosérums,	Collecte de plante, d'organe, de matière d'origine animale ou de liquide[1]	Découpe, mélange et/ou traitement préliminaire	Isolement et purification	Formulation, répartition
2 Virus ou bactéries / fermentation / cultures cellulaires	Vaccins viraux ou bactériens ; enzymes, protéines	Création et entretien de banque de cellules mère[2] (Master Cell Bank, MCB), banque de cellules de travail (Working Cell Bank, WCB), lot de semence primaire virale (Master Viral Seed, MVS), lot de semence de travail virale (Working Viral Seed, WVS)	Culture cellulaire et/ou fermentation	Inactivation lorsqu'applicable, isolement et purification	Formulation, répartition
3 Biotechnologie - fermentation/cultures cellulaires	Produits recombinants, anticorps monoclonaux, allergènes, vaccins	Création et entretien de banque de cellules mère (MCB) et banque de cellules de travail (WCB), lot de semence primaire (Master Seed Lot, MSL), lot de semence de travail (Working Seed Lot, WSL)	Culture cellulaire et/ou fermentation	Isolement, purification, modification	Formulation, répartition
4 Sources animales : transgéniques	Protéines recombinantes,	Banque transgénique primaire et de travail	Découpe, mélange et/ou traitement préliminaire	Isolement, purification, et modification	Formulation, répartition
5 Sources végétales : transgéniques	Protéines recombinantes, vaccins, allergènes	Banque transgénique primaire et de travail	Culture, récolte[3]	Extraction initiale, isolement, purification, modification	Formulation, répartition
6 Sources humaines	Enzymes dérivées de l'urine, hormones	Collecte de liquide[4]	Mélange et/ou traitement préliminaire	Isolement et purification	Formulation, répartition
7 Sources humaines	Produits issus des tissus et cellules	Don, obtention et contrôle du tissu/des cellules initiales[5]	Transformation initiale, Isolement et purification	Isolement culture, purification de cellules, combinaison avec des composants non cellulaires	Formulation, combinaison, répartition

[1] Voir la section B1 pour l'étendue de l'application des principes BPF

[2] Voir la section sur le "Système de lots de semences et de banques de cellules" pour l'étendue de l'application des principes BPF

[3] La ligne directrice HMPC relative aux bonnes pratiques agricoles et de récolte – EMA/HMPC/246816/2005 peut s'appliquer pour la culture, la récolte et la transformation initiale dans les champs ouverts

[4] Application des principes des BPF, voir texte explicatif dans « Champ d'application »

[5] Les tissus et cellules humains doivent être conformes aux dispositions des articles L. 1243-1 et suivants du code de la santé publique et des textes réglementaires pris pour leur application relatifs à cette étape

II-2 La production d'un anticorps monoclonal

D'un point de vue réglementaire, la production d'un anticorps monoclonal et d'une protéine recombinante est régie selon :

- La partie II des BPF pour : l'entretien de la banque de cellules de travail, la culture cellulaire et/ou fermentation, l'isolement et purification, et le traitement physique, et cautionnement du principe actif *(Tableau 4 - Application de ces bonnes pratiques à la fabrication des substances actives (Partie II – BPF)).*
- Annexe 2 des BPF pour : la création et entretien de banque de cellules mères (Master Cell Bank, MCB) et banque de cellules de travail (Working Cell Bank, WCB), la culture cellulaire et/ou fermentation, l'inactivation, l'isolement et la purification, et la formulation, et la répartition *(Tableau 5 - Guide illustratif des activités de fabrication entrant dans le champ d'application de l'annexe 2 (BPF)).*

Le procédé de production d'un anticorps monoclonal est l'un des procédés les plus matures et expérimentés par les fabricants de cette substance active.

Le procédé se présente en 4 grandes étapes, qui sont détaillées par la suite (Figure 7) :

1. Le développement d'une lignée cellulaire
2. La culture cellulaire, dite l'UpStream Process (USP) : phase d'expansion cellulaire et production en bioréacteur
3. La purification, dite le DownStream Process (DSP)
4. Le conditionnement : la mise en forme pharmaceutique

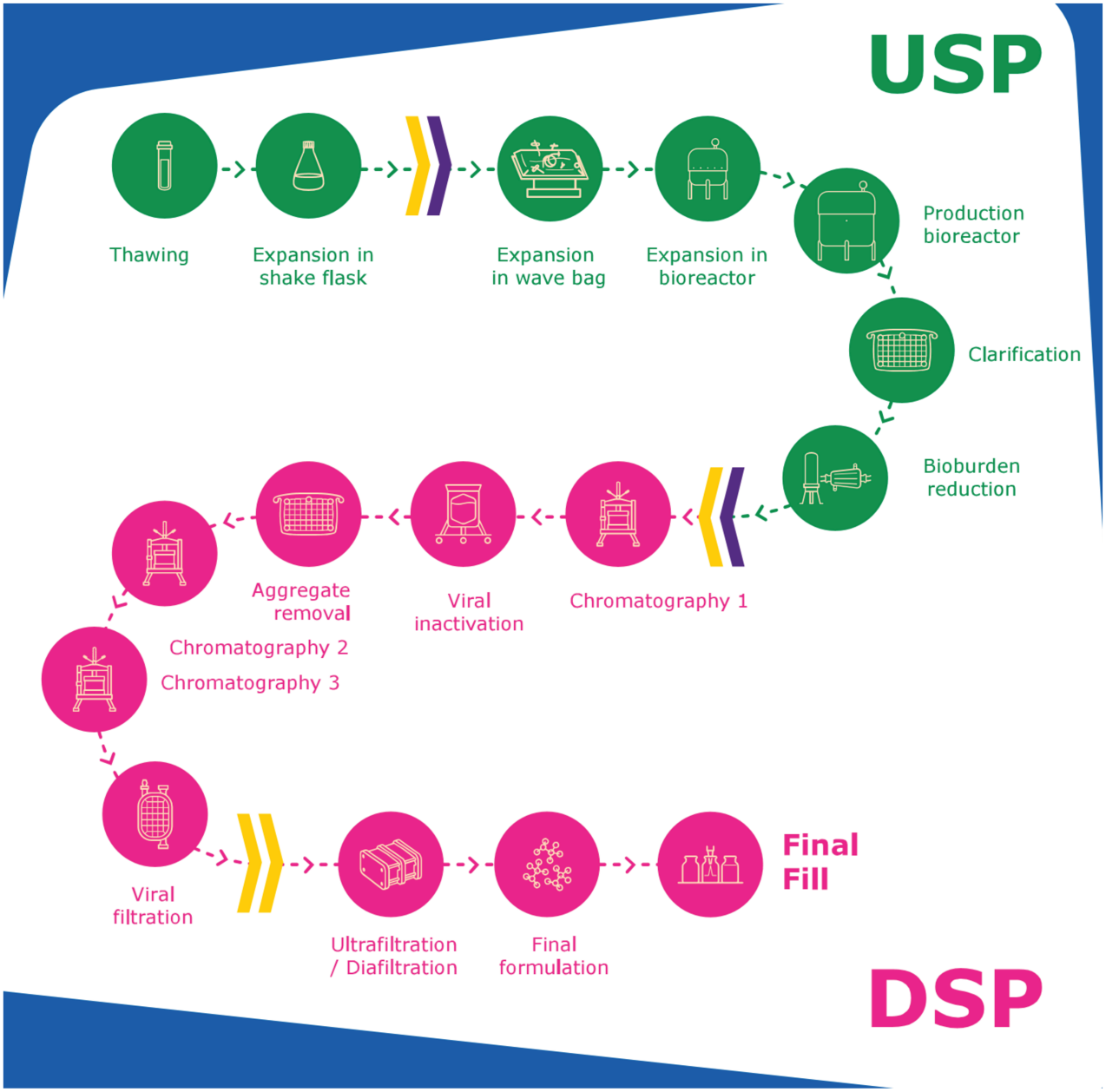

Figure 7 - Procédé de production d'un anticorps monoclonal (MERCK biodevelopment)

II-2.1 Développement d'une lignée cellulaire

La production d'un anticorps monoclonal suit la technique dite de l'ADN recombinant. Cette technique consiste à isoler, cloner et transfecter le gène codant pour la molécule d'intérêt thérapeutique dans une cellule hôte.

Le but du développement d'une lignée cellulaire est d'identifier et d'optimiser une « usine biologique » à produire un médicament biologique. Pour ce faire, il est nécessaire développer une lignée cellulaire immortelle capable de produire la molécule d'intérêt grâce au gène précédemment transfecté.

Le principe de développement d'une lignée cellulaire quant-à-lui est l'utilisation d'une cellule biologique dans le but de produire un biomédicament.

Il est donc nécessaire de choisir un système d'expression adapté à la molécule d'intérêt et ses besoins en termes de production. Il existe plusieurs systèmes d'expression qui servent d'usine biologique comme la bactérie E.Coli, les levures, les cellules d'insectes et enfin les cellules de mammifères. Il convient ensuite à chaque développeur de procéder aux choix du système d'expression de son choix.

Ensuite, ce sont les mécanismes moléculaires, transcription et traduction, de la cellule hôte qui permettent de fabriquer un biomédicament comme un anticorps monoclonal.

II.2.1.1 La création d'une lignée cellulaire

La génération d'une lignée est possible par un processus de développement de cellules immortelles capable de produire une protéine, de type anticorps monoclonal.

La lignée cellulaire immortelle représentera la cellule hôte utilisée pour réaliser la production une fois qu'elle aura été transfectée avec le gène d'intérêt (GOI).

Le processus de création d'une lignée est décrit sur la Figure 8 (25).

La première étape est donc de sélectionner le gène d'intérêt qui représente la séquence d'ADN à introduire. Puis ce gène va être intégré à un vecteur pour devenir le vecteur d'expression.

La seconde étape est donc de sélectionner une lignée de cellules immortelles qui correspond à nos exigences et conditions de culture pour venir y transfecter le vecteur d'expression et obtenir une lignée stable contenant dans le gène dans son génome nucléaire.

Plusieurs caractéristiques sont prises en compte lorsqu'il faut choisir une lignée de cellules immortelles :

- Non infectables par la majorité des virus humains,
- Adaptées à la croissance en suspension à des hautes densités cellulaires,
- Adaptées à la croissance en milieu chimiquement défini, en l'absence de sérum d'animal,
- Facilement transfectables et compatibles avec plusieurs systèmes de sélection,
- Capables d'assurer des profils de glycosylations compatibles et bioactifs chez l'homme

La lignée de cellules choisie à la suite de ces critères assure la sécurité du patient et sera la plus adaptée à l'industrialisation à grande échelle.

La cellule hôte le plus couramment utilisée pour ce genre de procédé est la cellule, Chinese Hamster Ovary, CHO. Ces cellules sont issues d'une tumeur ovarienne d'Hamster Chinois, la caractéristique tumorale lui confère la capacité de se répliquer à l'infini.

En 2009, 90 % des productions de protéines recombinantes exprimées dans les cellules de mammifères (26) et 70 % par l'intermédiaire de cellules CHO (27).

Le résultat de cette seconde étape est donc le clone d'intérêt à caractéristique immortel capable de produire la molécule d'intérêt.

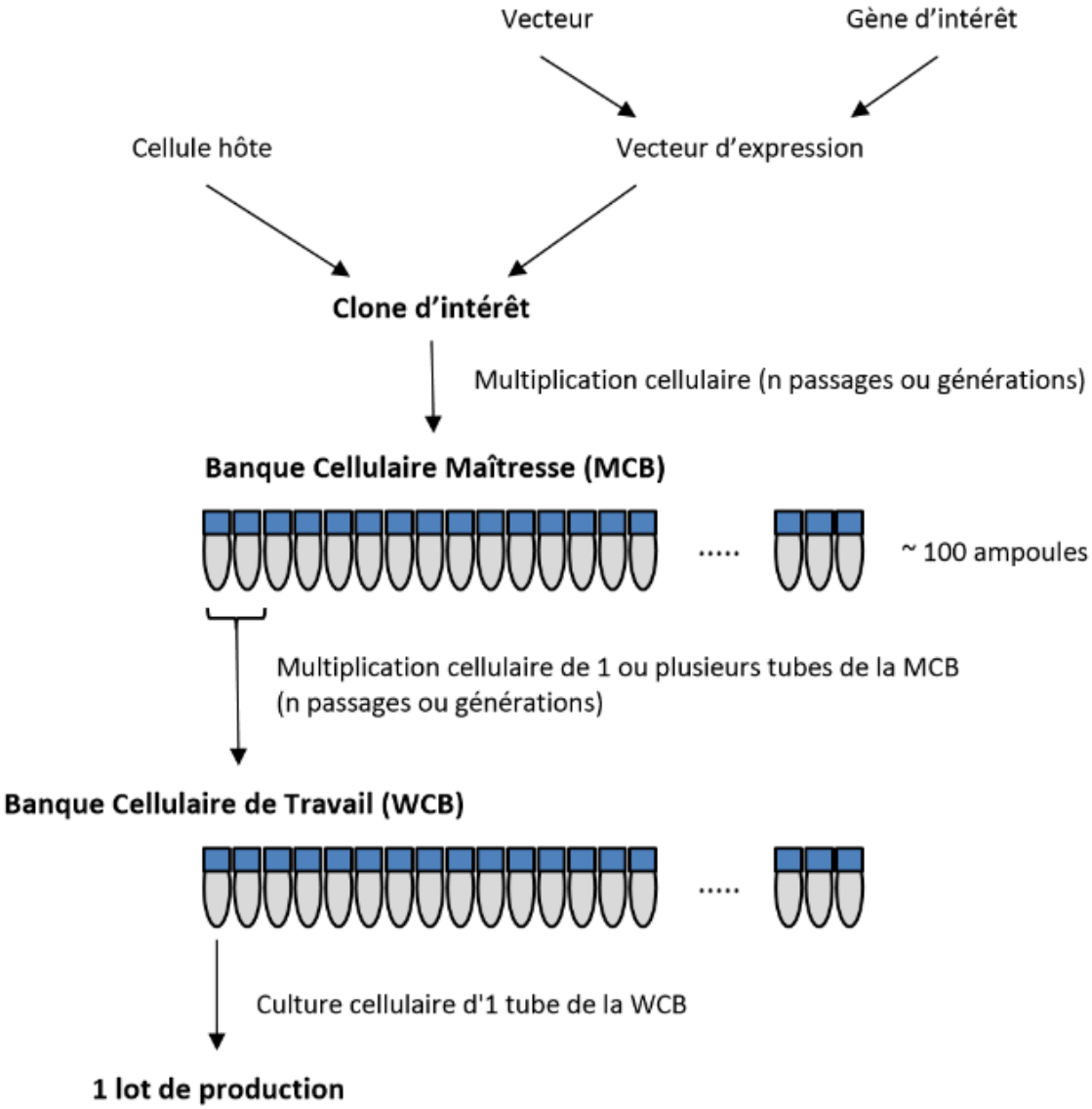

Figure 8 - Système de banques cellulaires (25)

Légende de la Figure 8 : MCB : Master Cell Bank = Banque Cellulaire Maîtresse ; WCB : Working Cell Bank = Banque Cellulaire de Travail.

Une fois le clone d'intérêt développé, un système de banques cellulaires est mis en place pour s'assurer de la pérennité de la lignée cellulaire obtenue et de la reproductibilité du procédé.

Il y a 2 niveaux de banques cellulaires : le premier est la banque cellulaire maîtresse ou Master Cell Bank (MCB) et la seconde et la banque cellulaire de travail ou Working Cell Bank (WCB).

La MCB est obtenue par la mise en culture du clone d'intérêt sélectionné. Une fois la densité cellulaire obtenue, les fractions sont aliquotées puis cryoconcervées.

Ensuite pour la conception de la WCB, elle est directement fabriquée avec 1 aliquot de la MCB. Les cellules présentes sont amplifiées par sub-culture en séries, aliquotées puis cryoconcervées.

Enfin, lors de la réalisation d'un lot de production, c'est un aliquot de WCB qui sera décongelé et utilisé pour la fabrication du médicament biologique.

Concernant la gestion des banques, lorsque la WCB commence à être épuisée, il suffit de reprendre un aliquot de MCB pour créer une nouvelle WCB du même clone d'intérêt. L'intérêt de la création de ces banques cellulaires est d'obtenir la molécule d'intérêt la plus similaire à chacune des productions. Et par conséquent, d'être plus reproductible et robuste sur le procédé puisque les banques ont été créées à partir du même premier clone d'intérêt. De plus, le nombre d'aliquots fabriqués pour ces banques représentent une sécurité, d'ailleurs les exigences nécessaires pour leur maintenance et conservation sont décrites dans le chapitre 18.2 de la partie II des BPF - Maintenance de la banque de cellules et conservation des enregistrements. En effet, si le fabricant venait à perdre sa WCB, il pourrait en recréer une à partir de la MCB. Cependant, s'il perdait sa MCB, il serait contraint d'arrêter la production et la commercialisation. Il doit donc veiller à avoir une quantité suffisante de sa MCB et la stocker dans différents endroits sécurisés.

Par ailleurs, la réglementation exige aussi par le paragraphe 41 de l'annexe 2 des BPF : « *En tant qu'étapes du cycle de vie du produit, la création des lots de semence et des banques de cellules, y compris des générations initiales ou secondaires, doivent être réalisées dans des conditions appropriées. Cela doit inclure un environnement contrôlé de façon appropriée afin de protéger le lot de semence et la banque de cellules, ainsi que le personnel les manipulant. Durant la création du lot de semence et de la banque de cellules, aucune autre matière vivante ou infectieuse (par ex., virus, lignées cellulaires ou souches cellulaires) ne doit être manipulée simultanément dans la même zone ou par les mêmes personnes. Pour les étapes précédant la création de la banque de semence ou de cellules initiales, durant lesquelles on peut appliquer uniquement les principes des BPF, la documentation prouvant la traçabilité, y compris les documents relatifs aux composants utilisés durant le développement et susceptibles d'avoir un impact potentiel sur la sécurité du produit (par ex., réactifs d'origine biologique), depuis l'approvisionnement initial et le développement génétique, doit être fournie, si cela est applicable. »*

II-2.2 Culture cellullaire ou Upstream process : expansion cellulaire et production en bioréacteur

La production d'un lot à l'échelle industrielle commence par cette étape. L'étape d'UpStream Process (USP) est elle-même composée de plusieurs expansions cellulaires de plusieurs dimensions jusqu'à la clarification avant de passer aux étapes de DownStream Process (DSP).

Les exigences réglementaires liées à cette étape de production sont décrites dans le chapitre 18.3 - Chapitre 18.3 Culture cellulaire / Fermentation de la Partie II des BPF.

La première étape de la production est la décongélation d'un tube de la banque cellulaire de travail préalablement fabriquée. Une fois décongelées, les cellules sont mises en culture. Le milieu contient tous les nutriments essentiels au bon fonctionnement du métabolisme cellulaire (glucose, acides aminés, sels et éléments minéraux, vitamines, ect…).

Ensuite, la production consiste à réaliser une expansion cellulaire, soit faire augmenter la densité de cellules viables dans les meilleures conditions, dans le but d'obtenir le maximum de produit fini de qualité. La mise à l'échelle est faite en plusieurs passages successifs dans des contenants aux volumes de tailles croissantes, pour ne pas stresser les cellules.

La première étape d'expansion est faite en shake flash, puis la culture est transférée en wave bag, et enfin en bioréacteur.

Pendant toutes ces étapes, les conditions de cultures sont définies précisément pour permettre une expansion exponentielle de la concentration en cellules viables et de qualité. Plusieurs paramètres sont importants, notamment le milieu de culture ajouté qui apporte des éléments nutritifs et biactifs nécessaires au métabolisme des cellules. Il faut aussi un environnement physico-biréactifs adéquate à leur développement, en limitant au maximum les variations de pH, et assurant un environnement isotonique. Et enfin, les cellules en culture sont en suspension dans le milieu, il faut donc assurer un environnement mécanique qui protège les cellules par rapports aux contraintes hydrodynamiques.

En effet, les cellules étant des organismes vivants, leur viabilité nécessite des conditions particulières de cultures et un suivi quotidien des paramètres pour leur permettre une expansion exponentielle de qualité. Si les cellules venaient à subir un stress, le métabolisme complet de celles-ci serait perturbé, par conséquent la viabilité et la capacité de la cellule à produire une molécule de qualité sera impacté.

La phase d'expansion prend fin lorsque la concentration optimale est atteinte. Les cellules sont dans un bioréacteur et peuvent produire la molécule d'intérêt jusqu'à la fin de leur viabilité. Le bioréacteur est un biocatalyseur, c'est une enceinte régulée qui permet la production de micro-organismes par la gestion des paramètres physico-chimique comme la température, le pH, la pression en dioxygène et dioxyde de carbone ou l'agitation (Figure 9) (28). Des sondes de prélèvements sont aussi réalisées *via* un système sécurisé pour faire des contrôles des co-produits générés par le métabolisme des cellules (glucose, lactate, ions, ammoniums, ect…).

Mobius 50 L Bioreactor Mobius 200 L Bioreactor Mobius 1000 L Bioreactor Mobius 2000 L Bioreactor

Figure 9 - Illustration bioréacteur Mobius (Millipore) (28)

Il existe plusieurs stratégies d'alimentation pour la production en bioréacteur. Le discontinu ou « Batch » (culture initiale sans ajout de milieu), le semi-continu ou « Fed-batch » (culture initiale + ajout de milieux de culture pendant le run), le continu (culture initiale + ajout de milieux de culture en continu) et la perfusion ave recyclage des cellules. La stratégie vise à obtenir des conditions qui permettent une prolifération des cellules optimales, la production de la molécule d'intérêt de qualité, la prévention des contaminations, ainsi qu'une bonne régulation et homogène du procédé de culture.

II-2.3 Purification ou Downstream process

Le Downstream process intervient donc à la fin de la culture cellulaire. La partie DSP a pour objectif de garantir la qualité, le rendement et la stérilisation des produits. Les étapes de cette partie de la production consistent à récolter la protéine d'intérêt, puis de purifier par différentes étapes de chromatographie dans le but d'éliminer tous les déchets et impuretés liées à la production afin d'obtenir un produit de qualité, pur et qui soit sûr pour l'administration chez le patient.

Les exigences réglementaires liées à cette étape de production sont décrites dans le chapitre 18.4 - Récolte, isolement et purification et le chapitre 18.5 – Étape d'élimination / Inactivation virale de la Partie II des BPF.

La première étape est la récolte ou autrement dit la clarification primaire du milieu de culture qui correspond à la séparation entre la production et les cellules productrices ou déchets liées à la production.

À la suite de l'étape d'USP, la protéine d'intérêt se retrouve soit en intracellulaire, soit en extracellulaire, directement sécrétée dans le milieu de culture.

Dans le premier cas, qui est le plus courant avec les cellules CHO couramment utilisées pour la production d'anticorps monoclonaux, la protéine est extracellulaire, il convient donc de récupérer le milieu de culture exempte des cellules productrices ou des débris cellulaires présents. Il existe plusieurs manières de réaliser cette récolte, soit par centrifugation soit par filtration.

Dans le second cas, si la protéine est en intracellulaire et non excrétée, cas le moins favorable, il faut d'abord récupérer toutes les cellules présentes dans le bioréacteur en éliminant le milieu de culture. Puis pratiquer une lyse de la cellule pour récupérer la molécule produite. Pour réaliser cette lyse, plusieurs méthodes sont possibles soit mécanique (homogéniseur, broyeur, homogéniseur à gaz, ou sonification), soit chimique et enzymatique (lyse osmotique, modification de la force ionique ou pH, utilisation de détergents, lyse enzymatique).

Une fois la protéine d'intérêt isolée des cellules de production et du milieu de culture, une étape de concentration est réalisée soit par précipitation soit par filtration. Le plus couramment utilisé dans l'industrie de production d'anticorps monoclonal, reste la filtration tangentielle qui assure un rendement correct avec moins de risque de colmatage du filtre et permet de réduire les volumes d'élution nécessaire pour les étapes de chromatographies suivantes.

La seconde étape du DSP est la purification de la solution de protéines pour avoir le produit fini le plus pur et le plus sûr (29).

Il existe un panel complet de techniques de chromatographie mis à disposition des développeurs de procédés de fabrication qu'ils peuvent adapter en fonction des caractéristiques de la protéine à purifier. En effet, la stratégie de purification doit prendre en compte la connaissance des propriétés physico-chimiques de la molécule d'intérêt dans son environnement, mais aussi la qualité attendue et les contraintes économiques et environnementales liées à la production. Le but de celles-ci étant d'obtenir la plus grande pureté et en quantité suffisante le plus simplement possible. Les différents types de chromatographie possibles sont la chromatographie d'exclusion stérique, la chromatographie échangeuse d'ions, la chromatographie par interactions hydrophobes, la chromatographie en phase inverse et la chromatographie d'affinité (29).

La purification commence par une chromatographie de capture sur le principe de la chromatographie d'affinité. Elle a pour objectif d'éliminer les impuretés en retenant la protéine d'intérêt sur le support de chromatographie. À la suite de cette capture, les industriels utilisent généralement une chromatographie échangeuse d'ions qui permet d'améliorer la pureté de la molécule (29).

Puis la dernière étape de purification est appelée l'étape de « polishing » ou l'étape de polishage, avec une chromatographie hydrophobe. Elle permet d'éliminer les dernières traces d'impureté notamment des substances étroitement apparentées à la protéine cible (polymères, fragments et autres formes mal repliées) (29).

Enfin, l'étape finale du DSP est l'inactivation virale. C'est une étape cruciale réalisée par nanofiltration pour qu'aucun virus ne se retrouve dans le produit final.

II-2.4 Mise en forme pharmaceutique

La mise en forme pharmaceutique consiste à conditionner le produit fini sous la forme galénique administrable chez le patient. Les exigences réglementaires liées à cette étape de production sont décrites dans le chapitre 9 - Conditionnement et étiquetage d'identification des substances actives et des intermédiaires de la Partie II des BPF. La mise en forme pharmaceutique peut être réalisée par le fabricant, mais peut aussi être sous-traitée.

C’est une étape critique de la fabrication du médicament. Pendant cette étape, sont ajoutés des excipients qui visent à maintenir la stabilité et la qualité du produit jusqu’à l’administration chez le patient. C’est une étape d’autant plus critique pour les biomédicaments qui sont des protéines fragiles. Il faut donc que les choix des excipients soient minutieusement réalisés pour qu’ils ne dénaturent pas, n’aient pas d’influence sur l’activité de la protéine ou qu’ils ne provoquent pas d’effets indésirables graves chez le patient. Puis, en fin de production le produit fini en vrac est filtré sur un filtre stérilisant et conditionné selon la forme pharmaceutique défini pour ce produit.

Dans le cas des anticorps monoclonaux, ils sont commercialisés sous 2 formes pharmaceutiques principales : la lyophilisation, lorsque la molécule le permet, elle permet une meilleure conservation ou sous forme injectable (flacon, ampoule ou seringue). Dans le cas des formes injectables, le remplissage se doit d’être de façon aseptique pour limiter les risques de contamination lors de l’administration chez le patient (29).

La production d’un anticorps monoclonal est une succession d’étapes complexes. Aujourd’hui, ce procédé est mature, adapté à la production à grande échelle. Ce n’est pas un procédé universel, mais les lignes directrices restent les mêmes ce qui offre aux CDMO une opportunité de développement de leurs activités vers la production de biomédicament. Cependant, la fabrication de molécules biologiques nécessite du personnel qualifié avec des compétences scientifiques spécialisées. Des équipements et des infrastructures qui assurent la performance et la production en toute sécurité tout au long du procédé de fabrication.

Ce sont ses particularités liées à la production de médicaments biologiques, notamment les anticorps monoclonaux, ainsi que les exigences associées à ces médicaments qui sont abordées à partir du paragraphe suivant.

II-3 Milieux

II-3.1 Locaux

La partie II des BPF dédie le chapitre 4 de cette directive aux bâtiments et installations dans le but de créer et aménager des locaux adaptés qui permettent de réduire les contaminations et d'optimiser les actions de production en termes de flux.

II.3.1.1 Conception et construction des locaux

La partie II.4.1 concerne la conception et la construction les locaux.

« 4.11 Les bâtiments et les installations doivent avoir une surface adaptée pour permettre une implantation rationnelle des équipements et des matières, afin d'éviter les confusions et toute contamination. »

Cette exigence met en avant la conception et l'encombrement liés aux équipements et aux installations. Une zone de production correctement agencée facilite le travail du personnel de production et limite le risque de contamination.

En accord avec le point précédent, le paragraphe 4.14 spécifie qu'il est nécessaire d'avoir des zones identifiées ou un autre système maîtrisé pour réaliser des activités spécifiques comme la réception, l'identification, l'échantillonnage et la quarantaine des matières entrantes en attendant leur libération ou leur refus, une zone dédiée aux opérations de production, ou encore une zone dédiée aux opérations de contrôles en laboratoire.

Par ailleurs, le paragraphe 4.16 exige que les laboratoires et opérations associés doivent être normalement séparés des zones de production, à l'exception des contrôles réalisés en cours de procédés.

La segmentation et l'organisation des bâtiments et installations sont un prérequis primordial dans la conception et la construction de locaux destinés à la production de médicaments.

« 4.10 Les bâtiments et les installations utilisés pour la fabrication des substances actives et des intermédiaires doivent être localisés, conçus et construits de manière à faciliter leur nettoyage, leur maintenance et les opérations associées aux types et aux stades de fabrication. (…) Installations conçues pour réduire au minimum les risques de contamination et limiter l'exposition à des contaminants microbiologiques indésirables, si nécessaire. »

Puis l'annexe 2 des BPF, partie A.6 complémente la partie II : *« Les installations de fabrication et de stockage, les spécifications des procédés et des conditions environnementales doivent être conçues pour empêcher la contamination extrinsèque des produits. »*

La conception des locaux passe aussi par une zone qui facilite les activités de maintenance, et le nettoyage. Le nettoyage des locaux étant une activité importante dans le but de garder une zone de production propre et exempte de contaminations.

Stratégie de production multi-produits

Une zone de production n'est pas toujours dédiée à la fabrication d'un seul produit. Par conséquent, l'Annexe 2 des BPF, partie A.8 couvre par ce paragraphe la stratégie de production multi-produits.

« La fabrication dans une installation multi-produits peut être acceptable lorsque les considérations ou les mesures suivantes, ou équivalentes (appropriées en fonction des types de produit concernés), font partie intégrante d'une stratégie de contrôle efficace destinée à empêcher toute contamination croisée : la connaissance des caractéristiques principales de tous les organismes et cellules dans la même installation, identification de toutes les voies potentielles de contamination croisée (utilisation de composé à usage unique), les mesures de contrôles visant à éliminer les organismes et les spores avant la fabrication d'autres produits, la fabrication par campagne. »

Flux personnels et matières

« 4.13 Le flux des matières et le flux du personnel dans les locaux et les installations doivent être conçu de manière à éviter les confusions ou la contamination. »

« 4.42 Des mesures appropriées doivent être établies et mises en œuvre pour éviter la contamination croisée par le personnel, les matières, etc... lors de leurs déplacements d'un local dédié à un autre. »

La gestion des flux dans la zone de production est primordiale dans le but de ne pas créer de contaminations croisées. Les flux sont donc décrits dans des procédures dédiées permettant et dans la mesure du possible, le flux du personnel se doit être séparé du flux de matière.

Ce qu'il faut retenir

En ce qui concerne la conception et la construction des locaux dans le but d'éviter les contaminations et d'avoir une zone de production optimisée pour les activités :

- Une zone correctement agencée et délimitée en fonction des activités
- Une zone construite de manière à être facilement nettoyable et facile à entretenir
- Une stratégie de production multi-produits couverte par les mesures prédéfinies dans l'annexe 2 des BPF
- Un flux de personnel et des matières identifiés

II-3.2 Environnement

L'environnement de la zone de production se doit d'être contrôlé afin de satisfaire les exigences en lien avec la classification environnementale de la zone et de limiter les contaminations.

II.3.2.1 Utilités

« 4.20 Toutes les utilités qui peuvent avoir un impact sur la qualité des produits (par exemple, la vapeur, les gaz, l'air comprimé, le chauffage, la ventilation et la climatisation) doivent être qualifiées et surveillées de manière appropriée, et des actions doivent être prises lorsque les limites spécifiées sont dépassées. Les plans de ces systèmes d'utilités doivent être disponibles. »

Cette directive exige la mise en place d'un système permettant de monitorer au quotidien par l'intermédiaire de plan de contrôles environnementaux ou d'alarme de détection les différents éléments qui pourraient avoir un impact sur la qualité du produit.

Gestion de l'air distribuée

« 4.21 Une ventilation appropriée, une filtration de l'air et un système d'extraction doivent être mis en place, si nécessaire. Ces systèmes doivent être conçus et construits de manière à minimiser les risques de contamination et de contamination croisée, et doivent inclure des équipements de contrôle de la pression de l'air, de la contamination microbiologique (si nécessaire), de la contamination particulaire, de l'humidité et de la température selon le stade de fabrication. Une attention particulière doit être accordée aux zones où les substances actives sont exposées à l'environnement. »

La circulation de l'air dans les zones de production est un facteur important dans la limitation des contaminations, en fonction de la classification de la zone de production selon la norme ISO 14644-1. En effet, la norme ISO 14644-1, 2015 spécifie la classification de la propreté de l'air des salles propres, des zones propres et des dispositifs séparatifs tels que définis dans l'ISO 14644-7 en termes de concentration des particules en suspension dans l'air.

Par conséquent, la concentration des particules en suspension dans l'air est très contrôlée afin de respecter les directives environnementales liées à la classification de la zone concernée et d'éviter les contaminations.

Annexe 2 des BPF, Partie A.11 apporte une précision au paragraphe 4.22 de la partie II des BPF en spécifiant : *« Les centrales de traitement d'air doivent être conçues, construites et entretenues afin de minimiser le risque de contamination croisée entre les différentes zones de fabrication et peuvent nécessiter d'être dédiées à une zone. »*

Un monitoring en permanence avec des systèmes d'alarme appropriés de différents paramètres comme les cascades de pression doit être réalisés comme décrit dans l'annexe 2 des BPF, Partie A.12. Le taux d'humidité, la température ambiante sont aussi des paramètres qui doivent être suivis afin d'assurer la conformité de la zone de production.

En outre, afin de contrôler les contaminations possibles, des plans de contrôles environnementaux seront conçus et planifiés conformément aux directives de l'annexe 2 des BPF Partie A.5 et A.6.

Gestion des fluides

S'assurer de la qualité de l'eau utilisée dans les zones de production est essentiel. En effet, l'eau à disposition dans la zone de production peut servir à la fabrication de la substance active. Il va de soi que la qualité de l'eau doit être contrôlée selon les exigences.

« 4.30 Il doit être démontré que l'eau utilisée pour la fabrication des substances actives est adaptée à son utilisation prévue. »

Et celui-ci est complété par le paragraphe 4.31 qui spécifie qu'en l'absence d'autres justifications, l'eau utilisée dans le procédé de fabrication doit au minimum être conforme aux recommandations de l'OMS pour la qualité de l'eau potable.

D'après le paragraphe 4.32, lorsque la qualité de l'eau est plus stricte que l'eau potable alors un contrôle sur la qualité physico-chimique et/ou microbiologique est demandé, comme le dénombrement des germes totaux, le dénombrement des germes indésirables et/ou la concentration en endotoxines. Tous ses contrôles le but d'assurer la qualité du produit et la sécurité du patient.

« 4.34 Lorsque le fabricant d'une substance active non stérile prétend ou revendique qu'elle peut être utilisée dans un procédé ultérieur pour la fabrication d'un médicament (produit de santé) stérile, l'eau utilisée pour les étapes finales d'isolement et de purification doit être contrôlée et suivie, pour le dénombrement des germes totaux, des germes indésirables, et pour sa concentration en endotoxines. »

De la même manière, lorsque l'eau utilisé dans le procédé de fabrication est traitée par le fabricant, il se doit d'avoir un procédé de traitement validé et surveillé avec des seuils d'actions appropriés, paragraphe 4.33.

D'après le paragraphe 4 .23 : La tuyauterie fixe doit être identifiée de manière appropriée. Cela peut être réalisé en identifiant chaque ligne de tuyauterie, par de la documentation, par un système de contrôle informatisé, ou par tout autre moyen équivalent. La tuyauterie doit être implantée de manière à éviter tout risque de contamination des intermédiaires ou des substances actives.

Et en ce qui concerne la tuyauterie destinée à accueillir les effluents, elles doivent être de tailles adaptées et munies d'un siphon ou d'un dispositif anti-retour, le cas échant, 4.24.

« 4.50 Les eaux usées, les rejets et autres déchets (par exemple, les sous-produits de fabrication, solides, liquides, ou gazeux), à l'intérieur et en provenance des bâtiments, ou dans leur environnement immédiat, doivent être évacués de manière appropriée en toute hygiène et sécurité. Les réservoirs et / ou les tuyauteries utilisées pour les rejets doivent être clairement identifiés. »

L'annexe 2 des BPF, partie A.17 complète cette exigence en précisant : « *Les systèmes de drainage doivent être conçus de façon à neutraliser et à décontaminer efficacement les effluents afin de minimiser le risque de contamination croisée. La réglementation locale doit être appliquée afin de minimiser le risque de contamination de l'environnement extérieur en fonction du risque associé au danger biologique des déchets. »*

La gestion des fluides, eaux pour utilisation pour la production ou le nettoyage, les rejets d'effluents, doit être respectée afin de limiter les contaminations. Et pour les effluents, il faut s'assurer de l'absence de contamination de l'environnement extérieur à l'unité de production.

Éclairage

4.50. Toutes zones de fabrication doivent être équipées d'un éclairage approprié afin de faciliter le nettoyage, l'entretien et le bon déroulement des opérations.

Hygiène et entretien des locaux

4.70 et 4.71 : « *Les bâtiments utilisés pour la fabrication des intermédiaires et des substances actives doivent être convenablement entretenus, réparés et maintenus propres.* »

« Des procédures écrites doivent être établies, attribuant la responsabilité de l'hygiène et décrivant les plannings de nettoyage, les méthodes, les équipements et les produits utilisés pour le nettoyage des bâtiments et des installations. »

L'entretien et le bionettoyage est une étape primordiale dans l'activité de production. Le bionettoyage va permettre d'éliminer ou de réduire la charge d'une potentielle contamination dans l'environnement, et d'éviter de probables contaminations croisées entre 2 lots de productions, ou 2 produits différents.

Par ailleurs, la traçabilité de ces actions de bionettoyage est importante pour s'assurer de la bonne tenue des locaux. Il est donc exigé dans le 6.20 de la partie II des BPF : « *Les enregistrements de l'utilisation, du nettoyage, de la décontamination et / ou de la stérilisation et de l'entretien des principaux équipements, doivent mentionner la date, l'heure (si nécessaire), le produit et le numéro de chaque lot fabriqué dans ces équipements, ainsi que la personne ayant réalisé le nettoyage ou l'entretien.* »

La pratique du bionettoyage est encadrée par la validation de nettoyage par l'annexe 15 des BPF : Qualification et Validation et adaptée dans la Partie II chapitre 12 Validation des BPF.

Le principe de validation de nettoyage se base sur les procédures en vigueur permettant de nettoyer de manière efficace les équipements et les locaux. Elle permet par échantillonnages et analyses par méthodes analytiques de statuer sur l'efficacité du bionettoyage appliqué dans le but de réduire ou éliminer des éléments de contaminations.

Ce qu'il faut retenir

Dans l'environnement de production dans le but de limiter les contaminations :

- Avoir un système de monitoring permanent dans la zone concernée : contrôles des cascades de pression, humidité, température, plan de contrôles environnementaux.
- Gestion des utilités, notamment du recyclage de l'air par une centrale de traitement de l'air conçue et entretenue correctement afin d'éviter les contaminations.
- La qualité de l'eau utilisée dans les processus de fabrication doit être validée et surveillée.
- La tuyauterie fixe doit être identifiée, et les effluents dans le cas échéant doivent être évacués sans avoir d'impact sur l'environnement.
- La zone de production doit toujours être éclairée convenablement.
- L'entretien des locaux doit être réalisé selon un plan défini de bionettoyages.
- Le bionettoyage appliqué doit être validé afin d'assurer son efficacité.

II-4 Méthode

II-4.1 Management de la qualité

Le management de la qualité est décrit dans la partie II des BPF. Cependant, il existe aussi d'autres référentiels qualité qui permettent la mise en place d'outils dans le respect de l'esprit qualité, tels que les ICH Q (directives qualités) ou les normes ISO.

Les ICH, issues de l'International Council for Harmonisation of technical requierements, sont des directives qui sont établies par le conseil international d'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain. Ce conseil se charge donc d'harmoniser les exigences réglementaires entre l'Europe, le Japon et les Etats-Unis. Les ICH ont été créées pour s'assurer du respect des exigences dans 4 domaines qui sont, la sécurité, l'efficacité, un domaine multidisciplinaire et enfin la qualité. Les ICHQ qui sont des exigences qualité ont notamment été prises en compte dans la rédaction des BPF, comme l'ICHQ10 – Pharmaceutical quality system, pour la base du système qualité pharmaceutique et l'ICHQ9 – Quality risk management pour la base de la gestion du risque qualité.

La norme ISO reconnue dans le domaine du management de la qualité par la certification est l'ISO 90001. La norme ISO 9001, dont la dernière version date de 2015, définit les critères et les exigences pour la mise en place d'un système de management de la qualité. Il s'agit d'un document de 31 pages reconnu et utilisé dans 170 pays qui précise la trame générale de l'organisation d'une démarche qualité (30).

La qualité est primordiale dans la pratique de fabrication, d'autant plus dans le domaine pharmaceutique. En effet, la maîtrise et le respect de la qualité tout au long du cycle de production assurent la fabrication d'un produit conforme aux spécifications et assurant la sécurité du patient à qui il est destiné.

La qualité est l'affaire de tous, et il est de *« la responsabilité de toutes les personnes impliquées dans la fabrication », 2.10 de la partie II des BPF*, de respecter et de faire respecter l'esprit qualité. Chaque employé participant à une activité liée à la production du médicament (fabrication, documentation, maintenance des équipements, contrôle qualité, ect.) est donc concerné de la direction jusqu'au personnel de fabrication, 2.11 de la partie II des BPF.

II.4.1.1 Système du management de la qualité

Cette partie des BPF est donc directement liée avec les directives internationales ICHQ10 – Pharmaceutical quality system, pour établir la base du système qualité pharmaceutique.

« 2.19. Afin d'atteindre l'objectif qualité de manière fiable, il doit y avoir un système qualité exhaustif et correctement mis en œuvre incorporant les bonnes pratiques de fabrication, de contrôle de la qualité et de gestion du risque qualité. »

Selon le 2.12 de la partie II des BPF, il est donc nécessaire pour toute entreprise de fabrication de mettre en place un *« système de gestion de la qualité doit couvrir la structure organisationnelle, les procédures, les procédés et les ressources, ainsi que les activités nécessaires pour garantir la conformité de la substance active aux spécifications attendues de qualité et de pureté. Toutes les activités relatives à la qualité doivent être définies et documentées. »*

Un système de management de la qualité robuste assure toutes les étapes de fabrication ainsi que la traçabilité de celles-ci, en passant de la formation du personnel, aux étapes de production, jusqu'au contrôle qualité du produit fini.

Néanmoins, ce n'est pas un système infaillible, par conséquent les dérives potentielles sont aussi cadrées par le paragraphe 2.16 de la partie II des BPF *« Tout écart aux procédures établies doit être documenté et expliqué. Les écarts critiques doivent faire l'objet d'une enquête qui doit être documentée de même que ses conclusions. »*

Et point 2.18 de la partie II des BPF *« Des procédures doivent exister afin de notifier en temps utile aux responsables du management, les inspections réglementaires, les manquements graves au respect des BPF, les défauts du produit et les actions s'y rattachant. »*

II.4.1.2 Gestion du risque qualité : ICHQ9

Cette partie des BPF quant-à-elle est directement liée avec les directives internationales ICHQ9 – Quality risk management pour la base de la gestion du risque qualité.

Un processus de production n'est pas sans risque, il est donc nécessaire de mettre en place « *un processus systématique d'évaluation, de maîtrise, de communication et de revue des risques qualité de la substance active,* le 2.20 de la partie II des BPF.

« 2.21 Le système de gestion du risque qualité doit garantir que :
- l'évaluation du risque qualité est basée sur la connaissance scientifique, l'expérience du procédé et, au final, est liée à la protection du patient par la communication avec l'utilisateur de la substance active ;
- le degré d'effort, de formalisation et de documentation du processus de gestion du risque qualité est proportionné au niveau de risque considéré. »

Dans le cas des médicaments biologiques à usage humain, l'annexe 2 des BPF donne plus de spécificité :

« Ces procédés biologiques peuvent présenter une variabilité inhérente, de sorte que la gamme et la nature des sous-produits peuvent varier. Les principes de gestion du risque qualité (Quality Risk Management, QRM) sont donc particulièrement importants pour cette classe de matières, et doivent être appliqués afin de développer une stratégie de contrôle durant toutes les étapes de la fabrication, de façon à minimiser la variabilité et à réduire le risque de contamination et de contamination croisée. »

En effet, le risque est d'autant plus présent avec des médicaments biologiques, la variabilité liée aux étapes de production et au comportement de la molécule, ajoute un risque en plus comparé aux médicaments chimiques. Par conséquent, il est d'usage pour ces médicaments d'adapter la gestion du risque, pour assurer la sécurité et la qualité du produit fini.

II.4.1.3 Responsabilités de la qualité / production

La qualité est donc présente tout au long du cycle de production car *« Toutes les activités relatives à la qualité doivent être enregistrées au moment où elles sont réalisées »,* 2.15 de la partie II des BPF.

Cependant, il est nécessaire d'après le 2.13 de la partie II des BPF d'avoir une unité « *qualité indépendante de la production responsable à la fois de l'assurance de la qualité et du contrôle de la qualité.* »

Par conséquent, il a été partagé les responsabilités liées à la qualité entre les deux unités de production et qualité dans le but d'assurer la gestion de la qualité (Tableau 6).

Tableau 6 - Tableau récapitulatif des responsabilités entre qualité et production, selon les BPF(4)

Responsabilités qualité	Responsabilités production
2.32 Responsabilités qui ne peuvent être déléguées : - 2.32.1/2 Libération/refus de toutes substances actives/intermédiaires et un système de libération/refus des matières premières/intermédiaires/articles de conditionnement et d'étiquetage. - 2.32.3 Revue des dossiers de production de lot et enregistrement du laboratoire de contrôle - 2.32.4 La vérification que les écarts critiques font l'objet d'une enquête et sont solutionnés. - 2.32.5/6 L'approbation de toutes les spécifications et des instructions de production dans le dossier maître ; de toutes les procédures qui ont un impact sur la qualité des intermédiaires ou des substances actives - 2.32.7 La vérification que les audits internes (auto-inspections) sont bien réalisés. - 2.32.8/9 8. L'approbation des contrats de fabrication en sous-traitance des intermédiaires et des substances actives ; des modifications qui ont un impact potentiel sur la qualité des intermédiaires ou des substances actives - 2.32.10 La revue et l'approbation des protocoles et des rapports de validation - 2.32.11/12/13/14 La vérification que les réclamations en rapport avec la qualité font l'objet d'une enquête et sont solutionnées ; que des systèmes efficaces sont utilisés pour la maintenance et l'étalonnage des équipements critiques ; que les matières sont contrôlées de manière appropriée et que les résultats sont enregistrés ; que des données de stabilité permettent de justifier les dates de recontrôle ou de péremption et les conditions particulières de stockage des substances actives et / ou des intermédiaires si nécessaire ;	2.4 Responsabilités pour les activités de production : - 2.4.1 La préparation, la revue, l'approbation et la distribution des instructions pour la production des intermédiaires ou des substances actives conformément à des procédures écrites (voir pour déplacer dans le documentaire) - 2.4.2 La production des substances actives et le cas échéant, des intermédiaires conformément à des instructions préalablement approuvées ; - 2.4.3 La revue de tous les dossiers de production de lot et la vérification qu'ils sont complets et signés ; - 2.4.4 La vérification que tous les écarts sont enregistrés et évalués, que les écarts critiques font l'objet d'une enquête dont les conclusions sont enregistrées - 2.4.5/6/7 Vérification de la bonne tenue des locaux, des équipements et la documentation associée - 2.4.8 La vérification que les protocoles et les rapports de validation sont revus et approuvés - 2.4.9 L'évaluation des propositions de modification relatives aux produits, aux procédés et aux équipements ; - 2.10 La vérification que les locaux et les équipements nouveaux, et le cas échéant modifiés, sont qualifiés.
2.30 Impliqué dans tous les sujets en rapport avec la qualité	
2.31 Revoir et approuver tous les documents appropriés en rapport avec la qualité	

II.4.1.4 Autres missions liées au management de la qualité

La réalisation d'audits internes selon un planning approuvé est demandée dans le but de vérifier la conformité des substances actives aux principes BPF, 2.50 de partie II des BPF. À la suite de ses audits, les actions correctives doivent être documentées et menées à termes, selon le 2.51 de la partie II des BPF.

La revue qualité des substances actives est indispensable pour vérifier la régularité du procédé, 2.60 de la partie II des BPF.

« 2.61 Les résultats de cette revue doivent être évalués et la nécessité de mettre en œuvre des actions correctives ou des revalidations doit être estimée. Les raisons de la mise en œuvre de telles actions correctives doivent être documentées. »

II-4.2 Système documentaire

Le système documentaire est un des piliers du management de la qualité. Il suit les référentiels qualité déjà cités précédemment comme les BPF, la norme ISO 9001.

D'après la norme ISO 9001, le système documentaire se construit sous format pyramidal (Figure 10)(31).

Figure 10 - Pyramide documentaire, norme ISO 9001 (31)

Voici les différents étages :

- Le manuel qualité : il décrit la politique de l'entreprise en matière de management de la qualité et la structure du système. Il permet la communication externe et interne.
- Les procédures : elles formalisent un ensemble de règles et d'actions pour obtenir un résultat défini. Elles définissent précisément qui fait quoi, comment, où et pourquoi.
- Les instructions de travail : on retrouve ici les modes opératoires et autres documents de travail (consignes...) qui codifient dans le détail les opérations à mener.
- Les enregistrements : ils ont pour fonction de prouver les résultats des opérations et d'assurer leur traçabilité.

Cette architecture documentaire, adaptée à la production de médicaments, est ensuite détaillée dans la partie II des BPF, 6. Documentation et enregistrements.

« 6.10 Tous les documents relatifs à la fabrication des intermédiaires ou des substances actives doivent être préparés, vérifiés, approuvés et distribués selon des procédures écrites. »

Tous les documents en lien avec la production doivent être écrits en détail, puis approuvés par le service d'assurance qualité pour enfin être transmis pour les activités qu'ils concernent. La vie de ce document, révision, remplacement, retrait se doit d'être maîtrisée pour assurer la traçabilité des changements, 6.11 de la partie II des BPF.

II.4.2.1 Archivage

« 6.12 Une procédure doit être établie pour la conservation de tous les documents appropriés. »

« 6.13 Tous les enregistrements relatifs à la production, aux contrôles et à la distribution doivent être conservés au moins un an après la date de péremption des lots concernés. Pour les substances actives avec des dates de recontrôle, les enregistrements doivent être conservés pendant au moins 3 ans après la distribution complète du lot. »

Les bonnes pratiques liées à la gestion de cette documentation sont strictes, il est important de garder une traçabilité pour permettre la sûreté du produit, même après la libération sur le marché.

« 6.16 Les spécifications, les instructions, les procédures et les enregistrements peuvent être conservés sous forme, soit d'originaux ou de copies conformes, tels que photocopies, microfilms, microfiches, ou par tout autre moyen fidèle de reproduction des documents d'origine. »

Par ailleurs, s'il est demandé de retrouver une donnée sur un de ces documents, ceux-ci doivent être « *facilement disponibles dans l'établissement où les activités décrites dans ces enregistrements ont été réalisées »*, 6.15 de la partie II des BPF.

II.4.2.2 Bonnes pratiques de documentation

« 6.14 Lorsque des données sont enregistrées sur la documentation, elles doivent l'être de manière indélébile dans des zones prévues à cet effet, immédiatement après avoir réalisé les activités correspondantes, avec l'identification de la personne qui les a saisies. Les corrections apportées aux données doivent être datées et signées et laisser lisibles les données d'origine. »

« 6.18 Lorsque des signatures électroniques sont utilisées sur des documents, elles doivent être certifiées et sécurisées. »

La traçabilité des actions renseignée sur les documents doit être faite de manière à ne perdre aucune information. Chaque action doit être justifiée et tracée pour permettre le suivi lors de la réconciliation de la documentation liée à la production d'une substance active.

II.4.2.3 Le dossier maître de production

6.40 de la partie II des BPF : « *Afin d'assurer l'uniformité d'un lot à l'autre, des instructions pour chaque intermédiaire et substance active doivent être préparées sur un document maître, datées et signées par une personne et vérifiées, datées et signées de manière indépendante par une personne de l'unité qualité. »*

Le dossier maître de production est donc un dossier préparé en amont de la production, détaillant pour un produit donné, chaque matière, chaque consommable, chacune des étapes de production, de contrôle qualité, et les spécifications liées à ce produit, comme le décrit la liste exhaustive des informations à retrouver dans ce dossier, 6.41 de la partie II des BPF.

II.4.2.4 Le dossier de production de lot (Batch Record)

« 6.50 Des dossiers de production de lot doivent être préparés pour chaque intermédiaire et substance active, et inclure une information complète relative à la production et au contrôle de chaque lot. »

Le dossier de production de lot répertorie toute la documentation liée à chaque étape de production, jusqu'aux contrôles qualité pour la production d'un produit avec un numéro de lot unique donné. Il doit inclure l'enregistrement de la réalisation complète de chaque étape significative selon la liste exhaustive décrite dans le 6.52 de la partie II des BPF.

II.4.2.5 Revue des dossiers de production de lot

« 6.70 Des procédures écrites doivent être établies et suivies pour la revue et l'approbation des dossiers de production et de contrôles en laboratoire des lots, y compris pour le conditionnement et l'étiquetage, afin de déterminer la conformité de l'intermédiaire ou de la substance active aux spécifications établies avant la libération ou la distribution du lot. »

La revue du dossier de production est une étape importante, elle est réalisée en aval de la production, une fois la substance active conditionnée. Elle permet un verrou à postériori, d'assurer la qualité dans les activités réalisées lors de la fabrication conformément aux exigences. Elle assure ainsi la sécurité et la qualité du produit fini.

« 6.71 Pour les étapes critiques du procédé, les dossiers de production et de contrôle en laboratoire des lots doivent être revus et approuvés par l'unité qualité, avant la libération ou la distribution de chaque lot de substance active. Pour les étapes non critiques du procédé, les dossiers de production et de contrôle des lots en laboratoire peuvent être revus par le personnel qualifié de production, ou par d'autres unités suivant des procédures approuvées par l'unité qualité. »

« 6.72 Tout rapport relatif à un écart, une enquête, ou une non-conformité aux spécifications doit être revu comme partie intégrante du dossier de lot, avant que le lot ne soit libéré. »

Enfin l'unité qualité, fait quant-à-elle son audit qui permettra d'approuver que toute la production ait été menée dans le respect des exigences et autorisera la libération du produit fini, conforme, de qualité et sans danger pour le patient.

II-4.3 Amélioration continue

Le service d'amélioration continue associe la qualité et la productivité. En effet, ce secteur a pour but de gérer la performance des procédés industriels et la qualité des produits, car l'entreprise doit maintenir un certain niveau de qualité de son système qualité pharmaceutique. L'amélioration continue est une manière pour les industriels de mettre en avant des points faibles à améliorer dans le but de produire avec la qualité mais en réduisant aussi les coûts de production.

C'est dans cette dynamique de performance qu'a évolué l'approche du Lean. Historiquement, le Lean provient des usines de Toyota dans le but d'améliorer les délais et de réduire les coûts. Ainsi, les objectifs de cette méthode sont de satisfaire les exigences du client, l'amélioration des processus et l'optimisation des performances de l'entreprise.

C'est une démarche qui trouve toute sa place dans l'industrie pharmaceutique là où les industriels se font concurrence. Elle permet une approche d'amélioration sur la collaboration des équipes dans le but d'améliorer la maîtrise des processus et donc les performances de l'entreprise, en optimisant à la fois la qualité et les coûts de production.

II.4.3.1 Les outils d'amélioration continue

Plusieurs outils Lean ont été développés auprès des industriels et particulièrement auprès des industries pharmaceutiques, ils peuvent être utilisés dans tous les services de l'entreprise dans le but d'améliorer les performances (32) :

- **La méthode du 5S** qui décrit successivement les 5 étapes à réaliser pour optimiser l'espace de travail (Trier, Ranger, Nettoyer, Maintenir l'ordre et Être rigoureux)
- **Le Kaizen** : une stratégie où les collaborateurs travaillent ensemble et de manière proactive pour instaurer des améliorations régulières et progressives dans le processus de fabrication
- **Le Kanban** : une méthode de régulation de flux des matières à la fois au sein de l'usine et auprès des fournisseurs.
- **Les KPI** (Key Performance Indicators) : des mesures conçues pour suivre et encourager les progrès vers les objectifs critiques de l'organisation.
- **Le PDCA** (Plan, Do, Check, Act) : méthodologie itérative pour la mise en œuvre de la production Lean.
- **Le Poka Yoke** : outils de management visuel qui repose sur la détection et la prévention des erreurs de conception dans le but d'avoir 0 défaut.
- **Le management visuel** : regroupe l'ensemble des indicateurs et affichages visuels utilisés dans les usines pour améliorer la communication de l'information.
- La **maintenance** productive totale : une approche d'amélioration de la maintenance préventive dont le but est de maximiser le temps de fonctionnement des équipements.
- **Les 5 Pourquoi** : méthodologie de résolution de problèmes qui met l'accent sur la résolution du problème sous-jacent au lieu d'appliquer des solutions rapides qui ne traitent que les symptômes immédiats du problème.

L'amélioration continue en dehors de outils Lean utilisée se retrouve aussi dans le système de management de la qualité. La maîtrise des écarts survenus est décrite dans le paragraphe 6.53 de la partie II des BPF, ainsi que la maîtrise des modifications dans le chapitre 13 de la partie II des BPF.

« 6.53 Des procédures écrites doivent être établies et suivies pour la conduite des enquêtes sur les écarts critiques ou les non-conformités aux spécifications d'un lot d'intermédiaire ou de substance active. L'enquête doit s'étendre aux autres lots qui pourraient être concernés par la non-conformité ou l'écart en question. »

« 13.10 Un système de maîtrise des modifications formalisées doit être établi pour évaluer toutes les modifications qui peuvent affecter la production et le contrôle des intermédiaires ou des substances actives. »

Ce qu'il faut retenir

- Système de management de la qualité : BPF construit avec l'ICHQ10, assure la maîtrise complète de la qualité.
- Gestion du risque qualité : tout au long du processus de production, et d'autant plus ciblé sur les médicaments biologiques du fait de leur variabilité.
- Système documentaire : architecture pyramidale de la documentation.
- Les documents doivent être écrits, remplis et conservés conformément aux exigences.
- Le Lean donne des outils qui permettent l'optimisation de la qualité et des performances.
- La maîtrise des écarts et des changements est réglementée par les BFP pour éviter tout impact sur la qualité du produit.

II-5 Matériel

II-5.1 Les équipements de fabrication

La Partie II Chapitre 5 des BPF est dédiée aux réglementations des équipements de fabrication.

II.5.1.1 Conception et construction

« 5.10 Les équipements utilisés pour la fabrication des intermédiaires et des substances actives doivent être conçus, dimensionnés et implantés de façon appropriée à leur utilisation, leur nettoyage, leur décontamination (si nécessaire) et à leur entretien. »

Les équipements utilisés en production sont adaptés pour le processus de production, identifiés et qualifiés de manière à pouvoir réaliser des activités conformément aux bonnes pratiques de fabrication.

Dans la pratique des activités de bioproduction, ces équipements se doivent d'être utilisés de manière à garantir la sécurité et la qualité du produit par rapport aux contaminations. Le paragraphe 5.15 de la partie II des BPF précise qu'il est préférable d'utiliser des équipements fermés ou confinés, mais que lorsque celui-ci doit être ouvert, des précautions appropriées doivent être prises pour réduire au minimum le risque de contamination.

L'annexe 2 des BPF partie A.9 quant-à-elle est plus spécifique en ce qui concerne l'application à la fabrication de biomédicament, notamment : « Pour les opérations de finition (secondaires), la nécessité de disposer d'installations spécifiques et de considérations supplémentaires telles que les besoins spécifiques du médicament biologique et des caractéristiques d'autres produits, y compris les produits non biologiques, dans la même installation. D'autres mesures de contrôle pour les opérations de finition peuvent inclure la nécessité d'ajout de séquences spécifiques, des régulations de vitesses de mélange, de temps et de température, des limites d'exposition à la lumière, et des mesures de confinement et de nettoyage en cas de dissémination. »

Et en ce qui concerne la manipulation des organismes et cellules vivantes y compris pour l'échantillonnage, l'annexe 2 des BPF, partie A.13 précise que les équipements utilisés doivent être conçus pour empêcher toute contamination durant le procédé.

II.5.1.2 Maintenance et entretien des équipements

La maintenance des équipements est indispensable au bon fonctionnement de celui-ci.

Le paragraphe 5.20 de la partie II des BPF exige que des procédures et un planning soient mis en place pour la maintenance préventive des équipements.

« 5.21 : Des procédures écrites doivent être établies pour le nettoyage des équipements et leur remise à disposition pour la fabrication des intermédiaires et des substances actives. Les procédures de nettoyage doivent être suffisamment détaillées pour permettre aux opérateurs de nettoyer chaque équipement de manière efficace et reproductible. »

L'entretien et le nettoyage des équipements sont des prérequis nécessaires pour une utilisation optimale lors des activités de production, paragraphe 5.22 de la partie II des BPF.

« 5.24 et 5.25 : Les équipements non dédiés doivent être nettoyés entre la production de deux produits différents afin de prévenir la contamination croisée.

Les critères d'acceptation relatifs aux résidus ainsi que le choix des procédures et des agents de nettoyage doivent être définis et justifiés. »

« 6.21 Lorsque des équipements sont dédiés à la fabrication d'un intermédiaire ou d'une substance active, alors les enregistrements individuels de l'utilisation des équipements ne sont pas nécessaires si la traçabilité de l'enchaînement des lots d'intermédiaire ou de la substance active est assurée. En cas d'utilisation d'équipements dédiés, les enregistrements de leur nettoyage, de leur entretien et de leur utilisation, peuvent être intégrés aux dossiers de lots ou conservés séparément. »

Le nettoyage des équipements est une étape indispensable entre deux produits différents et contraignante en termes de temps et de ressources. Par conséquent, lorsque cela est envisageable, l'utilisation d'équipements ou de consommables à usage unique permet de s'affranchir du nettoyage.

« 5.26 Les équipements doivent être identifiés quant à leur contenu et leur statut de propreté par des moyens appropriés. »

L'identification est importante pour l'aspect pratique des activités de production.

« 5.30 Les appareils de contrôle, de pesée, de mesure, de surveillance et de test, qui sont critiques pour assurer la qualité des intermédiaires et des substances actives, doivent être étalonnés conformément à des procédures écrites et à un planning établi. »

Les équipements se doivent d'être étalonnés, le suivi des systèmes informatisées lorsque ceux-ci en possèdent est demandé dans le paragraphe 5.4 de la partie II des BPF.

II-5.2 Qualification des équipements

« 12.30 Avant de débuter les opérations de validation d'un procédé, une qualification appropriée des équipements critiques et des systèmes auxiliaires doit être réalisée. La qualification est habituellement conduite en réalisant les opérations suivantes, de manière individuelle ou combinée. »

- la qualification de conception (QC) : preuve documentée que la conception projetée des locaux, des équipements ou des systèmes, est bien adaptée à l'utilisation prévue ;
- la qualification d'installation (QI) : preuve documentée que les équipements ou les systèmes, tels qu'installés ou modifiés, sont conformes à la conception initialement approuvée et / ou aux exigences des utilisateurs ;
- la qualification opérationnelle (QO) : preuve documentée que les équipements ou les systèmes, tels qu'installés ou modifiés, fonctionnent comme prévu à l'intérieur des limites opératoires préétablies ;
- la qualification de performance (QP) : preuve documentée que les équipements et les systèmes auxiliaires, une fois raccordés ensemble peuvent fonctionner de manière efficace et reproductible, sur la base de la méthode opératoire et des spécifications approuvées.

La qualification permet de cadrer le domaine d'application utilisable de l'équipement lors de la production. Par ailleurs le point 5.12 de la partie II des BPF spécifique que les équipements de production doivent être utilisés seulement à l'intérieur des limites opératoires de leur qualification et de leur validation.

« 12.60 Les systèmes et les procédés doivent être périodiquement évalués afin de vérifier qu'ils fonctionnent encore de manière valide. Lorsqu'aucune modification significative n'a été faite sur le système ou le procédé, et qu'une revue de qualité confirme que le système ou le procédé produit régulièrement une matière conforme à ses spécifications, il n'y a normalement pas besoin de revalider. »

Ce qu'il faut retenir

- Ils sont conçus, implantés de façon appropriée de manière qu'ils soient pratiques d'utilisation, de nettoyage, de décontamination et de maintenance.
- Ces équipements se doivent d'être qualifiés pour être utilisés en production.
- Des dispositions particulières doivent être prises pour limiter les contaminations lors de manipulation en milieu ouvert.
- La maintenance et l'étalonnage doivent être gérés dans le but de maintenir la performance des équipements.
- Le nettoyage des équipements doit être validé afin de minimiser le risque de contamination.
- Les équipements doivent être qualifiés et la qualification doit faire l'objet d'une revue périodique.

II-6 Matières

Les matières sont en contact direct avec le produit, elles se doivent être vérifiées, contrôlées et approuvées avant toute utilisation pour la production. La partie 7. Gestion des matières, de la partie II des BPF décrits les exigences nécessaires concernant toutes les matières.

II-6.1 Matières premières

« *2.17 : Aucune matière ne doit être libérée ou utilisée avant son évaluation complète et satisfaisante par l'unité qualité, à moins que des systèmes appropriés ne soient en place pour autoriser une telle utilisation. »*

Le fabricant doit disposer d'un système d'évaluation des matières et des fournisseurs de matières critiques, et ces mêmes fournisseurs doivent être au par avant approuvés par l'unité qualité, 7.11 et 7.10. « *Et les matières refusées doivent être identifiées et gérées avec un système de quarantaine conçu pour éviter toute utilisation non autorisée en fabrication »,* selon le 7.44.

II.6.1.1 Réception et quarantaine

« *7.20 : Lors de la réception et avant acceptation, chaque contenant ou ensemble de contenants de matières doit être examiné visuellement afin de vérifier la conformité de l'étiquetage (y compris la correspondance entre le nom utilisé par le fournisseur et celui utilisé de manière interne, s'il est différent), l'intégrité des scellés, d'identifier les contenants endommagés et les éventuelles altérations ou contaminations du produit. Les matières doivent être maintenues sous quarantaine jusqu'à ce qu'elles aient été échantillonnées, examinées ou contrôlées si nécessaire, et libérées pour utilisation. »*

Le dispositif de gestion des matières sur le site débute à réception de la matière. Le fabricant se doit de vérifier l'exactitude des matières réceptionnées. Puis une fois réceptionnées, ces matières subissent un échantillonnage et un contrôle afin d'être libéré pour la production, 7.21 et 7.3.

II.6.1.2 Stockage

« 7.40 : Les matières doivent être manipulées et stockées de manière à éviter leur dégradation, leur contamination et la contamination croisée. »

« 7.42 : Les matières doivent être stockées dans des conditions et pour une durée qui n'affectent pas défavorablement leur qualité et doivent normalement être gérées de telle sorte que le stock le plus ancien soit utilisé en premier. »

Les matières doivent être stockées de manière à maintenir l'intégrité et la qualité de celles-ci. Une réévaluation sera faite s'il est nécessaire de contrôler avant son utilisation, selon le 7.50.

II.6.1.3 La documentation liée aux matières

« 7.10 : Il doit exister des procédures écrites décrivant la réception, l'identification, la mise en quarantaine, le stockage, la manutention, l'échantillonnage, les contrôles, l'approbation ou le refus des matières. »

BPF Partie II – 6.3 « *Enregistrements sur les matières premières, les intermédiaires, les substances actives, les articles de conditionnement et d'étiquetage. »*

II-6.2 Particularité des substances actives fabriquées par culture cellulaire/fermentation

Dans le cas des substances actives fabriquées par culture cellulaire ou fermentation, il faut aussi prendre en compte le caractère biologique des matières utilisées. Le chapitre 18 de la partie II des BPF - Dispositions spécifiques pour les substances actives fabriquées par culture cellulaire / fermentation, détails les dispositions à respecter pour la production à partir de ces matières.

« 18.13 La production des substances actives ou des intermédiaires par culture cellulaire ou par fermentation met en œuvre des procédés biologiques tels que la culture de cellules ou l'extraction et la purification de substances issues d'organismes vivants. (…) Les matières premières utilisées (milieux de culture, composants du tampon) peuvent favoriser la croissance potentielle de contaminants microbiologiques. Selon la source, la méthode de préparation et l'utilisation prévue de la substance active ou de l'intermédiaire, le contrôle de la biocharge, de la contamination virale et / ou des endotoxines pendant la fabrication et la surveillance du procédé aux étapes appropriées peuvent être nécessaires. »

« 18.14 Des contrôles appropriés doivent être établis à tous les stades de la fabrication pour assurer la qualité de l'intermédiaire et / ou de la substance active. Bien que les dispositions ne débutent qu'à l'étape de culture / fermentation des cellules, les étapes précédentes (par exemple, la création d'une banque de cellules) doivent être réalisées suivant des contrôles appropriés de procédé. Ces dispositions couvrent la culture / fermentation des cellules à partir de l'utilisation en fabrication d'une ampoule extraite de la banque de cellule. »

Une sécurité renforcée par des contrôles, liée à l'utilisation de matière biologique est donc mise en place dans le but de produire un médicament biologique de qualité et sûr pour le patient.

II-6.3 Clone de production

Le clone de production est une cellule immortelle utilisée comme cellule usine pour produire la molécule d'intérêt. Ce clone de production provient d'une banque cellulaire de travail, qui elle-même provient d'une banque cellulaire maîtresse.

La gestion de ce clone, et des banques cellulaires dont il provient est contrôlée par l'Annexe 2 des BPF sous son paragraphe – Système de lot de semence et de banque cellulaire et par le paragraphe 18.2. Maintenance de la banque de cellules et conservation des enregistrements de la partie II des BPF.

18.20 « L'accès aux banques de cellules doit être limité au personnel autorisé. »

La création de ces banques doit se faire dans des conditions appropriées, selon le point 41 :

« Cela doit inclure un environnement contrôlé de façon appropriée afin de protéger le lot de semence et la banque de cellules, ainsi que le personnel les manipulant. Durant la création du lot de semence et de la banque de cellules, aucune autre matière vivante ou infectieuse ne doit être manipulée simultanément dans la même zone ou par les mêmes personnes. Pour les étapes précédant la création de la banque de semence ou de cellules initiales, durant lesquelles on peut appliquer uniquement les principes des BPF, la documentation prouvant la traçabilité, y compris les documents relatifs aux composants utilisés durant le développement et susceptibles d'avoir un impact potentiel sur la sécurité du produit, depuis l'approvisionnement initial et le développement génétique, doit être fournie, si cela est applicable. »

Les banques cellulaires sont traitées de la même manière que les autres matières, elles doivent être contrôlées (absence de contaminant) et libérées avant utilisation d'un de ces clones. « *Et les preuves de la stabilité et de la capacité de récupération des banques doivent être documentées et les enregistrements doivent être conservés de façon à permettre l'évaluation des tendances »,* selon le paragraphe 42 de l'annexe 2 des BPF.

18.21 de la partie II et 43 de l'annexe 2 des BPF : *« Les banques de cellules doivent être conservées dans des conditions de stockage conçues pour maintenir leur viabilité et prévenir leur contamination. »*

Points 43 et 45 de l'annexe 2 : Les conditions de stockages doivent remplir ces critères, la banque doit être scellée, clairement étiquetée et maintenue à une température appropriée. Et un inventaire du stock doit être conservé. Tout écart par rapport aux limites définies, ainsi que les actions correctives et préventives prises doivent être enregistré.

« 46. Il est souhaitable de fractionner les stocks et de conserver les stocks fractionnés à différents emplacements de façon à minimiser le risque de perte totale. Les contrôles effectués à ces emplacements doivent fournir les garanties décrites dans les paragraphes précédents. »

La gestion des banques cellulaires maîtresse ou de travail doit être minutieusement respectée dans le but d'assurer la qualité et la viabilité pour le clone de production qui sera par la suite utilisé pour la production. Par ailleurs, il est recommandé dans le point 18.23 de la partie II des BPF, qu'un contrôle périodique de ces banques peut être réalisé pour vérifier leur aptitude à être utilisée.

II-6.4 Le single use

Les matériaux single use ou les matériaux à usage unique sont de plus en plus présents et plus particulièrement dans les industries produisant des biomédicaments.

Ils apportent des bénéfices non-négligeables aux fabricants. Ils ont une facilité et rapidité de mise en œuvre qui offre une plus grande flexibilité du procédé de fabrication. Ils permettent de réduire les risques de contamination, mais aussi de passer outre les problématiques de validation de nettoyage (33). Et enfin, ils permettent des temps de rotation des lots plus courts et la réduction de l'empreinte durable de l'usine.

Malgré tous ces avantages, les dispositifs à usage unique se heurtent à des inconvénients majeurs qui sont les enjeux environnementaux qu'ils engendrent. La durabilité est un sujet important et très médiatisé dans tous les domaines de la vie quotidienne.

Le développement durable par définition est un développement qui répond aux besoins du présent sans compromettre la capacité des générations futures à leurs propres besoins.

Aux yeux de la société, les matériaux à usage unique et affiliés au « plastique » et représentent un fardeau écologique. Par conséquent, leur utilisation dans des procédés pour des productions à grande échelle est considérée comme une démarche qui nuit à l'environnement. La perception de l'impact de la bioproduction par la société est telle que les fabricants de ses matériaux et les fabricants utilisateurs développent un engagement scientifique et technique intensif sur les sujets pertinents comme l'environnement. La société attend que les fabricants pharmaceutiques soient impliqués dans l'impact du produit et de son rejet dans l'environnement, mais aussi de toutes les étapes de production, y compris les fournitures de toutes les matières premières, de la machinerie et de l'énergie, respective.

En effet, le fabricant de matériaux à usage unique se place dans une démarche durable en prenant en compte dans le développement de son produit de tout le cycle de vie jusqu'à son recyclage. Néanmoins, le fabricant utilisant les matériaux à usage unique se voit aussi impliqué dans l'impact durable de l'utilisation de ces matériaux.

Les fabricants impliqués dans le cycle de vie des matériaux à usage unique s'engagent alors dans un esprit durable qui consiste à allier de manière équitable trois points de vue : économique, écologique et sociétal. Les entreprises développent ainsi leurs responsabilités environnementales en préservant les ressources naturelles et l'écosystème environnant dans son ensemble. Les fabricants utilisant ces matériaux à usage unique visent à améliorer la durabilité à toutes les étapes de production tout en garantissant l'aspect qualitatif du procédé et du produit en lui-même.

Dans ce contexte, les systèmes à usage unique sont donc une alternative intéressante pour les fabricants de biomédicament leur permettant de réduire les risques sur le produit, et qui suite à l'analyse du cycle de vie de ces matériaux se trouvent être une solution respectueuse et allant vers une production plus durable.

Ce qu'il faut retenir

- Les matières doivent être contrôlées à réception et libérées par l'assurance qualité avant utilisation.
- Le stockage des matières doit maintenir l'intégrité et la qualité de celles-ci.
- Le fabricant doit s'assurer de la conformité des fournisseurs de ces matières.
- Toutes actions réalisées et le statut des matières doit être documentés et tracés via le système de gestion des matières.
- Les matières biologiques suivent les mêmes exigences mais avec des contrôles renforcés pour éviter les contaminations.
- La gestion des banques cellulaires maîtresse et de travail, et par conséquent du clone utilisé pour la production est primordiale pour assurer la qualité et la sécurité du produit fini.
- Les matériaux à usage unique sont une alternative intéressante pour les industriels, mais qui soulève une problématique d'une production plus durable.

II-7 Main d'œuvre

La main d'œuvre est une ressource clé de la réussite d'une production. Pour l'entreprise, un personnel qualifié, formé et efficace est un gain non-négligeable sur la performance et assure une maîtrise qui met en confiance les potentiels clients.

En effet, le personnel est garant tout au long de la fabrication de la bonne réalisation de la production dans le but d'obtenir un produit fini de qualité. Il est donc nécessaire de cadrer les besoins et exigences liées à la main d'œuvre.

II-7.1 Gestion du personnel

« 3.10 : La fabrication des intermédiaires et des substances actives doit être réalisée et supervisée par du personnel qualifié en nombre suffisant, ayant une formation initiale, une formation complémentaire et / ou une expérience appropriée. »

Un personnel qualifié représente une sécurité pour l'entreprise. Par leurs compétences et qualifications, elle s'assure du respect des opérations spécifiques et de l'application des BPF tout au long de la production comme il est demandé dans le 3.12 de la partie II des BPF.

II.7.1.1 L'hygiène du personnel

« 3.21 : Le personnel doit porter des vêtements propres adaptés à l'activité de fabrication dans laquelle il est impliqué et changer ces vêtements autant que de besoin. Des équipements de protection supplémentaires pour la tête, le visage, les mains et les bras, doivent être portés si nécessaire, afin de protéger les substances actives et les intermédiaires de toute contamination. »

Le personnel est tenu d'avoir de *bonnes pratiques en matière d'hygiène et de santé*, 3.20. D'après 3.22 et 3.23, le personnel doit aussi respecter les règles inerrantes à l'entrée en zone de production, comme ne pas fumer, ne pas manger ni boire et respecter d'habillage spécifique demandé. Le personnel se doit d'alerter lorsque son état de santé représente un risque pour la production et sera écarté temporairement de la fabrication, 3.4 de la partie II des BPF et Annexe 2 des BPF, Partie A.2 et A.3.

Et l'entreprise doit aussi mettre à disposition des locaux avec « *des sanitaires propres et adaptées, qui sont séparées des zones de fabrication »*, 4.15. L'entreprise s'engage aussi à mettre à disposition les consommables nécessaires à l'entrée en zone de production (vêtement de production) et de fournir des protections adaptées à l'activité réalisée dans le but de protéger le personnel et/ou le produit.

Annexe 2 des BPF, Partie A.4 : « Lorsqu'il s'avère nécessaire de minimiser le risque de contamination croisée, il faut veiller à restreindre le mouvement de tout le personnel (y compris le personnel du CQ, de la maintenance et du nettoyage) sur la base des principes QRM. »

Le personnel ne doit pas être une source de contamination pour le produit.

II.7.1.2 Le personnel interne et externe

Toutes les exigences décrites dans le BPF concernent le personnel interne à l'entreprise ainsi que les intervenants externes ou consultants.

D'après le 3.30, l'entreprise doit s'assurer que le personnel extérieur est qualifié et formé pour la pratique des activités réalisées sur le site de production. De plus, toutes les informations concernant le personnel externe doivent être enregistrées selon le 3.31.

II-7.2 Formation

Comme décrit en amont, un personnel formé est nécessaire à la production d'un médicament. La formation et la gestion des connaissances sont des piliers du système de management de la qualité (ICHQ10). Les formations sont une preuve de compétences, montrent l'importance et l'implication du personnel dans la qualité de la fabrication du médicament.

De plus, il complété dans l'Annexe 2 des BPF : « *Le personnel (y compris le personnel chargé du nettoyage, de la maintenance ou du Contrôle de la Qualité, CQ) travaillant dans des zones où sont fabriqués et contrôlés des substances actives et des médicaments biologiques, doit recevoir une formation initiale, puis continue, spécifique aux produits fabriqués et à leurs tâches, intégrant les mesures de sécurité propres à protéger le produit, le personnel et l'environnement.* »

Les BPF dans sa partie I, des points 2.10 au 2.14 décrivent les besoins en formations des personnels. Il est donc demandé que chaque employé est un plan de formation adapté aux activités qui sont recensées sur sa fiche de poste. Tout employé se doit d'avoir une formation initiale de sensibilisation aux concepts d'assurance qualité et liée au cadre réglementaire des BPF, ainsi que des instructions les bonnes pratiques en manière d'hygiène. En fonction de son poste, le personnel employé se verra soumis à une formation technique (théorique et pratique) et lorsque cela est nécessaire une formation opérationnelle spécifique à ses activités. À la suite de ces formations, une évaluation sur la compréhension et l'acquisition des compétences est obligatoire pour délivrer l'habilitation du personnel à réaliser l'activité.

C'est un processus avec une formation initiale, puis une formation continue et régulière qui doit être dispensé par des personnes qualifiées, 3.12 de la partie II des BPF. Ce processus de formation permet de maintenir les compétences du personnel et donc d'assurer une qualité constante dans la pratique des activités de production.

Ce qu'il faut retenir

- Personnel qualifié et en nombre suffisant
- Bonnes pratiques en matière d'hygiène et de santé pour veiller à la sécurité du produit
- Le personnel externe à l'entreprise respecte les mêmes exigences en termes de formation
- Un plan de formation dédié à chaque employé en fonction de ses activités
- Formation initiale et continue

II-8 Bilan de la partie II

La production pharmaceutique est un domaine extrêmement réglementé dans le but d'assurer un produit de qualité et pour l'administration en toute sécurité auprès des patients.

Toutes les exigences détaillées dans la partie précédente sont complexes et représentées sous forme de bilan sur la Figure 11 ci-dessous.

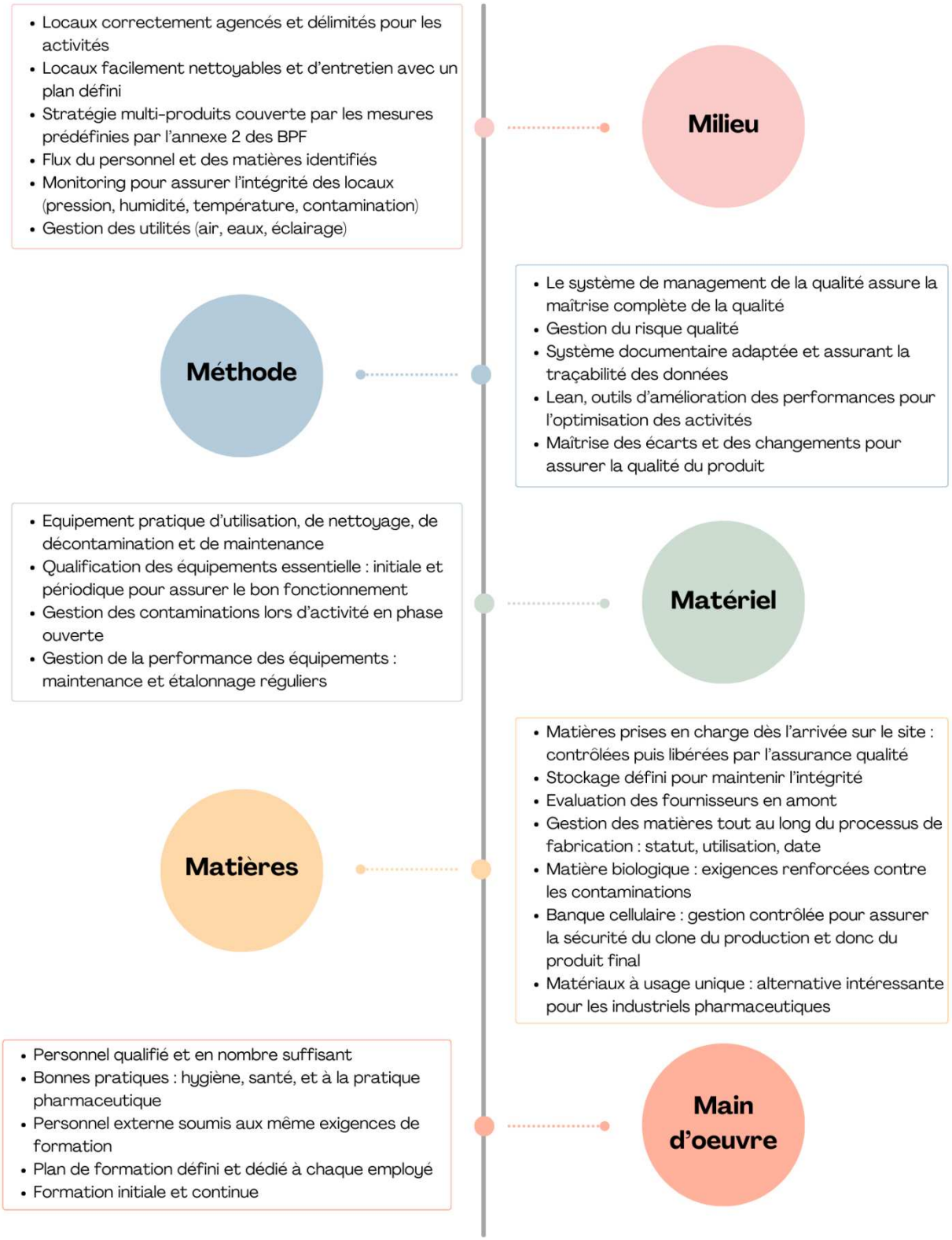

Figure 11 – Schéma bilan de la partie II

III- Exemple de la société MERCK Biodevelopment

III-1 Contexte

III-1.1 L'entreprise

MERCK est issue d'une officine achetée en 1668 à Darmstadt (Allemagne) par le pharmacien Friedrich Jacob Merck. MERCK est la plus ancienne entreprise pharmaceutique et chimique du monde. MERCK a célébré ces 350 ans en 2018, son ambition est de faire avancer les technologies pour la vie par l'innovation et la recherche.

L'entreprise est répartie en 3 secteurs d'activités :

- Healthcare : « Créer, améliorer et prolonger la vie. »
  Des médicaments de spécialités issus des biotechnologies dans les domaines de la cancérologie, la sclérose en plaques, les troubles de la fertilité et de la croissance. Spécialités d'origine chimique dans les pathologies thyroïdiennes, cardiovasculaires et métaboliques.
- Life Science : « Mettre notre recherche au service des chercheurs. »
  Outils et matériels utilisés par l'industrie pharmaceutique, les laboratoires et l'industrie agro-alimentaire pour rendre la recherche et la production biotechnologique plus simples, plus rapides et plus efficaces.
- Electronics : « Créer des perspectives brillantes et images cristallines. ». Semi-conducteurs utilisés dans l'électronique et permettant la transformation des communications, de la mobilité et des soins de santé. Matériaux, systèmes d'équipement et services de nouvelle génération qui révolutionnent l'électronique : cristaux liquides, OLED et LED par exemple. Vaste portefeuille de pigments et d'ingrédients actifs utilisés dans les industries automobiles et cosmétique notamment.

MERCK est une entreprise internationale présente dans 66 pays, qui emploie 60 300 collaborateurs pour un chiffre d'affaires de 22,2 milliards d'euros en 2022.

En France, MERCK est représenté à travers 11 sites d'activités, dont 7 de production. Parmi ceux-ci, le site MERCK Biodevelopment à Martillac qui produit pour les divisions HealthCare et Life Sciences de MERCK.

À la croisée des chemins de la recherche et de la production industrielle, le site MERCK Biodevelopement a pour mission principale d'assurer la production de substances actives pharmaceutiques par des protéines recombinantes. Les produits fabriqués sur le site permettent de réaliser des études de phases cliniques mais également de mettre sur le marché des lots commerciaux en conformité avec les normes BPF.

Le site de Martillac a été fondé en 1987, et il emploie aujourd'hui 470 collaborateurs et s'étend sur 72 000 m^2. Le site soutient l'activité de deux divisions du groupe, Life Science et HealthCare opérant sous l'entité légale Merck Biodevelopment S.A.S (34).

Le nouveau projet commercial dépend de la division Life Science qui elle-même dépend de l'organisation BioVV (Biologics and Viral Vector) présente à Martillac (France), pour la partie Biologics et à Carlsbad (US) pour la partie Viral Vectors (34).

BioVV est un partenaire CDMO international (Contract Development and Manufacturing Organization) qui propose des développements (petite échelle/grande échelle) et une

commercialisation de molécules biologiques pour des start-ups ou des petites entreprises de biotechnologie (34).

L'organisation Bio-VV propose ainsi à ses clients externes des solutions « clé en main », flexibles et personnalisées, pour le développement de leur projet. Elle met à leur disposition des infrastructures, une expertise et une offre de services avec une réelle compétence industrielle dans le respect des BPF (Bonnes pratiques de Fabrication), indispensables à l'obtention des agréments sanitaires dans les futurs pays de commercialisation.

Grâce à son expertise en développement de procédés et à ses technologies de biotraitement, l'organisation aide ses clients à atteindre leurs jalons, dans le respect de l'équilibre entre coûts, risques et rapidité d'accès aux phases cliniques. Elle leur permet également de transférer leurs procédés à n'importe quelle étape de développement de la protéine. Sur le site de Martillac, nous pouvons retrouver l'ensemble des offres de services proposées par l'organisation Bio-VV.

En effet, sous la fonction de sous-traitante pharmaceutique le site de Martillac fournit un service global pour :

- Fabrication et libération d'IDS (d'intermédiaire de Drug Substance) et de DS (Drug substance) (API) pour les phases cliniques
- Fabrication et libération d'IDS (d'intermédiaire de Drug Substance) et de DS (Drug substance) (API) pour les activités commerciales
- Analyses de contrôle qualité et études de stabilité (cliniques et commerciales)
- Développement et validation des méthodes analytiques
- Développement et validation de procédés
- Réalisation de banques cellulaires et microbiennes
- Génération de lignées cellulaires
- Support réglementaire sur les différentes phases de développement et de commercialisation

III-2 Expansion : demande de commercialisation

En effet, pour accompagner les différents projets clients, les équipes sont organisées selon les départements suivants : Production clinique et commerciale, MSAT, Développement et validation des procédés, Contrôle Qualité, Laboratoire de développement analytique, Gestion de projets, Cotation, Ingénierie, Réglementaire, Innovation et Coordination technique.

Le site de Martillac propose à ses clients un accompagnement complet depuis la phase préclinique jusqu'à la production commerciale, y compris un support analytique et réglementaire, ce qui permet un développement de la molécule de façon accélérée (35).

La mise en place d'une nouvelle unité de production offrant 2 nouvelles lignes de fabrication fait suite aux 60 millions d'euros d'investissements annoncés en 2021 et s'inscrit dans le projet du site de renforcer ses activités de bioproduction pré-commerciale et commerciale (35).

Les objectifs liés à la création de cette nouvelle unité de production sont d'offrir un passage rapide au stade commercial de production tout en offrant une réponse à des besoins personnalisés par clients et de permettre à l'entreprise d'accroître ces capacités de production.

L'atout majeur est de pouvoir accompagner les clients depuis le développement jusqu'à la production commerciale, en facilitant les différentes mises à l'échelle entre les différentes phases de production.

Cette expansion a débuté en 2018, le bâtiment dédié à la production commercial inauguré en octobre 2022 et mis en service pour la production des premiers lots en Mai 2023.

III-3 Amélioration vers une pratique durable

La construction d'une nouvelle unité de production de cette ampleur est un enjeu pour l'entreprise. Au-delà des ambitions de croissance de la capacité de production, la création d'un nouveau bâtiment a aussi un impact considérable sur l'environnement.

Merck Biodevelopment possède déjà une unité de production clinique datant de plus de 35 ans qui a servi de base pour certains aspects du projet. Néanmoins, il a été considéré tout un environnement autour de cette nouvelle unité pour tendre à une pratique de production plus durable.

L'aspect durable a été principalement dirigé sur trois axes, lors de la construction du nouveau bâtiment, sur le processus de production et par le personnel.

III-3.1 La durabilité à travers le nouveau bâtiment

En ce qui concerne l'élaboration du bâtiment, les impacts sur l'environnement ont été pensés selon des actions sur le design des locaux (CNC, HVAC, boucle d'eau détaillé dans le paragraphe 4.1). Les actions passives comme l'optimisation de la lumière du jour, une isolation suffisante ont été prises en compte dans la conception. De plus, les matériaux utilisés pour la construction du bâtiment (fourniture, sols, peinture) ont été choisis pour limiter l'empreinte carbone et le site de MERCK à Martillac possède aussi un parc de panneaux solaires permettant de générer des énergies renouvelables.

III-3.2 La durabilité à travers le procédé de production

L'application de l'esprit durable a aussi été pensé sur le procédé de fabrication. Plusieurs actions sont prises en considération dès le choix des matières premières avec la sélection de fabricants qui réalisent eux aussi des opérations durables pour l'environnement, mais aussi le choix d'utiliser un portefeuille innovant de produits chimiques verts.

Des actions sur la réduction du packaging et le choix de fournisseurs pour une réduction du transport, permettent de réduire l'impact sur l'environnement avant-même l'étape de fabrication sur le site.

En ce qui concerne la durabilité sur le procédé de fabrication, l'utilisation de matériel en single use avec une optimisation de leur capacité est une action qui réduit les consommations comparées aux matériaux à usage multiple, cela est détaillé dans le paragraphe III.7.2. Puis sur la fin du procédé de production, avec le programme de recyclage initié par le groupe MERCK et l'incinération des déchets de production par l'intermédiaire d'énergies renouvelables.

III-3.3 La durabilité à travers le personnel

La durabilité est aussi l'affaire de tous les employés de l'entreprise au quotidien. MERCK s'engage à inculquer une culture commune de l'esprit durable à chacun de ces collaborateurs. Cela passe notamment par des actions de communication comme des ateliers de sensibilisation à l'environnement, des formations sur le tri et le suivi des déchets liés à la production mais aussi du quotidien, et le partage de l'analyse environnementale et la définition des objectifs du site.

D'autres actions sont aussi mises en place pour favoriser l'écosystème dans lequel se trouve le site de MERCK biodevelopment à Martillac avec la mise à disposition de vélo pour les déplacements entre chaque bâtiment du site, la présence de ruche et la plantation d'arbres sur une parcelle proche du site pour enrichir la biodiversité sur le site.

Toutes ses actions entreprises permettent aussi de réduire l'impact de la production sur l'environnement et d'aller vers une industrialisation plus durable.

III-4 Milieu

III-4.1 Locaux

III.4.1.1 Conception et conception des locaux

Pour ce projet, un bâtiment de 27 000 m^2 a été entièrement pensé et créé pour la mise en place de lignes de bioproduction.

Ce bâtiment est constitué de 2 suites de production de 400 m^2 chacune, distinctes pouvant accueillir la production de 2 produits en simultanée.

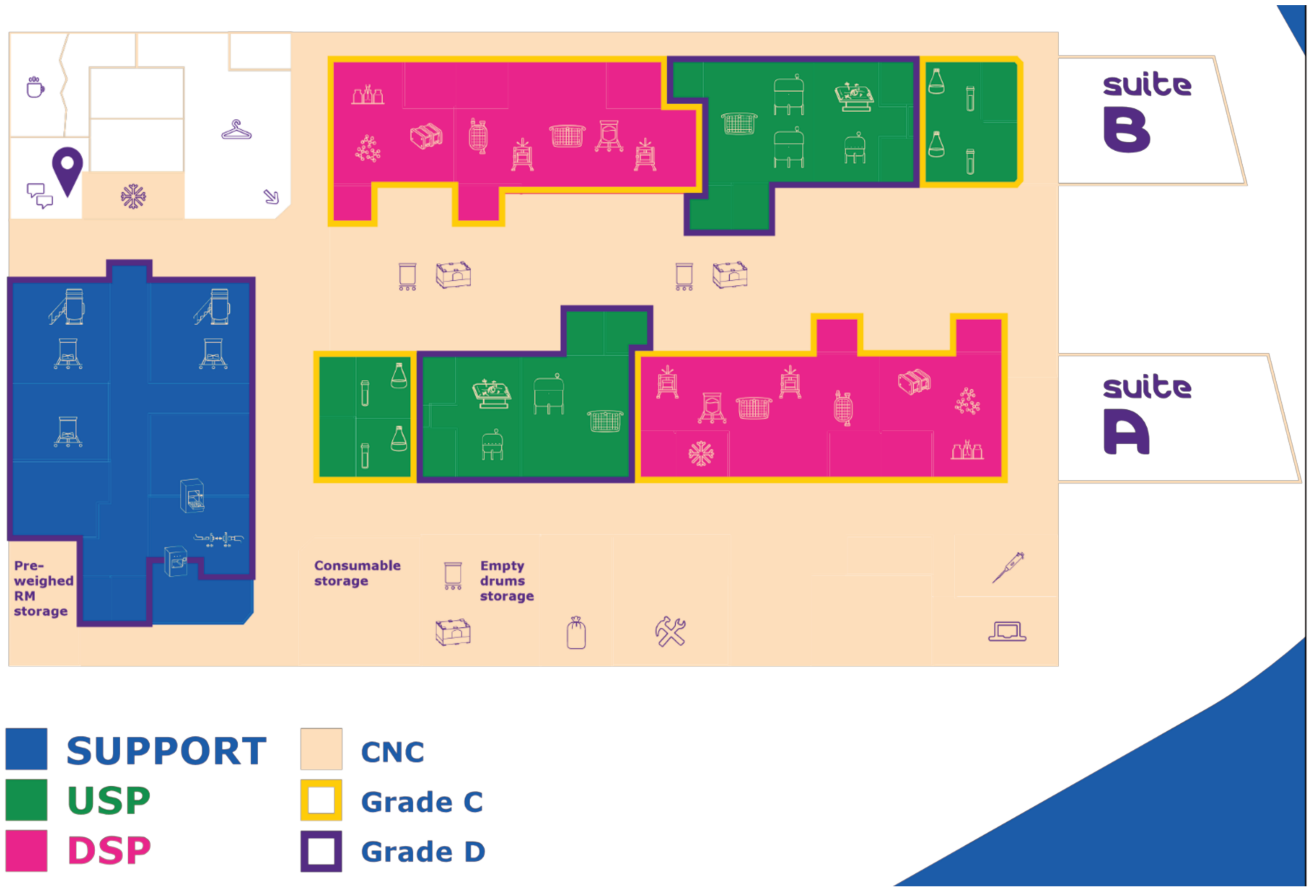

Figure 12 - Plan de la zone de production du nouveau bâtiment - MERCK Biodevelopment

Légende : USP : Upstream ; DSP : Downstream ; CNC : Classée Non Contrôlée

La Figure 12 illustre la répartition de la zone de production de la nouvelle unité de production selon la répartition suivante avec 2 suites de production principales.

Une suite de production dispose en enfilade reliée par un système de transmur (Figure 13) :

- 1 zone USP, présente en verte sur la figure 12, composée : 2 salles d'amplification à petite échelle (classées C) sur la gauche de la suite A, de salles d'amplification avec wavebag et bioréacteurs 200 L et 2000 L (classées D).
- 1 zone DSP (classée C), présente en rose sur le schéma de la figure 12.

Ensuite, indépendamment des suites de production, la zone de production dispose d'une zone support de 250 m^2, représentée en bleue sur le schéma (Figure 12), comprenant une laverie, un autoclave, une zone de stockage du matériel propre ou autoclavé, ainsi qu'une zone de préparation des milieux de culture et tampons nécessaires aux activités USP et DSP.

Figure 13 - Photos illustratices d'un transmur fermé (gauche) et ouvert (droite)

Enfin, l'innovation apportée lors de la construction de cette zone de production est la création d'une zone Contrôlée Non Classifiée (CNC) d'environ (1 350 m^2), représentée en beige sur la figure 12, entre les différentes suites classées.

Cette dernière est donc contrôlée mais pas classée, par conséquent, elle ne nécessite pas de conditions environnementales strictes. C'est une zone dédiée aux flux personnels et matériels entre les différentes suites de production et la zone support classifiée, elle n'est donc pas utilisée pour des activités GMP. Elle peut aussi permettre un stockage temporaire des consommables, matériels en attente de transfert dans une suite ainsi qu'un stockage temporaire des tampons avant transfert dans les salles de procédés USP/DSP de ces préparations via les transmurs. Dans cette zone CNC, on retrouve aussi la salle dédiée aux contrôles réalisés en cours de procédés qui est séparée des suites.

Les bénéfices liés à cette zone sont de réduire l'empreinte des salles classées à savoir :

- Réduire la gestion des monitorings environnementaux,
- Alléger l'habillage dans cette zone comparée aux zones classées,
- Adapter les bionettoyages pour en faciliter la réalisation et la fréquence.

III-4.2 Environnement

III.4.2.1 Gestion de l'air distribuée

Ce bâtiment est équipé de plusieurs Centrales de Traitement de l'Air (CTA) indépendantes de l'autre unité de production. Le système de régulation de l'air est régulé par plusieurs centrales de traitement de l'air (CTA) qui sont elles-mêmes précédées d'une centrale de prétraitement de l'air.

Les CTA maintiennent une qualité d'air constante au sein des salles de production à l'aide d'une filtration adaptée. Elles sont programmées de sorte à avoir une cascade de pression qui évite les contaminants et assure une meilleure intégrité des locaux.

Ce système de régulation de l'air offre un renouvellement de l'air avec 10% d'air neuf et 90% d'air en recirculation pour la majorité des salles de la production. Néanmoins, certaines salles sont à 100% d'air neuf, pour éviter toute contamination entre clones de différentes salles. Elle s'adapte pour fournir un renouvellement d'air par heure adaptée en fonction de l'utilisation de la zone de production. L'automatisation de ces CTA permet de maintenir les consignes de débit de soufflage et de pression ainsi que la régulation des températures de chacune des salles desservies. Elles sont aussi équipées de moteurs de ventilateurs et de filtres à haut rendement, ce qui optimise leur utilisation.

La gestion de ces nouveaux locaux avec ce système de traitement de l'air en comparaison avec l'unité clinique déjà en place permet 60% de maximisation des débits pour une empreinte classifiée et un volume de produit fabriqué similaire.

La gestion de ces CTA est réalisée par l'intermédiaire d'un logiciel. Ce logiciel est paramétré pour faire le suivi en temps réel des paramètres qu'elles régulent (pression, température et humidité) mais aussi d'avoir un système d'alarmes qui s'assure de la conformité des paramètres définis selon les procédures en vigueur.

III.4.2.2 La boucle d'eau pour production

Le système de gestion d'eau utilisée sur la nouvelle unité est commun avec l'unité clinique déjà existante.

C'est une boucle de distribution d'eau est conçue pour desservir de l'eau pour préparation injectable et de l'eau purifiée alimentée à partir de l'eau de ville. En ce qui concerne l'approvisionnement de l'eau directement dans la production du nouveau bâtiment, seul des points de puisage d'EPPI sont disponibles.

- **Production de l'eau pour utilisation pharmaceutique**

L'ensemble du système est composé de 3 sections gérées par des automates et la production de l'eau se fait selon le processus suivant :

1. L'eau de ville est filtrée par plusieurs filtres consécutifs de porosité décroissante allant de 20 µm jusqu'à 5 µm.
2. L'eau subit un premier traitement adoucissant avec charbon actif, ce qui permet l'éliminer les sels dissouts, les micros polluants, les odeurs, pour obtenir de l'eau adoucie.
3. Cette eau adoucie est stockée dans une cuve tampon à température contrôlée inférieur à 25°C pour ensuite être traitée.
4. Un traitement par UV est appliqué pour réduire la charge bactériologique et détruire l'ozone.
5. L'eau adoucie subit une osmose inverse suivi d'un dégazage pour éliminer les ions, les particules, les endotoxines et les molécules organiques, puis les gaz comme le CO_2.
6. Puis elle passe par une électrodésionisation dans le but d'éliminer les ions.
7. Enfin réalisation d'une ultrafiltration, qui permet d'obtenir en sortie de l'EPPI conformément aux exigences décrites dans la réglementation et les procédures du site de production.
8. L'EPPI passe ensuite dans le générateur d'ozone dans un objectif désinfectant pour l'élimination des potentiels agents pathogènes restants pour ensuite être stockée.

Cette production est suivie en température, et des contrôles sont réalisés régulièrement pour maintenir les seuils de conductivités, COT, ozone et température conformément aux spécifications.

- **Stockage et boucle de distribution d'eau pour préparation injectable (EPPI**) : l'EPPI produite est stockée, puis à nouveau décontaminée par UV, avant de passer à travers un échangeur d'eau glacé avant d'être distribuée directement au niveau des points de puisages en zone de production.

L'ensemble de l'installation est monitoré en permanence. Néanmoins des maintenances préventives sont programmées ainsi que les contrôles complémentaires (bioburden, endotoxines, conductivité, TOC). Les monitorings réguliers réalisés sur cette installation permettent d'assurer de la qualité physico-chimique et/ou microbienne de la production et de la distribution de l'eau dans la zone de fabrication.

Il existe aujourd'hui sur le marché plusieurs technologies pour la production d'eau purifiée ou injectable à usage médical, notamment l'ultrafiltration mais aussi la distillation. Avant le changement pour la production d'eau par ultrafiltration, l'entreprise fonctionnait avec un procédé par distillation. L'évolution de la production de l'eau par ultrafiltration est un choix stratégique comparé à l'utilisation d'un distillateur, en effet cela évite les chaudières à gaz et le système qui en découle ainsi que les échangeurs de chaleur. En conséquence indirect, cela permet la réduction des émissions de CO_2, réduction de la consommation d'énergie, de l'encombrement du système et de la maintenance. C'est donc un pas de plus vers une industrialisation plus durable, avec un coup réduit à l'utilisation pour l'entreprise. De plus, la distribution de l'eau à basse température contrairement à la production par distillation qui dessert de l'eau à 80°C permet l'éliminer le risque sécurité auprès du personnel utilisateur.

III.4.2.3 Hygiène et entretien des locaux

En ce qui concerne l'entretien des locaux, la stratégie de bionettoyage déjà déployée sur le bâtiment clinique a été adaptée à ces nouveaux locaux. La méthode validée est la même, ainsi que la formation à cette activité.

Le bionettoyage est ainsi réalisé par le personnel formé, selon un planning défini et renseigné sur le même support documentaire. Les fiches d'enregistrement des bionettoyages ont été adaptée à ce nouveau bâtiment mais continu d'assurer la traçabilité des actions réalisées.

Ce qu'il faut retenir

Le design pensé pour cette nouvelle zone de production offre :

- Design du bâtiment segmenté et organisé pensé dans le but de limiter les contaminations et d'optimiser les flux de production : suite en enfilade, zone CNC, grands espaces pour les flux
- Flux personnel et matières adapté et identifié
- Limitation de la manutention manuelle et réduction du risque d'incident
- Conception des locaux qui facilite les activités de bionettoyage, réalisation et fréquence
- Réduction de 40% d'énergie par lot produit (CTA)
- Gestion contrôlée de l'air par les CTA et le monitoring quotidien
- Sectorisation des CTA en fonction des salles et des clones présents pour éviter les contaminations croisées
- Réduction des contrôles environnementaux (CNC)
- Réduction des frais d'habillage (CNC)
- Système de production EPPI par ultrafiltration pour une eau de qualité conforme aux exigences
- Installation de production et distribution de l'EPU et de l'EPPI jusqu'à la zone de fabrication suivies et contrôlées par des automates
- Procédé de distribution par ultrafiltration est plus durable et augmente la sécurité pour les utilisateurs
- Stratégie et planification du bionettoyage afin d'assurer la propreté de la zone de production

III-5 Méthode

III-5.1 Management de la qualité

La gestion de la qualité est primordiale sur un site de production pharmaceutique. La qualité est un critère qui permet d'assurer la bonne réalisation des étapes de fabrication, et la traçabilité de toutes les actions réalisées pendant la production. Elle structure un cadre dans le but d'assurer la sécurité du médicament produit.

La performance des systèmes qualités et des activités est suivie de manière continue par le management et les propriétaires de processus à travers les indicateurs clés de performances afin d'assurer l'efficacité, l'efficience et l'amélioration continue.

Le système de gestion de la qualité est propre à chaque site de production cependant ils se doivent de suivre les lignes directrices de références des BPF.

Pour le site de MERCK Biodevelopment, le management de la qualité s'articule de la manière suivante :

- Système qualité : détaillé dans le point III-5.2.1
- Processus d'amélioration continue avec le Quality Index (suivre et piloter les performances de manière pertinente), les plaintes et alertes qualité, la gestion du risque qualité, la gestion des audits,
- Le processus de support : infrastructure, production et approvisionnement

III-5.2 Système du management de la qualité

Le système de management de la qualité se représente souvent avec un schéma pyramidal.

Dans le cas présent le site présent à Martillac, fait partie de l'entreprise internationale MERCK. Une partie de la qualité est donc commune à tous les sites détenus par cette entreprise.

- **Au sommet de la pyramide** se trouvent les standards qualité HCQ qui décrivent la politique globale qualité de MERCK inerrante à tous les sites détenus par l'entreprise.
- **Au centre** : les entrants stratégiques pour le site de MERCK Biodevelopment. Notamment le Manuel Qualité qui décrit le système de gestion de la qualité du site de MERCK Biodevelopment, couvrant le système qualité pharmaceutique (PQS) afin d'atteindre le niveau de contrôle désiré pour la réalisation de produits de haute qualité à travers l'application du développement pharmaceutique, des pratiques de production et de contrôle qualité tout en favorisant l'innovation et l'amélioration continue.

Ce manuel reprend sous forme de résumé les exigences essentielles liées au cycle de vie d'un produit pharmaceutique comme les principes de bonnes pratiques de fabrication (BPF) et les principes directeurs de l'ICH.

- Et enfin, **la base de la pyramide** est constituée de tous les sortants du système qualité qui permettent l'application au quotidien de la qualité dans les activités comme le système documentaire, et les paramètres qui évaluent la performance.

Le système qualité sur le site est présent pour assurer plusieurs grands axes nécessaires à la bonne conduite qualité au quotidien :

- Gestion des connaissances (documentation qualité) : documentation requise, contrôle de la documentation, archivage et documents électroniques,
- Gestion du personnel : requis de formation, compétences, sensibilisation et formation,
- Traitement des déviations, CAPA, plaintes et rappels,
- Gestions des changements,
- Gestion de la validation,
- Gestion des fournisseurs.

La qualité est donc omniprésente dans chacune des activités et ainsi, chaque employé est acteur principal de la culture qualité sur le site.

III-5.3 Système documentaire

Le système documentaire suit le schéma pyramidal instauré par le manuel de la qualité.

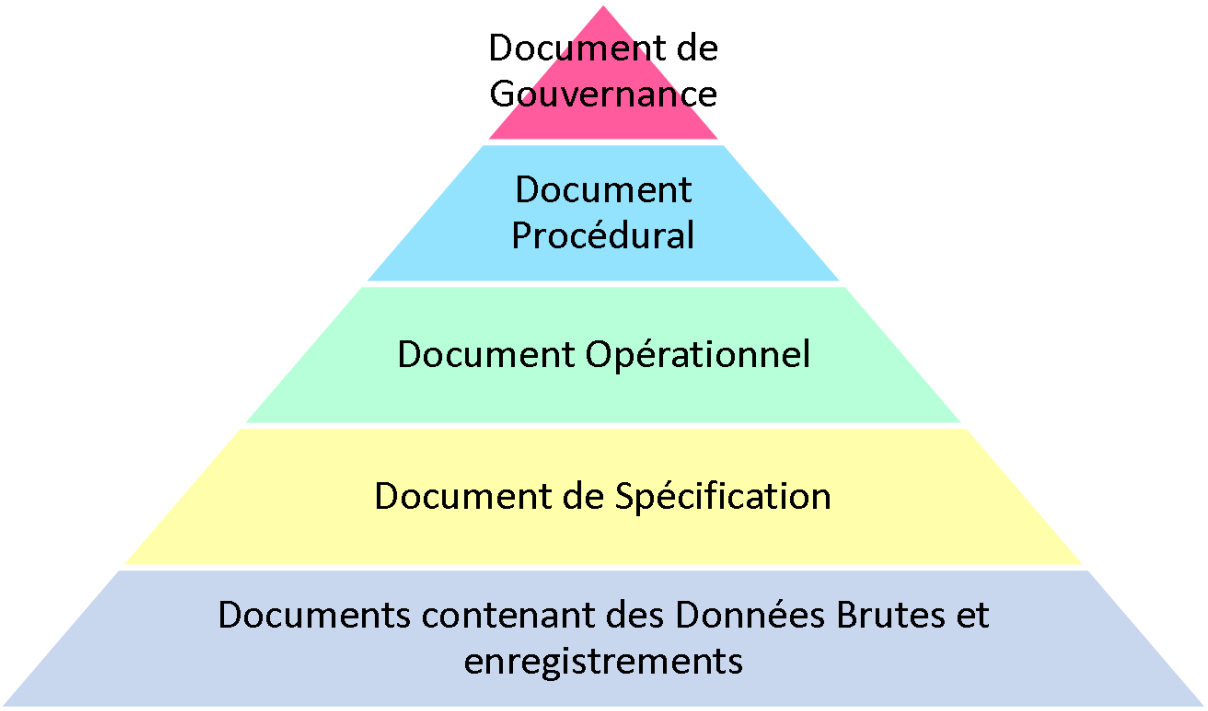

Figure 14 - Représentation pyramidale du système documentaire - MERCK Biodevelopment

Sur la Figure 14, c'est la base de la pyramide constituée des sortants qui est décomposée. On y retrouve en dessous des documents de gouvernance composés de la politique, du manuel et des standards qualité :

- Les documents procéduraux : les Procédures Opérationnelles (OP), les Instructions de Travail (WI), les templates et les modèles de ces mêmes documents, Record (RE), Batch Record (BR), Logbook (LB), Formulaire Électronique,
- Les documents opérationnels : le glossaire, les protocoles, les rapports (d'audit, d'étude, de déviation, …),
- Les documents de spécification : les Procédures Spécifiques (SP), Accords Techniques et Qualité (QTA) entre fournisseurs et donneurs d'ordre,
- Les documents contenant des données brutes et enregistrements : tout document contenant des données brutes.

La gestion de la qualité sur ces activités génère une documentation importante qui doit être à disposition des techniciens lors de la réalisation de ces activités.

Dans le cadre de la mise en place de la nouvelle unité de production à visée commerciale, il a donc été nécessaire de créer de nouvelles procédures ou de mettre à jour toutes les procédures en lien avec les activités réalisées dans ce bâtiment.

Un nouvel outil permettant d'avoir accès aux documents a été pensé, le visiologigramme.

Ce format permet un mapping des procédures utiles avec un lien hypertexte qui permet d'ouvrir directement la procédure dans la version en vigueur *via* le système d'exploitation utilisé sur le site pour la gestion de la documentation. Ce visiologigramme est disponible à partir du canal de communication interne depuis les tablettes ou ordinateurs présents en zone de production.

La digitalisation de la documentation avec accès rapide est un vrai gain de temps pour les utilisateurs. Cet outil permet également d'améliorer la gestion de la documentation en zone, car cela réduit les dérives possibles à la suite des mises à jour de procédures papiers.

Le visiologigramme se présente de la manière suivante : des sous-catégories qui référencent les procédures pour un thème donné puis une page spécifique avec la procédure mère et les procédures filles associées ainsi que les enregistrements nécessaires à la réalisation de l'activité. Chacune des procédures étant identifiée par son numéro ou sa référence interne ainsi qu'un lien affilié vers la dernière version effective.

C'est un système interactif avec une page d'accueil sous forme de sommaire avec plusieurs sous-catégories tout d'abord générales :

- Le général atelier : procédures liées à l'entrée en zone de production (flux, habillage et accès), les utilités (eau, CTA, etc), le bionettoyage, l'identification gestion des éliminations et les manipulations, équipements et activités communes à tous les services.
- Les applications : référence toutes les applications utiles pour le bon fonctionnement de la production comme le logiciel de gestion des déviations, CAPA, CCP, le logiciel de gestion de la documentation en ligne, le logiciel de gestion des consommables en production et les outils de supervision de la zone de production.

Puis les sous-catégories dédiées directement aux activités spécifiques de chacun des services :

- Support : référence toutes les procédures liées aux activités support de la production comme les activités de préparation de milieux et tampons, des laveries et équipements présents dans les laveries, réception de produits de l'extérieur.
- USP : référence toutes les procédures, enregistrements en fonction des étapes et des équipement utilisés pour les activités de production UpStreamProcess.
- DSP : référence toutes les procédures, enregistrements en fonction des étapes et des équipement utilisés pour les activités de production DownStreamProcess.

C'est donc un outil utile et pratique qui permet de mettre à disposition rapidement et de manière instantanée les procédures nécessaires aux activités, sous format digital.

III-5.4 Amélioration continue

La mesure de la performance fait partie intégrante du fonctionnement de tout site de production. La plupart de ces mesures et outils ont une utilité prédominante localement ; tandis que d'autres, une fois agrégés peuvent fournir des informations supplémentaires sur la santé et l'état du site.

Ces différents indicateurs mettent en valeur des axes d'amélioration à privilégier dans le but d'optimiser l'efficacité et l'efficience de nos procédés et de nos compétences. Dans le cadre de la mise en place de la nouvelle unité de production, il a été pris pour base les actions déjà présentes au niveau de l'unité de production clinique. Et certains projets d'amélioration ont été retenus notamment, le projet de formation des nouveaux arrivants, entreprit avec la méthodologie de Lean-6-sigma, détaillée dans la partie III-8.1.1.

En parallèle de ce gros projet, d'autres outils Lean ont aussi été implémentés pour accompagner le début des activités :

1. **Management visuel**
- En zone de production : entrée et orientation en zone production indiquées par un management visuel mural,
- Dans la gestion des déviations et actions correctives et préventives : tableau récapitulatif et réunion/cascade quotidienne.

2. **Gestion de la zone de travail**
- Standardisation des zones avec : 5S pour améliorer l'environnement de travail et l'éliminer les pertes d'efficacité tout en prenant compte de la sécurité et des conditions de travail. Kanban pour éliminer le gaspillage et permet le maintien de la taille des stocks intermédiaire à niveau raisonnable, et Kamishibai, outil qui permet de garder un environnement structuré et d'identifier rapidement les écarts à un standard
- Poka Yoke, le système anti-erreurs, outil qui doit permettre d'éviter les erreurs d'origine humaine ou machine (exemple : de contact, de signalement, séquentiel).

3. **Gestion des performances**
- Management des équipes : Cascade d'information, réunion de service, sous format SQSEP (Safety, Quality, Service, Efficiency and People)
- Outils de performance : Kamishibai, participant à la performance des équipes qui vont évaluer les locaux et les collaborateurs *via* des questions ou affirmations sur l'EHS, la qualité, l'opérationnel

4. **Simplification de l'accès à la documentation**
- Visiologigramme détaillé dans le III.5-3.

5. **Standardisation de l'accès à l'information**
- Plateforme dédiée à l'équipe par un canal interne de communication

Tous ces projets actifs dès le démarrage de la zone de production visent à être performants, et efficients dans l'exécution des activités de production.

Ce qu'il faut retenir

- Management de la qualité lié à l'entreprise MERCK suit 3 axes : Système qualité, les processus d'amélioration continue et le processus de support,
- Système qualité : un système de gestion pyramidale où la qualité est omniprésente dans chacune des activités du site et ainsi, chaque employé est acteur principal de la culture qualité sur le site,
- Système documentaire lié à la nouvelle zone : mise à jour des procédures existantes ou création de procédures spécifiques,
- Développement d'un outil interactif, le visiologigramme, pour simplifier l'accès à la documentation directement depuis la zone de production : gain de temps et réduction du risque d'erreur sur la version des procédures utilisées,
- Amélioration continue : plusieurs projets ont été menés dans le but d'être performant, efficace et efficient dès le démarrage des activités de production sur la nouvelle unité commerciale.

III-6 Matériel

III-6.1 Équipements

La création de la nouvelle unité de production composée de 2 suites de fabrication implique l'acquisition de nouveaux équipements.

Les équipements qui ont été choisis selon des critères pensés en amont, notamment par la rédaction des URS. Les URS sont les User Requierement Specification, elles ont pour objectif de définir les besoins spécifiques des équipements utilisés pour la réalisation de nos procédés de production.

Pour le cas des équipements, des URS ont été décrites par les utilisateurs, à savoir le service de production, pour que cela soit fidèle aux besoins et contraintes terrains inerrants à notre outil de production et aux procédés. Néanmoins, l'expérience acquise par l'unité clinique permet d'avoir une base d'équipement identiques ou similaires exploités par l'entreprise. Ainsi dans l'objectif d'offrir un service continu de la production clinique vers la production commerciale, il a été choisi de démarrer cette nouvelle unité avec les mêmes équipements que ceux présents en production clinique. Dans la pratique opérationnelle, cela facilite, le transfert des procédés d'une unité de production à l'autre, une homogénéisation des pratiques et de la formation des techniciens sur les équipements similaires, ainsi que pour la réalisation des qualifications.

L'aménagement de l'unité de production avec tous les équipements est un projet à part entière, cela représente près de 500 équipements destinés à la production. En conséquence, le bâtiment ayant 2 suites de production, il a été établi comme stratégie de mettre en place une suite puis l'autre dans le but de lisser la charge de travail liée à la mise en conformité des zones et équipements. De plus, cela permet d'avoir la possibilité de débuter les productions sur la première suite qui sera qualifiée.

Le projet a donc été piloté en 2 phases :

- Phase A : Construction du bâtiment + Aménagement de la suite A + Support production + Equipement à l'échelle 200L + Equipement à l'échelle 2000L
- Phase B : Aménagement de la suite B + Support (PMT2 et PMT3) + équipement échelle 2000L

La phase A est finalisée depuis mai 2023, et la phase B est en cours pour un objectif à la mars/avril 2024. Par conséquent, une première partie des équipements est en place. Les équipements étant similaires ou identiques aux équipements déjà présents dans l'unité de production clinique, les procédures sont déjà décrites. Néanmoins, certains équipements étaient nouveaux et ont nécessité la création de procédures pour leur utilisation.

La procédure liée à l'équipement définie les actions à mener pour l'utilisation de celui-ci et elle comprend pour chaque équipement ou famille d'équipement :

- Règles de sécurité environnement liées à l'utilisation de l'équipement : exemple pour les équipements sous tension, prévention des contaminations, risque liée à l'utilisation (pincement des doigts),
- Protocole d'utilisation décrit pour l'exécution des activités,
- Gestion des déplacements : en fonction de la taille de l'équipement une procédure de maitrise du changement sera demandée ou bien simplement des actions préventives à son déplacement,
- Suivi quotidien : action à réaliser en amont et/ou aval de l'utilisation de l'équipement,

- Bionettoyage : la procédure décrit les actions de nettoyage de l'équipement avec la fréquence de réalisation et les produits à utiliser,
- Maintien de l'état qualifié : avec le référencement des modalités pour les maintenances préventive/périodique (intervention techniques), la métrologie, la qualification périodique, revue périodique du système (si système informatisé).

Tous ces points décrits dans la procédure assurent la bonne utilisation, et la conformité de celui-ci par rapport aux réglementations en vigueur pour une utilisation dans un procédé de production BPF.

III-6.2 Qualification

La qualification des équipements est une activité réalisée en collaboration entre plusieurs services. Les services acteurs sont :

- La production en tant qu'utilisateur,
- La maintenance pour l'entretien et la durabilité de l'équipement,
- La qualification/métrologie qui s'assurent du maintien de l'état qualifié de l'équipement,
- L'assurance qualité qui s'assure du déroulé des qualifications selon la réglementation (BPF).

Le projet de mise en place de cette nouvelle unité de production a nécessité l'acquisition de nombreux équipements qu'il a fallu qualifier.

Il a donc été décider de gérer cette qualification des équipements en mode projet. Une feuille de route détaillée a été établie par le responsable pour s'assurer du bon déroulé de chacune des étapes de la stratégie de qualification jusqu'à la mise en service de chaque équipement.

Le projet a débuté avec la réalisation du plan maître de la validation pour cette nouvelle unité de production. Ce plan défini les besoins pour la mise en place des 2 lignes de production ainsi que les qualifications et validations nécessaires pour la mise en activité de ces 2 lignes.

À la suite de ce plan maître, il a été décidé de réaliser un plan de validation des équipements en 2 fois en fonction de leur destination au sein du bâtiment (suite A ou suite B).
Comme vu en amont, le projet de mise en place de l'unité de production a été réalisé en 2 phases. Pour la qualification des équipements cela se traduit comme cela :

- Phase A : Mise en service des équipements nécessaires à la production à l'échelle 200 L ainsi qu'à l'échelle 2 000 L pour la suite A, de la préparation des milieux et tampons (1 salle), en passant par l'USP et jusqu'au DSP. Cette première phase permet d'avoir une suite fonctionnelle avec des équipements qualifiés pour le début des productions.
- Phase B : Mise en service des équipements nécessaires à la production à l'échelle 200 L et 2 000 L pour la suite B, de la préparation des milieux et tampons (2 salles), en passant par l'USP et jusqu'au DSP. La finalité de cette phase permettra d'avoir 2 suites de production fonctionnelles en parallèle.

Néanmoins, la stratégie entreprise pour la qualification des équipements des 2 suites est la même (Figure 15).

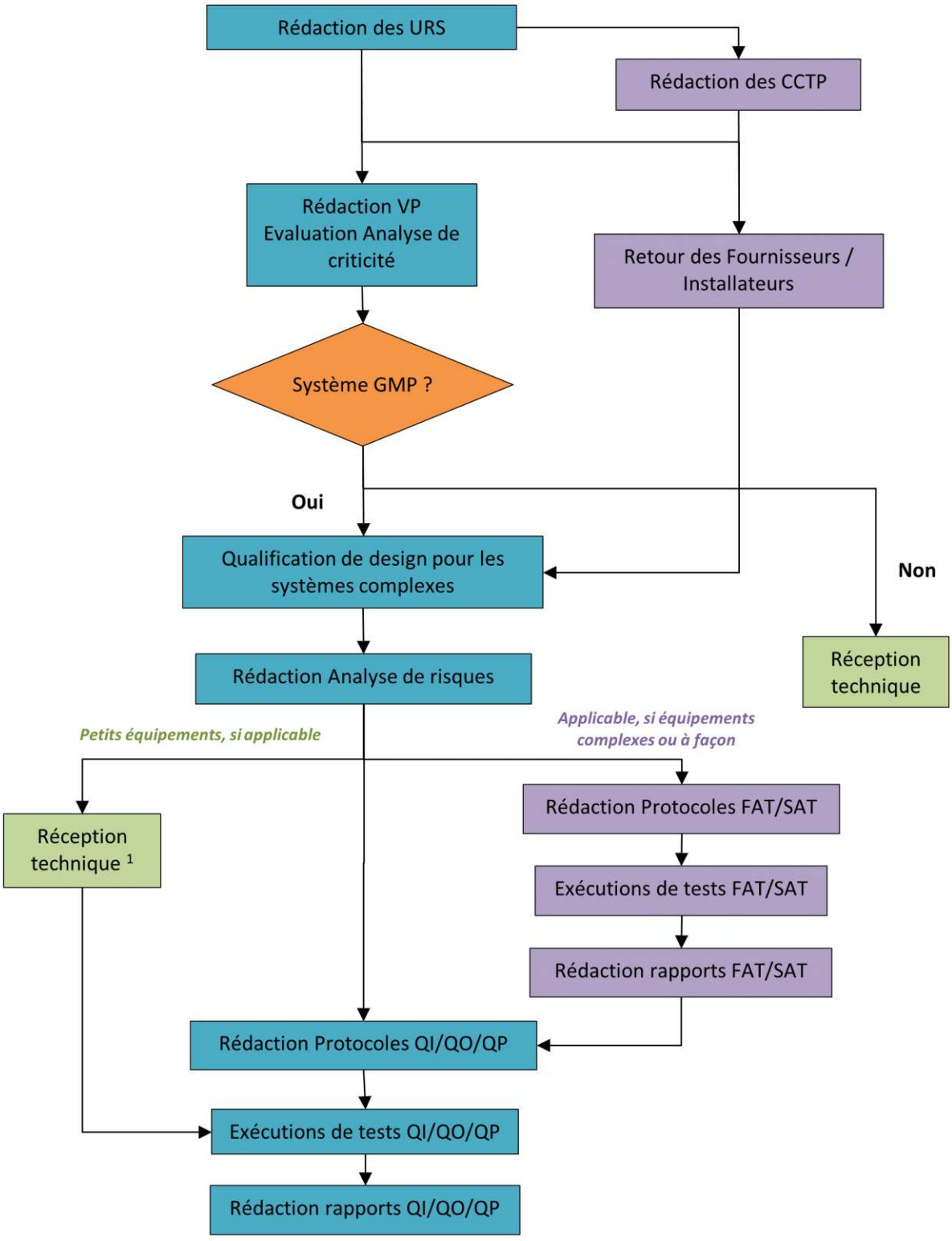

Figure 15 - Schéma de procédé de qualification d'équipement - MERCK Biodevelopment

Légende de la Figure 15 : URS : User Requierement Specification ; CCTP : Cahier des Clauses Techniques Particulières ; VP : Plan de Validation ; GMP : Good Manufacturing Practise ; FAT : Factory Acceptance Test ; SAT : Site Acceptance Test ; QI : Qualification d'Installation ; QO : Qualification Opérationnelle ; Qualification de Performance.

1. Rédaction des URS : User Requierement Specification qui permettent de définir les besoins de l'équipement liés à son utilisation en production BPF.
2. Rédaction des VP et analyse de criticité pour déterminer si les systèmes ont ou non un impact sur les activités BPF.
3. Pour les systèmes complexes : étape de qualification de design sera réalisée pour évaluer et valider les besoins exprimés dans les URS.
4. Rédaction de l'analyse de risque : sur chaque système BPF qui permettra de définir l'effort de qualification, soit les tests à effectuer et quelles étapes vont être déroulées (FAT, SAT, QI, QO, QP).
5. Rédaction des protocoles FAT et SAT : par le fournisseur, approuvés en amont par MERCK.
6. Exécution des protocoles FAT et SAT : par le fournisseur, approuvés en amont par MERCK.
7. Rédaction du rapport de FAT et SAT.
8. Pour chaque système : indépendamment de leur criticité BPF, une réception technique pourra être faite afin d'évaluer globalement la conformité du système avant démarrage de la qualification.
9. Rédaction des protocoles : QI, QO, QP.
10. Exécution des tests avec enregistrement des données brutes dans les protocoles : QI, QO, QP.
11. Rapport de qualification sur chaque étape : FAT/SAT, QD, QI/QO, QP, pour récapituler l'ensemble des tests et leur statut.

Les services acteurs cités précédemment sont sollicités et en coopération pour réaliser toutes les activités de la stratégie en fonction de leur spécialisation/cœur de métier. L'aspect pratique de rédaction des protocoles, réalisation des tests et rédaction des rapports est assuré conjointement entre l'équipe de production propriétaire de l'équipement, la maintenance, la qualification/métrologie et l'assurance qualité.

Ensuite, le responsable de lot technique garanti que les équipements sont en adéquation avec les besoins utilisateurs et URS. Il supervise l'installation, la réception et la qualification des installations et participe aussi aux activités pratiques de qualification.

Enfin l'assurance qualité est présente tout au long de la stratégie pour veiller à ce que les activités soient menées conformément aux protocoles approuvés, rédigés conformément aux exigences BPF, normatives procédures internes et MERCK Quality Standards. Il approuve tous les protocoles et les rapports de qualification rédigés conformément au plan de validation (FAT/SAT/QI/QO/QP) et libère les systèmes. Il participe à la revue des résultats de qualification, revoit et approuve les déviations générées durant les qualifications.

Pour conclure sur l'approbation de la qualification de chacun des équipements et de la mise à jour de la documentation interne liées à ceux-ci (procédures, instructions, enregistrements, spécifications et logbooks).

Ce qu'il faut retenir

- Les équipements implémentés pour l'unité commerciale sont identiques ou similaires aux équipements de l'unité clinique
- La documentation de chacun des équipements a été modifiée ou créée pour définir les modalités opérationnelles nécessaires pour chacun des équipements selon les réglementations en vigueur et les procédures internes
- Stratégie de qualification sous forme de projet
- Réalisation de FAT/SAT pour le fournisseur approuvé par MERCK
- Réalisation des QI/QO/QP pour chaque système destiné à être utilisé en production BPF,
- Approbation de la qualification par l'assurance qualité après analyse complète de la stratégie pour chaque équipement.

III-7 Matières

La matière première la plus importante dans la bioproduction d'une protéine d'intérêt ou d'un anticorps monoclonal est le clone de production.

Dans le cadre de l'activité CDMO de MERCK biodevelpment à Martillac, le clone de production peut soit être apporté directement par le client, soit il est possible de faire le développement du clone de production directement sur site. Par la suite, un service de production de MCB et/ou de WCB est proposé en fonction du besoin du client.

III-7.1 Clones de production

III.7.1.1 Développement d'un clone de production

Le processus de développement a pour but d'identifier et optimiser une « usine biologique » à produire la molécule d'intérêt du client de qualité suffisante.

Au sein de MERCK, ce service se nomme Cell Line Development (CLD), plusieurs sites dans le monde réalisent cette activité, notamment à MERCK Biodevelpment.

En ce qui concerne l'activité de développement du clone de production, la matière première utilisée par le CLD est un pool de cellules CHO fournies par Millipore Sigma (filiale de MERCK). Ce sont des lignées spécifiquement modifiées pour être sélectionnées dans des conditions de culture spécifiques. Le but est de développer une lignée stable, monoclonale avec une bonne productivité (viabilité/taux de croissance) et non contaminée. Donc cette maîtrise et la spécificité des lignées ou de la lignée sélectionnée facilitent la durée de développement et permet de nous assurer de l'utilisation d'une lignée sûre pour le patient et adaptée à l'industrialisation à grande échelle.

L'activité de développement du clone consiste à :

1- La préparation de la séquence de la molécule à produire : à partir des données fournies par le client, générer une séquence d'ADN capable de produire le gène d'intérêt (partie sous-traitée de 4 à 6 semaines)
2- Insertion de la séquence de la molécule dans les cellules immortelles (CHO) par électroporation
3- Processus de sélection en fonction de la lignée choisie

III.7.1.2 Production du clone de production

La production du clone de production en MCB et/ou WCB survient une fois la phase de développement finalisée.

La production d'une banque cellulaire doit se réaliser en conformité avec les bonnes pratiques de fabrication pour assurer la qualité et la sécurité de celui-ci.

La production est donc réalisée dans un environnement classé, accessible que par du personnel formé et habilité à cette activité, pour maîtriser les risques de contamination du clone pendant le temps de cette fabrication. Elle est assurée par du personnel qualifié pour cette activité et qui assure la traçabilité de chacune des actions sur les documents de référence liés à la fabrication d'une banque. Un suivi des contaminations est réalisé tout au long du processus de fabrication, à savoir :

- sur l'environnement de travail
- sur la banque elle-même par des analyses de contrôle qualité.

Une fois la MCB ou la WCB réalisée, une traçabilité est nécessaire sur les ampoules de la banque produites pour contrôler l'emplacement de stockage, de les identifier par le numéro du projet, la désignation du clone ainsi que la date de réalisation. Le stockage est une étape contrôlée par le service d'assurance qualité, dans le but de maintenir les caractéristiques de conservation définies par les BPF afin d'assurer la viabilité et de limiter le risque de contamination.

Le service de développement du clone et de production des banques cellulaires (MCB et WCB) sur le site de MERCK biodevelopment assure une maîtrise du procédé en interne depuis la définition du clone jusqu'à la production. Cette activité renforce l'engagement de l'entreprise sur la capacité à fournir au client une prise en charge de tout le processus de fabrication jusqu'à la production commerciale réalisée sur la nouvelle unité de production.

III-7.2 Matière single use

La bioproduction à ce jour, fait partie des industries qui utilisent le plus de matières à usage unique. C'est une démarche qui vise à faciliter la gestion de certains matériels, et de réduire les coûts d'infrastructure, en particulier sur la surface au sol. Elle permet aussi un gain de productivité sur l'exécution des activités ce qui facilite de mise en place de process en continu (33).

En effet, l'utilisation de matière single use écarte les problématiques liées à la validation de nettoyage, permet de diminuer les risques de contamination croisée. Le choix fait par l'entreprise d'avoir recours à des matières en single use comme des poches de bioréacteurs permet d'éliminer le nettoyage en place et en conséquence, de réduire la consommation excessive d'eau : consommation estimée à 5-10L d'eau pour 1 g de Drug Substance produite sur un bioréacteur de 2000L.

L'utilisation de matière en single use est controversée bien qu'elle réduit de façon considérable d'autres facteurs qui ont un impact sur l'environnement. Cela permet aussi de gagner en flexibilité sur le temps de production d'un lot et sur le transfert d'un site à un autre ou dans le cas de MERCK d'un bâtiment clinique à un bâtiment commercial.

Le désavantage principal est la difficulté potentielle d'approvisionnement de ces matières qui ont parfois un délai conséquent de mise à disposition. En effet, l'utilisation de matière à usage unique est une stratégie choisie par de nombreux industriel ce qui engendre une demande importante auprès des fabricants. De plus, les fabricants sont répartis dans le monde entier ce qui ne facilite pas la distribution rapide. Mais en ce qui concerne MERCK, une nouvelle usine de production de produits single use a été initiée à Molsheim en France. Cette nouvelle usine est un point central pour la production et la distribution de certaines de matières single use en Europe, mais aussi utilisée à MERCK Biodevelopment. Elle facilite l'approvisionnement en ces matières et permet de réduire l'impact du transport sur l'environnement jusqu'à Martillac.

Ce qu'il faut retenir

- Le développement du clone par le CLD assure la sécurité du patient et garantit de produire le même médicament tout au long de sa durée de vie commerciale,
- La production de banques cellulaires est réalisée selon les pratiques BPF,
- Le stockage des banques cellulaires est assuré par l'assurance qualité selon les critères définis,
- La sécurité du produit est assurée par la gestion des contaminations pendant toute la production d'une banque,
- L'activité de CLD et de production de banques est un atout pour la prise en charge d'un projet client jusqu'à la production commerciale,
- L'utilisation de matériel à usage unique apporte de nombreux bénéfices, notamment de temps, de praticité et de productivité pour la bioproduction
- L'esprit durable est pris en compte dans le choix du matériel à usage unique, avec la réduction en consommation d'eau et la gestion de la distribution avec la nouvelle usine à Molsheim

III-8 Main d'œuvre

La mise en place d'une nouvelle unité de production et d'une croissance de productivité nécessite de recruter de nouveaux collaborateurs. Ce recrutement a représenté 150 personnes pour ce nouveau bâtiment de production, que ce soit au niveau du département de production mais également au niveau des départements de Contrôle Qualité, Assurance Qualité, et fonction support (Département Technique et Logistique). Ce recrutement nécessite un travail conséquent d'intégration de ces nouveaux employés en termes de formation et d'habilitation.

III-8.1 Gestion du personnel

III.8.1.1 Nouveaux arrivants

Il a tout d'abord fallu accueillir les nouveaux arrivants et améliorer l'ensemble des pratiques, actions, pour l'accueil et l'intégration. Pour cela, il a été décidé de développer par l'intermédiaire d'un projet d'amélioration au format green belt, le projet WelcoMerck qui vise à améliorer l'intégration des nouveaux arrivants prévus en nombre à la suite de l'expansion de l'entreprise.

Il avait été identifié plusieurs problèmes rencontrés avec la méthode en place comme :

- Présentation initiale d'Onboarding à différents moments,
- Manque d'informations avant et après le jour d'arrivée pour les nouveaux collaborateurs,
- Processus d'intégration compliqué pour les managers,
- Manque d'interactivité, d'implication pour les nouveaux collaborateurs dans leur intégration

Le projet d'amélioration continue a ainsi permis *via* l'implémentation de nouveaux outils de mieux accompagner les managers pour l'arrivée des leurs nouveaux collaborateurs et de faciliter l'intégration des nouveaux arrivants au sein de l'entreprise, mais aussi au sein de leur service les nouveaux arrivants.

Les principales implémentations ont été, premièrement pour les manager, avant l'arrivée, la mise en place d'un formulaire central permettant de centraliser les informations pour leurs services, le partage d'une communication standardisée à l'attention du salarié et une check-list interactive pour aider le manager à préparer l'arrivée de son nouveau collaborateur. Ensuite une fois le collaborateur arrivé, une check-list interactive pour aider le manager à intégrer le collaborateur durant ses 3 premiers mois.

Deuxièmement, pour le nouveau collaborateur, à son arrivée, il est intégré à 2 jours de session d'intégration d'OnBoarding qui abordent les valeurs de l'entreprise, la culture de l'entreprise, les activités, la mise en à disposition du matériel informatique, les outils pratiques (canal de communication, le système de gestion des ressources humaines), l'accueil par l'assurance qualité, le service EHS, les informations RH, et l'accueil du CSE. C'est lors de ce processus d'intégration que sont délivrées les premières formations de base liées à l'environnement pharmaceutique en termes d'hygiène, de sécurité et de BPF.

Puis une fois arrivée, le collaborateur a accès à une plateforme d'aide développée pour faciliter l'accès aux différents logiciels notamment d'apprentissage en ligne pour la lecture et compréhension des procédures importantes nécessaires à la fabrication de biomédicaments selon les bonnes pratiques BPF.

Les outils mis en place à la suite de ce projet d'accueil des nouveaux arrivants ont ainsi facilité l'arrivée autant pour les managers que pour les nouveaux arrivants. C'est aussi un gain de temps pour permettre à l'employé d'être autonome plus rapidement. En parallèle de ce projet, la formation de ces nouveaux collaborateurs a aussi été revue pour améliorer des délais et rendre les nouveaux arrivants rapidement opérationnels sur la majeure partie des activités liées à leur position.

III-8.2 Formation

La formation est un outil indispensable pour les entreprises et pour les nouveaux employés. Elle permet aux employés d'adapter leurs compétences à l'environnement proposé par l'entreprise et de maîtriser les équipements et processus de production dont ils sont l'un des acteurs principaux. Ensuite, elle permet à l'entreprise de proposer aux clients des processus toujours plus performants avec une maîtrise complète de celui-ci par ces collaborateurs assurant la sécurité la qualité du produit. La formation et la gestion des compétences des employés représentent ainsi un atout stratégique dans la course à la compétitivité.

Le contexte de mise en place d'une nouvelle ligne de production engendre une vague importante d'embauches qui nécessite un plan de formation complet sur les activités réalisées dans les meilleurs délais. Cette approche permet aux nouveaux employés d'acquérir des compétences et de l'autonomie sur les activités qui leur seront affectées, et par la suite d'être opérationnels et intégrés dès le démarrage des productions. Le contexte concurrentiel actuel poussé par l'innovation et la difficulté du recrutement du personnel compétent, il était impératif d'avoir un processus de formation qui permet d'adapter rapidement et efficacement les compétences aux évolutions de ce milieu pour gagner en productivité et en compétitivité.

Un projet d'amélioration continue a donc été réalisé dans le but de former et de suivre de manière efficace et suivi tous les nouveaux arrivants pour qu'ils soient rapidement autonomes et compétents sur les activités liées à leurs positions.

La stratégie de formation initiale a donc été adaptée au contexte, et un nouveau plan de formation a été pensé. Le but de celui-ci était donc d'améliorer la robustesse du processus afin d'être en mesure de former correctement et rapidement un nombre croissant de personnes et de faciliter la planification opérationnelle de la production.

La formation du personnel a donc été repensée selon les 5 étapes suivantes : Évaluation des besoins de formations, établissement d'un plan de formation, exécution du plan de formation, évaluation de l'efficacité des formations et le suivi de ce plan de formations.

En pratique, cela implique de construire des plans de formation adaptés, de visualiser facilement l'avancement des formations, de faciliter la documentation liée à la formation, de connaître le périmètre des formations terrain et être en mesure de s'affranchir de la dépendance aux productions pour réaliser ces formations terrains.

Plusieurs outils ont donc été mis en place pour optimiser la prise en charge des formations nécessaires à chaque employé :

- Le cadencement des formations selon un nouveau barème en fonction des compétences nécessaires au poste :

1. 0 : assigné à tous les employés Merck global en fonction de son appartenance business,
2. 1 : formations qualité et fonctionnement du site Merck Biodevelopment,
3. 2 : formations concernant le service,
4. 3 : formations concernant la fonction,
5. 4 : formations concernant la spécialité,
6. 5 : formations concernant des missions spécifiques.

- Un tableau de bord synthétique/ matrice de compétences : qui reporte les personnes formées (report du logiciel de formation), formation en cours (remontées terrain), formateurs (base des formateurs qualifiés).
- Un livret de formation : standardisation des plans de formation, définition du contenu des formations terrain.

Ces nouveaux outils convergent tous vers un plan de formation individuel lié au service dans lequel le collaborateur évolue, à la qualité du poste, de sa spécialité et de ses missions. Il comprend des formations initiales par lecture et compréhension sur le système de gestion des procédures en ligne, des formations terrains liées à leurs activités et lorsque celles-ci le nécessitent une formation continue.

Les nouveaux collaborateurs ont ainsi pu profiter de ce nouveau système de prise en charge des formations avec la planification des runs à blanc et des formations en parallèle de la production clinique pour être opérationnels pour la première production commerciale sur la nouvelle unité de fabrication. Dans le temps, le suivi des formations est aussi facilité par les outils mis en place et il optimise la répartition des collaborateurs lors de la création du planning de production, en fonction de leur niveau de formation à l'activité.

Ce qu'il faut retenir

- Mise en place d'un nouveau processus d'intégration des nouveaux arrivants qui facilite leur arrivée sur le site pour eux et pour leur manager,
- WelcoMerck permet à l'entreprise de gérer le flux conséquent d'employer à recruter pour la mise en place de la nouvelle unité de production,
- Nouveau système de gestion des formations pour optimiser le processus et avoir des collaborateurs opérationnels rapidement,
- Formations adaptées à chaque employé en fonction de ces activités,
- Personnel qualifié et autonome pour le début des productions commerciales.

CONCLUSION/DISCUSSION

L'implantation d'une unité de production à dessein commercial répond donc à la demande croissante de développement et de commercialisation de ces médicaments d'origine biologique.

Néanmoins, le contexte autour de la production mondiale est en transition notamment à cause de la hausse de l'inflation qui a un impact direct sur les prix des matières premières ainsi que sur le coût de fabrication, les vents contraires post-Covid. Mais aussi, l'incertitude économique enregistre actuellement un fort ralentissement autour de ces nouveaux médicaments et plus particulièrement des biosimilaires. En effet, cette catégorie de biomédicaments rencontre des difficultés depuis 2019, néanmoins le contexte réglementaire changeant pour 2024 qui permettra une meilleure distribution de ces médicaments et offrira de nouvelles perspectives pour la production de ces molécules et en bout de chaîne sur l'interchangeabilité des biomédicaments et biosimilaires.

Dans le contexte présent, MERCK Biodevelopment se place ainsi comme une entreprise de confiance et innovante permettant aux start-ups ou petites entreprises de produire depuis le développement ou les phases d'essais cliniques jusqu'à la réalisation de le lots commerciaux. C'est un positionnement aussi important pour le développement des activités des productions de biomédicaments sur le territoire français poussé par les engagements de l'Etat et de différents organismes, sponsors depuis 5 ans.

La première ligne de cette nouvelle unité de production a fabriqué ces premiers lots en 2023. Ce projet est donc abouti pour cette première phase. Cependant, la seconde ligne de production n'est pas encore totalement livrée, mais elle devrait accueillir ces premières productions en 2024.

Ces premiers lots ont aussi été riches en expériences et ont fait suite à plusieurs améliorations notamment, sur les locaux, ou sur la documentation. Cela est en lien direct avec la vie en production, qui nécessite d'être constamment dans l'amélioration des pratiques pour être plus productif et par conséquent, plus compétitif.

Pour conclure, le développement de la production de biomédicaments est un enjeu important pour les industriels et un pari à prendre pour les entreprises sous-traitantes pour le développement de leurs activités. Les médicaments issus des thérapies innovantes représentent déjà une partie importante des traitements sur le marché et sont destinés à continuer leur expansion.

BIBLIOGRAPHIE/SITOGRAPHIE

1. Direction des affaires économiques D de la communication, LEEM. Bilan économique du secteur du médicament- Édition 2022. 2023 févr p. 1-124. Report No.: Édition 2022.

2. L'industrie pharmaceutique en France [Internet]. France Industrie. [cité 14 oct 2023]. Disponible sur: https://www.france-industrie.pro/industrie-pharmaceutique/

3. CMO - Dictionnaire [Internet]. [cité 14 oct 2023]. Disponible sur: https://www.bnds.fr/edition-numerique/dictionnaire/cmo.html

4. ANSM. Guide des Bonnes Pratiques de Fabrication [Internet]. 2023 [cité 14 oct 2023]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/documents/reference/bonnes-pratiques-de-fabrication-de-medicaments-a-usage-humain

5. Google My Maps [Internet]. [cité 14 oct 2023]. Cartographie Leem.org. Disponible sur: https://www.google.com/maps/d/viewer?mid=1sfivw6Xspi6uZoijMAEFCI2H9H4vbK9c

6. Kurata H, Ishino T, Ohshima Y, Yohda M. CDMOs Play a Critical Role in the Biopharmaceutical Ecosystem. Front Bioeng Biotechnol. 21 mars 2022;10:841420.

7. OPCO2i Direction de l'Emploi et de la Formation du LEEM, AEC Partners. Plan compétences biotech 2025 - Rapport final. 2021 oct p. 1-167.

8. Biotechnologies - Votre métier - INRS [Internet]. [cité 14 oct 2023]. Disponible sur: https://www.inrs.fr/metiers/biotechnologies.html

9. Article L5121-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 14 oct 2023]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000044628485

10. ANSM. État des lieux sur les médicaments biosimilaires [Internet]. 2022 févr p. 1-34. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/actualites/lansm-publie-son-etat-des-lieux-des-medicaments-biosimilaires

11. LEEM. Biomédicaments-etat-des-lieux-2014.pdf. 2014.

12. France BioLead. Dossier de presse France BioLead.pdf [Internet]. 2022 2023 [cité 17 oct 2023]. Disponible sur: https://irp.cdn-website.com/7e61140f/files/uploaded/Dossier%20de%20presse%20France%20BioLead.pdf

13. Direction des Affaires Scientifiques. Biomédicaments en France état des lieux 2014. 2014 sept p. 1-33.

14. Direction des affaires économiques, Direction de la communication. Bilan économique du secteur du médicament - Édition 2021. 2021 p. 1-108.

15. LEEM. Cartographie des bioproduction en France. 2018.

16. France BioLead. Brochure France BioLead [Internet]. 2023. Disponible sur: https://irp.cdn-website.com/7e61140f/files/uploaded/BIOLEAD_LEAFLET_4PAGES_A4%20exé_hd.pdf

17. Haute Autorité de Santé - Les médicaments biosimilaires [Internet]. [cité 16 déc 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2807411/fr/les-medicaments-biosimilaires

18. Manon Broutin, Hervé Watier. Les biomédicaments 2ème partie : les anticorps thérapeutiques. 2016;(02).

19. Contrat stratégie de filière industries et technologies de santé [Internet]. [cité 10 déc 2022]. Disponible sur: https://www.conseil-national-industrie.gouv.fr/files_cni/files/csf/sante/contrat-de-la-filiere-sante-signe-fev-2019.pdf

20. France 2030 : un plan d'investissement pour la France [Internet]. [cité 13 déc 2022]. Disponible sur: https://www.economie.gouv.fr/france-2030

21. Gouvernement.fr [Internet]. [cité 13 déc 2022]. [Grand Défi] Biomédicaments : améliorer les rendements et maîtriser les coûts de production. Disponible sur: https://www.gouvernement.fr/grand-defi-biomedicaments-ameliorer-les-rendements-et-maitriser-les-couts-de-production

22. Présentation stratégie biothérapies et bioproduction [Internet]. [cité 10 déc 2022]. Disponible sur: https://www.entreprises.gouv.fr/files/files/secteurs-d-activite/industrie/industries-de-sante/20210205_presentation-strategie-biotherapies-et_bioprod.pdf

23. Article lancement officiel France BioLead.

24. France BioLead. Communiqué de Presse, France BioLead, la filière de bioproduction française, est lancée. 2022.

25. Laura ARGENTIN. PRODUCTION, CONTROLE DE LA QUALITE ET REGLEMENTATION DES MEDICAMENTS BIOSIMILAIRES : UN CHALLENGE POUR L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE. 2014.

26. Kantardjieff A, Hu WS. TRANSCRIPTOME ANALYSIS IN MAMMALIAN CELL CULTURE: APPLICATIONS IN PROCESS DEVELOPMENT AND CHARACTERIZATION. 2009;

27. Gronemeyer P, Ditz R, Strube J. Trends in Upstream and Downstream Process Development for Antibody Manufacturing. Bioengineering. 1 oct 2014;1(4):188-212.

28. Merck Millipore. Mobius Bioreactors. 2021.

29. Nouvelle L. Culture cellulaire : Trois étapes clés pour produire des protéines thérapeutiques. 1 avr 2011 [cité 17 déc 2023]; Disponible sur: https://www.usinenouvelle.com/article/culture-cellulaire-trois-etapes-cles-pour-produire-des-proteines-therapeutiques.N1524722

30. iso-9001.fr [Internet]. [cité 17 déc 2023]. ISO 9001: Norme et certification du management de la qualité. Disponible sur: https://iso-9001.fr/

31. Système documentaire qualité : la pyramide pour un management efficace [Internet]. [cité 17 déc 2023]. Disponible sur: https://www.manager-go.com/management-de-la-qualite/documentation.htm

32. 25 outils indispensables pour le Lean manufacturing [Internet]. [cité 17 déc 2023]. Disponible sur: https://www.kostango.com/blog/les-25-outils-du-lean-manufacturing

33. François VANHERSECKE, Camille DESROUSSEAUX. Les enjeux industriels de la généralisation de l'adoption des systèmes à usage unique. La vague. 2018;(58).

34. Notre site Merck à Martillac - Merck en France | Merck France [Internet]. [cité 17 déc 2023]. Disponible sur: https://www.merckgroup.com/fr-fr/company/who-we-are/merck-en-france/martillac.html

35. Inauguration Martillac - ACtualités Life Science | Merck France [Internet]. [cité 17 déc 2023]. Disponible sur: https://www.merckgroup.com/fr-fr/news/inauguration-martillac.html

RÉSUMÉ

Le marché des biomédicaments est en plein essor depuis plusieurs dizaines d'années. En conséquence, la demande en production est croissante pour ces médicaments d'origine biologique.

Cette catégorie de médicament est néanmoins très spécifique et nécessite une réglementation adaptée qui encadre sa fabrication, ainsi que des contraintes particulières qui sont à prendre en considération par les industries du médicament.

Les enjeux liés à la production industrielle de biomédicaments sont nombreux notamment pour les entreprises sous-traitantes pharmaceutiques, mais le contexte sanitaire mondial et l'engouement autour des nouvelles technologies, offrent ainsi aux industriels pharmaceutiques de nouvelles perspectives d'évolution.

Mots clés : Bioproduction ; Anticorps ; CDMO ; Industrie pharmaceutique ; BPF ; Enjeux.

SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances,

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles

de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement,

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité,

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession,

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens,

De coopérer avec les autres professionnels de santé.
En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour

corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Signature de l'étudiant

Nom : Prénom :

du Président du jury

Nom : Prénom :

Version validée par la conférence des Doyens de facultés de Pharmacie le 7 février 2018

Faculté de Médecine et Pharmacie

Camille COMBEAUD

Thèse de Diplôme d'état de docteur en pharmacie : Poitiers 2023/2024.

Implantation d'une unité de production de biomédicaments à dessein commercial pour une entreprise sous-traitante pharmaceutique : enjeux, réglementation et structuration.

Résumé :

Le marché des biomédicaments est en plein essor depuis plusieurs dizaines d'années. En conséquence, la demande en production est croissante pour ces médicaments d'origine biologique.

Cette catégorie de médicament est néanmoins très spécifique et nécessite une réglementation adaptée qui encadre sa fabrication, ainsi que des contraintes particulières qui sont à prendre en considération par les industries du médicament.

Les enjeux liés à la production industrielle de biomédicaments sont nombreux notamment pour les entreprises sous-traitantes pharmaceutiques, mais le contexte sanitaire mondial et l'engouement autour des nouvelles technologies, offrent ainsi aux industriels pharmaceutiques de nouvelles perspectives d'évolution.

Mots clés : Bioproduction ; Anticorps ; CDMO ; Industrie pharmaceutique ; BPF ; Enjeux.