

**UNIVERSITÉ TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTÉ DE SANTÉ
DÉPARTEMENT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

ANNÉE : 2024

THÈSE 2024/TOU3/2130

THÈSE

POUR LE DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

GIBERT Léa

**L'INTÉGRATION D'UN NOUVEAU PRODUIT SUR UN SITE DE SOUS-TRAITANCE
PHARMACEUTIQUE :
APPLICATION À UN MÉDICAMENT SOUS FORME LIQUIDE NON STÉRILE**

05 décembre 2024

Directeur de thèse : ARELLANO Cécile

JURY

Président : Pr. FULLANA-GIROD Sophie
1^{er} assesseur : Dr. ARELLANO Cécile
2^{ème} assesseur : Dr. PIHA Bertrand
3^{ème} assesseur : Dr. QUEMENEUR Fanny

PERSONNEL ENSEIGNANT
du Département des Sciences Pharmaceutiques de la Faculté de santé
au 24/08/2024

Professeurs Emérites

| | |
|---------------|---------------------------|
| Mme BARRE A. | Biologie Cellulaire |
| M. BENOIST H. | Immunologie |
| Mme ROQUES C. | Bactériologie - Virologie |
| M. ROUGE P. | Biologie Cellulaire |
| M. SALLES B. | Toxicologie |

M. PARINI A. Physiologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

| | |
|---------------------------------------|---------------------------|
| Mme AYYOUB M. | Immunologie |
| M. CESTAC P. | Pharmacie Clinique |
| M. CHATELUT E. | Pharmacologie |
| Mme DE MAS MANSAT V. | Hématologie |
| M. FAVRE G. | Biochimie |
| Mme GANDIA P. | Pharmacologie |
| M. PASQUIER C. | Bactériologie - Virologie |
| Mme ROUSSIN A. | Pharmacologie |
| Mme SALLERIN B. (Directrice-adjointe) | Pharmacie Clinique |
| M. VALENTIN A. | Parasitologie |

Universitaires

| | |
|--------------------------------|--------------------------|
| Mme BERNARDES-GENISSON V. | Chimie thérapeutique |
| Mme BOUTET E. | Toxicologie - Sémiologie |
| Mme COSTE A. | Parasitologie |
| Mme COUDERC B. | Biochimie |
| M. CUSSAC D. (Doyen-directeur) | Physiologie |
| Mme DERAËVE C. | Chimie Thérapeutique |
| Mme ECHINARD-DOUIN V. | Physiologie |
| M. FABRE N. | Pharmacognosie |
| Mme GIROD-FULLANA S. | Pharmacie Galénique |
| M. GUIARD B. | Pharmacologie |
| M. LETISSE F. | Chimie pharmaceutique |
| Mme MULLER-STAUMONT C. | Toxicologie - Sémiologie |
| Mme REYBIER-VUATTOUX K. | Chimie analytique |
| M. SEGUI B. | Biologie Cellulaire |
| Mme SIXOU S. | Biochimie |
| Mme TABOULET F. | Droit Pharmaceutique |
| Mme WHITE-KONING M. | Mathématiques |

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires

| | |
|--------------------------|----------------------|
| M. DELCOURT N. | Biochimie |
| Mme JOUANJUS E. | Pharmacologie |
| Mme JUILLARD-CONDAT B. | Droit Pharmaceutique |
| Mme KELLER L. | Biochimie |
| M. PUISSET F. (*) | Pharmacie Clinique |
| Mme ROUCH L. (*) | Pharmacie Clinique |
| Mme ROUZAUD-LABORDE C | Pharmacie Clinique |
| Mme SALABERT A.S. | Biophysique |
| Mme SERONIE-VIVIEN S (*) | Biochimie |
| Mme THOMAS F. (*) | Pharmacologie |

Universitaires

| | |
|-----------------------------|---------------------------|
| Mme ARELLANO C. (*) | Chimie Thérapeutique |
| Mme AUTHIER H. | Parasitologie |
| M. BERGE M. (*) | Bactériologie - Virologie |
| Mme BON C. (*) | Biophysique |
| M. BOUJILA J. (*) | Chimie Analytique |
| M. BROUILLET F. (*) | Pharmacie Galénique |
| Mme CABOU C. | Physiologie |
| Mme CAZALBOU S. (*) | Pharmacie Galénique |
| Mme CHAPUY-REGAUD S. (*) | Bactériologie - Virologie |
| Mme COLACIOS C. (*) | Immunologie |
| Mme EL GARAH F. | Chimie Pharmaceutique |
| Mme EL HAGE S. | Chimie Pharmaceutique |
| Mme FALLONE F. | Toxicologie |
| Mme FERNANDEZ-VIDAL A. | Toxicologie |
| Mme GADEA A. | Pharmacognosie |
| Mme HALOVA-LAJOIE B. | Chimie Pharmaceutique |
| Mme LEFEVRE L. | Physiologie |
| Mme LE LAMER A-C. (*) | Pharmacognosie |
| M. LE NAOUR A. | Toxicologie |
| M. LEMARIE A. (*) | Biochimie |
| M. MARTI G. | Pharmacognosie |
| Mme MONFERRAN S (*) | Biochimie |
| M. PILLOUX L. | Microbiologie |
| Mme ROYO J. | Chimie Analytique |
| M. SAINTE-MARIE Y. | Physiologie |
| M. STIGLIANI J-L. | Chimie Pharmaceutique |
| M. SUDOR J. (*) | Chimie Analytique |
| Mme TERRISSE A-D. | Hématologie |
| Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*) | Pharmacie Galénique |
| Mme VANSTEELANDT M. | Pharmacognosie |

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires

| | |
|-----------------|----------------------------------|
| M. AL SAATI A | Biochimie |
| Mme BAKLOUTI S. | Pharmacologie |
| Mme CLARAZ P. | Pharmacie Clinique |
| Mme CHAGNEAU S. | Microbiologie |
| Mme DINTILHAC A | Droit Pharmaceutique |
| M. GRACIA M. | Pharmacologie |
| Mme RIGOLOT L | Biologie Cellulaire, Immunologie |
| Mme STRUMIA M. | Pharmacie Clinique |

Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)

| | |
|--------------------|-----------------------|
| Mme CROSSAY E. | Pharmacognosie |
| Mme GRISETI H. | Biochimie |
| Mme MALLI S. | Pharmacie Galénique |
| Mme MTAT DALILA D. | Chimie Pharmaceutique |
| Mme MONIER M. | Microbiologie |
| M. TABTI R. | Chimie Thérapeutique |

Remerciements

À mes parents, **Christelle** et **Franck**,

Merci pour tout, si j'en suis là c'est grâce à vous. Merci de m'avoir toujours soutenu et poussé tout au long de mes études. Merci de m'avoir transmis les valeurs du travail.

À mon frère **Gabin** et ma belle-sœur **Luna**,

Merci d'être le meilleur petit frère et la sœur jumelle que je n'ai jamais eu. Merci de croire en moi et me pousser tous les jours à devenir meilleure.

À mes **grands-parents**,

Merci d'avoir toujours cru en moi et de m'avoir préparé de bons petits plats.

À ma **famille** et ma **belle-famille**,

Merci à tous pour votre soutien durant toutes ces années d'études.

À mes **amis**,

À ma binôme **Élisa**, merci de m'avoir supporté en TP, d'avoir toujours été là et d'être encore là pour moi.

Merci à **Inès**, **Camille**, **Margot**, **Julie** et **Luc** pour tous les moments qu'on a pu partager à la fac et ailleurs.

À mes copines de Lille, **Servane**, **Océane** et **Olivia**, merci pour cette année de folie à Lille, je n'oublierai jamais nos colocs, nos rires, nos péripéties et nos cours bien évidemment.

Merci à mes amis de Montech pour le soutien apporté quotidiennement.

À mon chéri **Gauthier**,

Depuis la P2 tu me supportes tous les jours... j'avoue que ce n'est pas toujours facile et encore moins avant les examens... Dis-toi que c'est bientôt fini c'est (normalement) le dernier de ma vie, courage !

Merci d'avoir été mon partenaire de révisions et d'être mon partenaire de vie. Grâce à mes études, j'ai rencontré l'homme de ma vie. Je t'aime Docteur Kalumba.

À **NextPharma**,

Je tiens à remercier l'ensemble du personnel NextPharma Limay pour leur accueil chaleureux et leur gentillesse. Merci plus particulièrement à **Mouna** et **François** qui me font confiance tous les jours dans mes nouvelles fonctions.

À mon jury,

À Madame le Professeur **Sophie Fullana-Girod**, Professeur de Galénique à la Faculté de Pharmacie de Toulouse, pour m'avoir conseillé dans mon parcours universitaire et pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury.

À Madame **Cécile Arellano**, Maître de Conférence à la Faculté de Pharmacie de Toulouse pour avoir accepté la direction de cette thèse et pour m'avoir accompagné dans mon orientation professionnelle.

À Madame **Fanny Quemeneur**, Pharmacienne Chargée de Projets formulation chez NextPharma (Ploërmel), pour avoir accepté d'être membre de ce jury et pour nos multiples échanges depuis deux ans.

À Monsieur **Bertrand Piha**, Pharmacien Directeur du site NextPharma Limay pour me faire l'honneur d'être membre de ce jury et pour m'avoir fait confiance sur le projet NextSirop notamment.

Table des matières

| | |
|--|-----------|
| REMERCIEMENTS | 5 |
| TABLE DES MATIERES | 7 |
| LISTE DES ABREVIATIONS | 10 |
| LISTE DES FIGURES | 11 |
| LISTE DES ANNEXES | 12 |
| INTRODUCTION | 13 |
| PARTIE 1 : SOUS-TRAITANCE PHARMACEUTIQUE | 14 |
| 1 RAPPELS ET DEFINITIONS | 14 |
| 1.1 <i>Le médicament et son cycle de vie</i> | 14 |
| 1.2 <i>Sous-traitance</i> | 15 |
| 1.3 <i>Sous-traitance de production</i> | 16 |
| 2 ACTEURS DE LA SOUS-TRAITANCE PHARMACEUTIQUE | 18 |
| 2.1 <i>Le donneur d'ordre</i> | 18 |
| 2.2 <i>Le sous-traitant</i> | 18 |
| 3 LES RAISONS DU RECOURS A LA SOUS-TRAITANCE DE PRODUCTION | 19 |
| 3.1 <i>Recherche de savoir-faire</i> | 19 |
| 3.2 <i>Aspects économiques</i> | 20 |
| 3.3 <i>Recherche de capacité de production</i> | 20 |
| 3.4 <i>Réindustrialisation ou recherche de sécurisation d'approvisionnement</i> | 21 |
| 4 CADRE JURIDIQUE DE LA SOUS-TRAITANCE | 21 |
| 4.1 <i>Accords de confidentialité</i> | 22 |
| 4.2 <i>Contrat de sous-traitance</i> | 22 |
| 5 CADRE REGLEMENTAIRE | 23 |
| 5.1 <i>Responsabilités</i> | 23 |
| 5.2 <i>Contrat qualité</i> | 24 |
| 5.3 <i>Cahier des charges</i> | 25 |
| 6 ÉTAT DES LIEUX DES FAÇONNIERS EN FRANCE | 26 |
| PARTIE 2 : COTATION D'UN NOUVEAU PRODUIT – CAS DE LA SPECIALITE NEXTSIROP | 31 |
| 1 DEMANDE DE COTATION PAR LE CLIENT | 31 |
| 1.1 <i>Données à communiquer au sous-traitant</i> | 31 |
| 1.2 <i>Le client</i> | 32 |
| 1.3 <i>La spécialité NextSirop</i> | 32 |
| 1.3.1 <i>Formule</i> | 32 |
| 1.3.2 <i>Conditionnement</i> | 33 |

| | | |
|--|---|-----------|
| 2 | COTATION PAR LE SOUS-TRAITANT | 34 |
| 2.1 | <i>Le sous-traitant</i> | 34 |
| 2.2 | <i>Évaluation de la faisabilité</i> | 36 |
| 2.2.1 | Hygiène, Sécurité & Environnement | 37 |
| 2.2.2 | Qualité | 37 |
| 2.2.3 | Technique | 37 |
| 2.3 | <i>Calcul du prix de revient industriel</i> | 39 |
| 2.3.1 | Coûts directs | 39 |
| 2.3.2 | Coûts indirects | 41 |
| 2.4 | <i>Rédaction de l'offre</i> | 41 |
| 2.4.1 | Vérification/ Transfert/ Validation analytique | 41 |
| 2.4.2 | Lots techniques | 42 |
| 2.4.3 | Stratégie de validation | 43 |
| 2.4.4 | Études de stabilité | 44 |
| 3 | RETOUR DU CLIENT | 46 |
| PARTIE 3 : GESTION DE PROJET – CAS DU PROJET NEXTSIROP | | 47 |
| 1 | CREATION D'UN PLANNING | 47 |
| 2 | RELATION CLIENT | 48 |
| 3 | COORDINATION INTERSERVICES | 49 |
| PARTIE 4 : TRANSFERT INDUSTRIEL D'UNE SPECIALITE PHARMACEUTIQUE – CAS DU PROJET NEXTSIROP | | 50 |
| 1 | GESTION DES STUPEFIANTS | 53 |
| 1.1 | <i>Autorisation d'utilisation de stupéfiants</i> | 53 |
| 1.2 | <i>Impact documentaire</i> | 53 |
| 1.2.1 | Procédure générale | 54 |
| 1.2.2 | Registres | 54 |
| 1.3 | <i>Habilitation du personnel</i> | 55 |
| 1.4 | <i>Réception des stupéfiants</i> | 55 |
| 1.5 | <i>Stockage des stupéfiants</i> | 56 |
| 1.6 | <i>Gestion des déchets</i> | 56 |
| 2 | ESSAIS/ LOTS TECHNIQUES | 56 |
| 2.1 | <i>Points de vigilance identifiés</i> | 58 |
| 2.2 | <i>Réalisation des essais</i> | 59 |
| 2.2.1 | Dissolution de l'API2 | 59 |
| 2.2.2 | Manipulation du colorant | 60 |
| 2.2.3 | Transfert sous agitation | 60 |
| 2.3 | <i>Réalisation des lots techniques</i> | 61 |
| 2.3.1 | Prise en main du process | 61 |
| 2.3.2 | Impact du changement de référence de l'épaississant | 62 |

| | | |
|---------|--|-----------|
| 2.3.2.1 | Impact sur la viscosité..... | 62 |
| 2.3.2.2 | Impact sur la dégradation de l'API2..... | 63 |
| 3 | FABRICATION ET CONDITIONNEMENT DES LOTS DE VALIDATION | 64 |
| 3.1 | <i>Techniques de fabrication et de conditionnement</i> | 64 |
| 3.2 | <i>Protocole de validation</i> | 65 |
| 3.3 | <i>Planification</i> | 69 |
| 3.4 | <i>Support</i> | 70 |
| 3.5 | <i>Rapport de validation</i> | 70 |
| 4 | VALIDATION DE STOCKAGE | 73 |
| 4.1 | <i>Protocole de validation</i> | 73 |
| 4.2 | <i>Suivi</i> | 73 |
| 4.3 | <i>Rapport de validation</i> | 74 |
| 5 | VALIDATION DU NETTOYAGE | 74 |
| 6 | ÉTUDES DE STABILITE | 75 |
| 7 | REGLEMENTAIRE..... | 76 |
| | CONCLUSION | 82 |
| | BIBLIOGRAPHIE | 83 |
| | ANNEXES | 87 |

Liste des abréviations

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

ANVISA : Agência Nacional de Vigilância Sanitária

API : Active Pharmaceutical Ingredient

AQ : Assurance Qualité

BD : Business Developer

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

CDMO : Contract Development and Manufacturing Organization

CMO : Contract Manufacturing Organization

CPP : Critical Process Parameter

CSP : Code de la Santé Publique

CQA : Critical Quality Attribute

EMA : European Medicines Agency

EPI : Équipement de Protection Individuelle

FC : Flow-chart

FDA : Food and Drug Administration

GC : Gas Chromatography

HPLC : High Performance Liquid Chromatography

HSE : Hygiène, Sécurité, Environnement

HR : Humidité relative

ICH : International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use

IPC : In Process Control

MP : Matière première

NP : NextPharma

PF : Produit fini

PRI : Prix de Revient Industriel

PSO : Produit semi-ouvré

QTA : Quality Technical Agreement

RFQ : Request For Quotation

RQP : Revue Qualité Produit

TC : Technique de Conditionnement

TF : Technique de Fabrication

TI : Transfert industriel

UV : Ultra-Violet

Liste des figures

| | |
|--|----|
| FIGURE 1 : CYCLE DE VIE DU MEDICAMENT (6) | 15 |
| FIGURE 2 : PRINCIPALES ACQUISITIONS DE SITES DE PRODUCTION SUR LA PERIODE 2008-2015 EN FRANCE (20) | 27 |
| FIGURE 3 : PRINCIPAUX SOUS-TRAITANTS EN 2016 (21) | 28 |
| FIGURE 4 : REPARTITION GEOGRAPHIQUE DES SITES DE SOUS-TRAITANCE PHARMACEUTIQUE EN 2016 (21) | 29 |
| FIGURE 5 : CAPACITE DE PRODUCTION ET NOMBRE DE SITES DE PRODUCTION IDENTIFIES EN FRANCE PAR FORME GALENIQUE EN 2016 (21) | 30 |
| FIGURE 6 : SITES DE PRODUCTION NEXTPHARMA | 34 |
| FIGURE 7 : DECOMPOSITION D'UN PRI..... | 39 |
| FIGURE 8 : ZONES CLIMATIQUES ICH ET CONDITIONS D'ETUDE | 44 |
| FIGURE 9 : PLANNING DES ETUDES DE STABILITE ICH NEXTSIROP | 45 |
| FIGURE 10 : EXTRAIT DU PLAN D'ACTION DU FORMULAIRE DE DEMANDE DE MODIFICATION..... | 52 |
| FIGURE 11 : PARAMETRES A CONTROLER ET IPC NEXTSIROP | 58 |
| FIGURE 12 : CUVE 20L INOXPA (31)..... | 61 |
| FIGURE 13 : TABLEAU DES PARAMETRES CRITIQUES DU PROCEDE DE FABRICATION NEXTSIROP | 66 |
| FIGURE 14 : NIVEAUX DE CONTROLE PAR RAPPORT A LA TAILLE DE LOT (NORME AFNOR NF ISO 2859-1) | 67 |
| FIGURE 15 : TAILLE DE L'ECHANTILLONNAGE ET NOMBRE DE DEFAUTS ACCEPTES/REFUSES EN FONCTION DU NIVEAU DE QUALITE ACCEPTABLE (NQA) (NORME AFNOR NF ISO 2859-1) | 68 |
| FIGURE 16 : RESULTATS DES ANALYSES SUR LE LOT 1 NEXTSIROP EN FABRICATION | 71 |
| FIGURE 17 : RESULTATS DES ANALYSES SUR LE LOT 1 NEXTSIROP AU CONDITIONNEMENT | 72 |
| FIGURE 18 : SCHEMA ETUDES DE STABILITE ICH NEXTSIROP..... | 75 |
| FIGURE 19 : VARIATIONS DE LA 3.2.P.1..... | 78 |
| FIGURE 20 : VARIATIONS DE LA 3.2.P.3.1..... | 79 |
| FIGURE 21 : VARIATIONS DE LA 3.2.P.3.2..... | 79 |
| FIGURE 22 : VARIATION DE LA 3.2.P.3.3 | 80 |
| FIGURE 23 : VARIATIONS DE LA 3.2.P.7..... | 80 |

Liste des annexes

| | |
|--|----|
| ANNEXE 1 : PLANNING NEXTSIROP | 87 |
| ANNEXE 2 : FLOW-CHART DE FABRICATION DE LA SPECIALITE NEXTSIROP..... | 88 |
| ANNEXE 3 : FLOW-CHART DE L'ESSAI « TRANSFERT SOUS AGITATION » | 89 |
| ANNEXE 4 : EXTRAIT GAP ANALYSIS NEXTSIROP | 90 |

Introduction

La perpétuelle évolution de l'industrie pharmaceutique contribue à l'essor de nouvelles organisations des groupes pharmaceutiques pour le développement, la production et la distribution des médicaments. En effet, les industries pharmaceutiques font appel à la sous-traitance. Avoir recours à la sous-traitance permet d'optimiser les coûts et les prix de revient des produits, de recentrer ses moyens financiers sur d'autres activités comme l'innovation mais aussi d'obtenir un savoir-faire technique. (1)

Les façonniers ou sous-traitants pharmaceutiques sont sollicités par les laboratoires pharmaceutiques par l'intermédiaire d'un appel d'offre. Un processus de cotation est alors initié chez les sous-traitants : l'évaluation de la faisabilité industrielle, le calcul du prix de revient industriel et la rédaction de l'offre incluant les coûts de transfert sont alors réalisés. Le transfert de la production pourra débuter chez le sous-traitant lorsque l'appel d'offre sera remporté par ce dernier.

Pour un façonnier, intégrer de nouveaux produits construit son chiffre d'affaires de demain. Obtenir un nouveau produit et pouvoir le fabriquer en routine est un processus long qui peut prendre quelques mois à plusieurs années. La concurrence étant importante, les sous-traitants doivent proposer des offres de plus en plus compétitives avec un planning optimisé afin que le produit soit sur le marché le plus rapidement possible.

Dans ce travail, des généralités sur la sous-traitance pharmaceutique et le médicament seront présentées afin d'avoir une vue globale de ce milieu. Par la suite, les différentes étapes de l'intégration d'un nouveau médicament sous forme liquide non stérile sur le site de NextPharma Limay seront étudiées en commençant par le processus de cotation puis la gestion de projet et pour finir le transfert industriel proprement dit.

Partie 1 : Sous-traitance pharmaceutique

1 Rappels et définitions

1.1 Le médicament et son cycle de vie

Selon l'article L-5111-1 du Code de la Santé Publique, on entend par médicament à usage humain « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou pouvant lui être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier ses fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique ». (2)

D'un point de vue juridique, le médicament est un produit très encadré. Ce cadre vise à garantir l'efficacité, la qualité et la sécurité du médicament tout au long de son cycle de vie. En fonction du pays, les exigences peuvent être différentes. En France, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM) est l'acteur public, qui permet au nom de l'État, l'accès aux produits de santé. (3) Une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) est attribuée par l'ANSM à un médicament après évaluation du dossier déposé par le laboratoire pharmaceutique. Le dossier comprend des données de qualité pharmaceutique, d'efficacité et de sécurité, dans l'indication revendiquée. (4)

Le développement d'un médicament est un processus long. En effet, près de 15 années sont nécessaires pour qu'une molécule d'intérêt devienne un médicament (*Figure 1*). Après la découverte d'une molécule d'intérêt thérapeutique, ses effets et sa toxicité vont être évalués sur des modèles animaux, cellulaires et de modélisations informatiques, on parle d'évaluation préclinique. Par la suite, une évaluation clinique est nécessaire pour évaluer la sécurité et l'efficacité de la molécule chez l'Homme. En parallèle de cette évaluation, la mise au point de la formule définitive, du procédé de fabrication et des méthodes analytiques ont lieu. La réalisation des études de stabilité sera indispensable pour la demande d'AMM.

Une fois le médicament commercialisé, un suivi post-AMM est réalisé, on parle de pharmacovigilance pour la surveillance, l'évaluation, la prévention et la gestion du risque d'effet indésirable résultat de l'utilisation du médicament. (5)

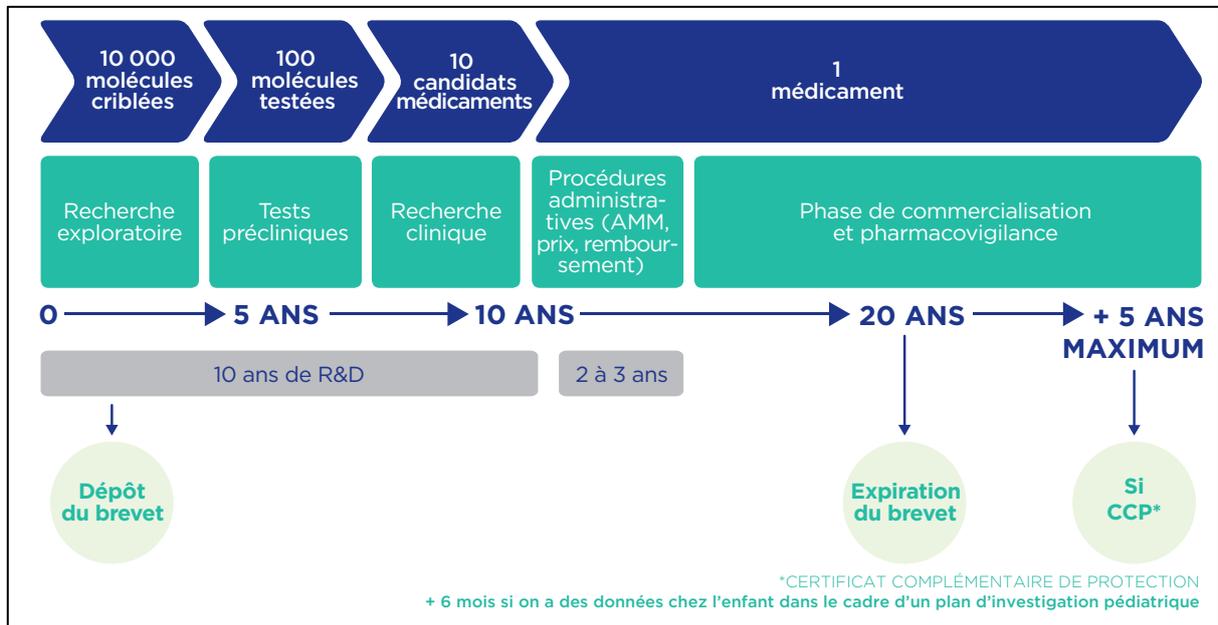


Figure 1 : Cycle de vie du médicament (6)

Lors de ce long processus, les entreprises pharmaceutiques peuvent avoir recours à la sous-traitance.

1.2 Sous-traitance

Le concept de sous-traitance est défini légalement en France dans l'article 1 de la loi n°75-1334 du 31 décembre 1975 comme « l'opération par laquelle un entrepreneur confie par un sous-traité, et sous sa responsabilité, à une autre personne appelée sous-traitant l'exécution de tout ou partie du contrat d'entreprise ou d'un marché public conclu avec le maître de l'ouvrage ». (7)

Généralement, on distingue la sous-traitance de spécialité et la sous-traitance de capacité :

- Sous-traitance de **spécialité** : le donneur d'ordre ne possède pas les moyens humains ou matériels nécessaires à la fabrication d'un produit, il confie donc sa production à une autre entreprise.

- Sous-traitance de **capacité** : le donneur d'ordre possède les moyens pour la fabrication, néanmoins, il peut avoir recours à la sous-traitance ponctuellement lors d'un pic d'activités ou d'un incident technique mais aussi s'il souhaite garder une partie de la production en interne. (8)

Dans l'industrie pharmaceutique, différentes activités peuvent être sous-traitées telles que la recherche et le développement, la production des médicaments mais également le développement de méthodes d'analyse en vue du contrôle qualité, des études de stabilité...

Dans ce travail, seule la sous-traitance de production sera développée.

1.3 Sous-traitance de production

La production pharmaceutique regroupe l'ensemble des opérations de transformation des matières premières (molécule active, excipients) en médicaments également appelés produits finis. Elle est encadrée par des normes de qualité pour garantir le respect de l'hygiène, de l'environnement et de la sécurité. Les directives des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) sont le principal référentiel qualité qui s'applique à la fois à la production et au contrôle qualité. (9)

En Europe, la production des médicaments destinés au marché européen ou à l'exportation, ne peut être effectuée que par des fabricants autorisés par les autorités de santé. (10)

D'après l'article R5124-2 du Code de la Santé Publique (CSP) modifié par Décret n°2021-869 du 30 juin 2021-art.1, un fabricant est défini comme « *l'entreprise ou l'organisme se livrant, en vue de leur vente en gros, de leur cession à titre gratuit ou de leur expérimentation sur l'homme à la fabrication de médicaments, produits ou objets mentionnés à l'article L.4211-1.*

La fabrication comprend les opérations concernant :

- *l'achat des matières premières et des articles de conditionnement,*
- *les opérations de production, de contrôle de la qualité, de libération des lots,*
- *ainsi que les opérations de stockage correspondantes, telles qu'elles sont définies par les bonnes pratiques prévues à l'article L. 5121-5 applicables à cette activité. » (11)*

D'après l'article R5124-47 du CSP : « Les entreprises et organismes mentionnés à l'article R. 5124-2 ne peuvent sous-traiter aucune des activités définies au même article et aucune des opérations mentionnées à l'article R. 5124-40, sous réserve des exceptions mentionnées ci-dessous :

1° Les fabricants et les importateurs de médicaments mentionnés au 1° de l'article L.4211-1 et les fabricants et importateurs de générateurs, trousseaux ou précurseurs mentionnés au 3° du même article peuvent sous-traiter une partie des opérations constitutives de la fabrication telle que définie à l'article R.5124-2 auprès d'autres fabricants ou importateurs de ces médicaments ou produits dans le cadre d'un contrat écrit fixe, conformément aux bonnes pratiques prévues à l'article L. 5121-5 applicables à ces opérations, leurs obligations respectives ; ... ». (12)

Le sous-traitant répond à la définition de « fabricant » tel que défini précédemment et c'est une condition nécessaire pour réaliser les opérations de fabrication. Un contrat écrit est également nécessaire entre le donneur d'ordre et le sous-traitant.

Pour diverses raisons, un laboratoire peut faire appel à un tiers pour produire une spécialité pharmaceutique, on parlera de sous-traitant, façonnier ou CMO (Contract Manufacturing Organisation). Ces trois derniers termes seront utilisés de façon équivalente dans la suite du document.

Comme tout fabricant de médicaments, le façonnier doit obtenir une autorisation d'ouverture d'établissement délivrée par l'autorité compétente. En France, cette autorisation est octroyée par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). (13)

2 Acteurs de la sous-traitance pharmaceutique

2.1 Le donneur d'ordre

Le donneur d'ordre correspond à l'entreprise qui confie la production de sa spécialité à un tiers. On parle plus communément de « client » au sein des entreprises de sous-traitance. Le terme « client » sera employé au même titre que « donneur d'ordre » pour la suite de la présentation.

Pour mettre un médicament sur le marché, le laboratoire pharmaceutique doit obtenir une AMM. Le laboratoire devient titulaire de l'AMM lorsque celle-ci est octroyée par l'autorité compétente. L'AMM peut être exploitée par le titulaire de l'AMM mais également par une autre entreprise pour le compte du titulaire, on parlera alors d'exploitant. L'exploitant est défini par l'article R5124-2 du CSP comme « *l'entreprise ou l'organisme se livrant à l'exploitation de médicaments autres que des médicaments expérimentaux, de générateurs, trousseaux et précurseurs mentionnés au 3° de l'article L. 4211-1.*

L'exploitation comprend les opérations de vente en gros ou de cession à titre gratuit, de publicité, d'information, de pharmacovigilance, de suivi des lots et, s'il y a lieu, de leur retrait ainsi que, le cas échéant, les opérations de stockage correspondantes. »

Si l'exploitant et le titulaire de l'AMM sont deux entreprises ou organismes différents, il est important de définir le donneur d'ordre.

L'entreprise ou l'organisme « client » peut être aussi bien une petite start-up qu'une « big pharma ». Les besoins seront cependant différents en fonction de la taille de l'entreprise en termes de volume annuel notamment.

2.2 Le sous-traitant

Le sous-traitant est l'entreprise qui réalise pour un tiers la production d'un produit fini dans sa totalité ou uniquement en partie (fabrication ou conditionnement).

Plus de 80 sites industriels sous-traitants sont présents en France représentant environ 2.8 milliards d'euros de chiffre d'affaires. (14) Un grand nombre de sites de sous-traitance ont été rachetés à de grands laboratoires désirant céder certains de leurs sites. En général, le laboratoire ayant cédé son site de production confie une partie de sa production au sous-traitant ayant racheté l'usine. Cependant, les façonniers se doivent de trouver d'autres clients pour avoir différentes sources de revenus et ainsi ne pas dépendre des volumes et des produits d'un client unique.

Dans le domaine de la sous-traitance pharmaceutique, la concurrence s'intensifie. Pour se démarquer les CMO étendent leurs services en amont et en aval de la production. De plus, les sous-traitants ont développé plusieurs stratégies pour faire face à la concurrence :

- La spécialisation des sites de production
- Une couverture géographique étendue à l'international
- Le développement de marchés de niche. (15)

3 Les raisons du recours à la sous-traitance de production

3.1 Recherche de savoir-faire

La recherche de savoir-faire est une des raisons pour lesquelles une entreprise peut avoir recours à la sous-traitance. En effet, un sous-traitant est généralement spécialisé dans une ou plusieurs formes pharmaceutiques.

Par exemple, le site de NextPharma Limay est spécialisé dans les formes liquides non stériles (solutions orales) conditionnées en flacons ou en ampoules et dans les formes semi-solides (suppositoires/ovules). Le personnel possède une expertise dans la fabrication et le conditionnement de ces formes pharmaceutiques. Cette expertise et ce savoir-faire sont recherchés par les laboratoires pharmaceutiques qui ne possèdent pas de site de production disposant du personnel compétent dans la production d'une forme pharmaceutique spécifique.

Pour certaines technologies de niche difficiles à maîtriser comme les capsules molles, les laboratoires pharmaceutiques peuvent faire appel à des sous-traitants experts dans la production de ces formes galéniques.

3.2 Aspects économiques

Faire appel à un sous-traitant permet au client d'économiser les investissements nécessaires pour créer ou entretenir leurs propres infrastructures de production. Le client peut ainsi bénéficier d'équipement spécifique ou de plus grande capacité. Dans certains cas, les clients peuvent participer aux investissements nécessaires pour la production de leurs produits sur un site sous-traitant.

Stratégiquement, externaliser la production des médicaments permet aux laboratoires pharmaceutiques de recentrer leurs efforts et leurs moyens financiers sur d'autres activités comme l'innovation et la commercialisation.

La réduction des coûts est l'une des principales raisons du recours à la sous-traitance. Le donneur d'ordre a le pouvoir de challenger le sous-traitant en termes de performance et de réactivité.

Du fait de la concurrence du marché de la sous-traitance, les CDMO doivent améliorer leurs résultats en permanence, trouver des gains pour réduire les coûts et satisfaire au mieux les clients notamment en globalisant les volumes de plusieurs clients et ainsi avoir le pouvoir d'influer sur les coûts d'approvisionnement.

3.3 Recherche de capacité de production

L'augmentation de la demande saisonnière ou permanente d'une spécialité pharmaceutique peut amener le laboratoire pharmaceutique titulaire de l'AMM à envisager deux options : augmenter sa capacité de production ou faire appel à un sous-traitant. Si l'augmentation des volumes est temporaire, l'extension de la zone de production ou l'acquisition de nouvelles machines peuvent être trop coûteuses et trop longues à mettre en place pour répondre aux besoins. Le recours à la sous-traitance est donc le plus souvent la stratégie choisie pour faire face à une recherche de capacité de production.

3.4 Réindustrialisation ou recherche de sécurisation d’approvisionnement

Lors de la crise COVID-19, une pénurie de médicaments a touché l’Europe notamment à cause de l’impact du virus sur la Chine qui est un des principaux producteurs mondiaux de produits de santé et de substances actives.

Pour remédier aux pénuries de médicaments importés, le gouvernement français a présenté un plan de relocalisation de la production de produits de santé en juin 2023. Une liste de médicaments considérés comme « essentiels » a été établie. En renforçant la production de médicaments « essentiels », la France réduit sa dépendance aux importations. (5) Les façonniers possédant des sites en France sont donc une option intéressante pour les laboratoires souhaitant relocaliser leurs productions.

4 Cadre juridique de la sous-traitance

Le sous-traitant étant considéré comme un fabricant de médicaments au sens juridique (selon le Code de la Santé Publique), il se doit de respecter les Bonnes Pratiques de Fabrication.

D’après l’article R-5121-21 du CSP, la demande d’autorisation de mise sur le marché mentionne :

- *« Le nom et l’adresse du futur titulaire de l’autorisation de mise sur le marché et, le cas échéant, ceux de l’entreprise exploitant la spécialité pharmaceutique, ainsi que ceux du fabricant lorsque ni le futur titulaire de l’autorisation ni l’entreprise exploitant n’assure la fabrication ;*
- *Le nom du médicament ;*
- *La composition intégrale du médicament, soit par unité de prise, soit par unité de poids ou de volume, comportant la mention de la dénomination commune de ses composants ». (16)*

Bien que le sous-traitant ne soit ni le titulaire ni l’exploitant de l’AMM, il conserve une responsabilité lors de la mise sur le marché du médicament.

4.1 Accords de confidentialité

Les accords de confidentialité doivent être signés avant tout autre contrat. En effet, le client et le sous-traitant partagent un certain nombre de données confidentielles, il est donc nécessaire d'encadrer de façon juridique cet échange d'informations.

L'accord ne dépendra en aucun cas de la signature ou non d'un contrat de façonnage ultérieur, quoiqu'il en soit, la confidentialité doit être respectée.

Les informations dites confidentielles correspondent par exemple à la formule du médicament, au procédé de fabrication, aux informations techniques relatives aux équipements de production...

4.2 Contrat de sous-traitance

Le contrat de sous-traitance est un document commercial approuvé par le donneur d'ordre et le sous-traitant. Il doit comporter un certain nombre de mentions comme les cocontractants, l'objet du contrat, la définition des différents termes employés dans le contrat, la durée du contrat, le prix et les modalités de paiement, les responsabilités de chaque partie...

Trois parties peuvent être concernées par ce contrat et assumer des responsabilités : le titulaire de l'AMM, l'exploitant de l'AMM et le sous-traitant d'où la nécessité de bien définir les responsabilités de chacune des parties.

Il existe 2 types de contrats :

- **Contrat de façonnage** (tooling) : le sous-traitant ne commande pas le principe actif, il le mettra uniquement en œuvre avec les excipients au cours de la fabrication du médicament. Le donneur d'ordre reste propriétaire de la matière pendant la fabrication jusqu'à sa livraison. Ce type de contrat est souvent établi lorsque le coût du principe actif est élevé, le donneur d'ordre pourra négocier le prix de la matière lui-même ou lorsque le principe actif est difficile à trouver sur le marché.

- **Contrat de fabrication** (manufacturing) : le sous-traitant commande la totalité des matières premières. On parle de « full service ». Ce sont les contrats les plus fréquents. Le donneur d'ordre devient propriétaire du produit qu'au moment de sa livraison.

Ces 2 types de contrat se différencient notamment dans la gestion fiscale (impact sur la TVA). (17)

5 Cadre réglementaire

5.1 Responsabilités

Le chapitre 7 des BPF est entièrement consacré aux activités externalisées. Ce dernier décrit les responsabilités de chaque partie :

Le donneur d'ordre doit :

- Inclure le contrôle et la revue de toute activité externalisée à son système qualité. Une Revue Qualité Produit (RQP) est rédigée annuellement par le sous-traitant pour chaque médicament. Elle reprend l'ensemble des événements qualité ayant eu lieu sur la production du médicament concerné. Le donneur d'ordre est dans l'obligation d'analyser ces données pour identifier les potentielles dérives.
- S'assurer que des processus sont en place pour la maîtrise des activités externalisées chez le sous-traitant.
- Évaluer la légalité, l'aptitude et la compétence du sous-traitant à mener à bien les activités externalisées.
- S'assurer du respect des BPF sur le site sous-traitant.
- Fournir au sous-traitant toutes les informations et connaissances nécessaires à la réalisation correcte des opérations sous contrat, conformément aux réglementations en vigueur et à l'AMM du produit concerné.
- S'assurer que le sous-traitant est pleinement conscient de tous les problèmes associés au produit ou au travail demandé qui pourraient constituer un risque pour ses locaux, matériels, personnel ou d'autres composants ou produits.

- Surveiller et évaluer la performance du sous-traitant ainsi que l'identification et la mise en œuvre de toute amélioration nécessaire.
- S'assurer, soit par lui-même, soit sur la base de la confirmation donnée par la personne qualifiée du sous-traitant, que tous les produits et composants qui lui sont livrés ont été traités conformément aux BPF et à l'AMM.

Le sous-traitant quant à lui doit :

- Être en mesure d'effectuer de manière satisfaisante le travail confié par le donneur d'ordre c'est-à-dire qu'il se doit de disposer des moyens matériels et humains nécessaires.
- Garantir que tous les produits, composants et connaissances qui lui ont été confiés conviennent à leur destination. Le sous-traitant doit s'assurer de la qualité des produits fabriqués.
- Avoir une autorisation préalable du donneur d'ordre pour sous-traiter à un tiers une activité prévue dans le contrat.
- Comprendre que les activités externalisées peuvent être amenées à être inspectées par les autorités compétentes. (10)

5.2 Contrat qualité

Le contrat « qualité » est une exigence réglementaire (chapitre 7 des BPF). On parle de « Quality Technical Agreement » ou QTA. Il est approuvé par le donneur d'ordre et le sous-traitant.

Les responsabilités pharmaceutiques des deux parties doivent être décrites ainsi que qui réalise chaque étape telles que l'approvisionnement des matières premières, la fabrication, le conditionnement, le contrôle qualité, la libération... Les activités de fabrication doivent être en conformité avec les BPF et avec l'AMM.

Le QTA permet de :

- Veiller à la conformité des activités aux exigences réglementaires (ex : BPF, AMM) ;

- Maintenir la qualité des produits en définissant des spécifications et des normes qualité claires ;
- Diminuer les risques en définissant le rôle et les responsabilités de chaque partie ;
- Établir une communication transparente afin de faciliter le bon déroulement des opérations. (18)

Les aspects techniques du contrat doivent être rédigés par des personnes compétentes ayant une connaissance approfondie des activités sous-traitées et des BPF.

Le QTA doit inclure à minima :

- Objectif et champ d'application
- Rôles et responsabilités (y compris les coordonnées) : pour chaque partie de la production (approvisionnement des matières premières, fabrication, conditionnement, contrôle qualité...). Dans cette partie, les responsabilités des exigences qualité sont décrites (change control, déviations, rappel de lots, audits, pharmacovigilance, revue qualité produit...).
- Résolution des litiges
- Résiliation : certaines activités doivent être poursuivies pendant une durée déterminée lors d'une résiliation de contrat.
- Méthodes de communication : lors d'un événement qualité, le délai de notification doit être défini.
- Documentation : spécifications du produit, certificats d'analyse...
- Liste des produits associés à l'accord : il peut couvrir plusieurs produits et donc plusieurs cahiers des charges.
- Changements et révisions

5.3 Cahier des charges

Le cahier des charges est un document technique spécifique à un produit. Il précise la formule du médicament, le procédé de fabrication, la taille de lot, les contrôles à réaliser en cours de process...

6 État des lieux des façonniers en France

En 2021, la France figure au 6^{ème} rang des pays producteurs de médicaments (23 557 millions d'euros). (19) Cependant, les grands laboratoires pharmaceutiques se désengagent au fur et à mesure de l'activité de production, ils revendent leurs sites et confient la production de leurs médicaments à des façonniers en France ou à l'étranger. (20)

Entre 2008 et 2015, 20 sites de production ont été cédés par de grands laboratoires pharmaceutiques (*Figure 2*). L'achat d'un site de production appartenant à un grand laboratoire pharmaceutique permet au sous-traitant d'avoir des locaux, des équipements, potentiellement du personnel formé mais aussi dans certains cas d'obtenir un premier marché avec le laboratoire vendeur.

| Façonnier | Année | Cédant | Localisation | Formes galéniques |
|-------------------|-------|----------------------------|------------------------|---|
| Fareva | 2008 | GSK | Hérouville-Saint-Clair | <ul style="list-style-type: none"> • Sirops • Gel en sachets • Suppositoires |
| | 2009 | Omega Pharma | Marseille | <ul style="list-style-type: none"> • Aérosols à base de butane propane |
| | 2013 | Pfizer | Amboise | <ul style="list-style-type: none"> • Formes sèches • Formes injectables |
| Delpharm | 2008 | Boehringer Ingelheim | Reims | <ul style="list-style-type: none"> • Comprimés pelliculés, dragées, gélules |
| | 2011 | Novartis | Huningue | <ul style="list-style-type: none"> • Formes pâteuses |
| | 2012 | Bayer Santé Familiale | Gaillard | <ul style="list-style-type: none"> • Comprimés |
| | 2013 | Pfizer | Lyon | <ul style="list-style-type: none"> • Biotechnologies |
| | 2014 | Sanofi | Quétigny | <ul style="list-style-type: none"> • Ampoules injectables stériles • Flacons poudre • Comprimés, gélules • Crèmes |
| Synerlab | 2010 | Pharmaster | Erstein | <ul style="list-style-type: none"> • Formes stériles liquides et sans conservateur |
| | 2012 | IDD-Tech | Orléans | <ul style="list-style-type: none"> • Formes orales solides |
| Recipharm | 2008 | Fournier | Fontaine-Lès-Dijon | <ul style="list-style-type: none"> • Formes solides |
| | 2014 | Flamel | Pessac | <ul style="list-style-type: none"> • Solutions médicamenteuses à diffusion différée |
| | 2015 | Kayserberk Pharmaceuticals | Kayserberg | <ul style="list-style-type: none"> • Solutions ophtalmiques en conditionnement unidoses |
| Famar | 2009 | J&J | Orléans | <ul style="list-style-type: none"> • Formes pâteuses • Formes liquides |
| Unither | 2009 | Sanofi | Colomiers | <ul style="list-style-type: none"> • Liquides buvables • Suppositoires |
| KKR | 2011 | Capsugel (Pfizer) | Colmar et Ploërmel | <ul style="list-style-type: none"> • Capsules • Gélules |
| Cenexi | 2010 | Leurquin | Neuilly-sur-Marne | <ul style="list-style-type: none"> • Formes sèches |
| | 2016 | MSD | Hérouville | <ul style="list-style-type: none"> • Ampoules et injectables stériles |
| Laphal Industries | 2015 | Pasquier | Domazon | <ul style="list-style-type: none"> • Formes liquides monodoses ou multidoses |

Figure 2 : Principales acquisitions de sites de production sur la période 2008-2015 en France (20)

La plupart des sites présentés sur la *Figure 2* sont spécialisés dans une ou deux formes pharmaceutiques. Delpharm a racheté 5 sites de production chacun spécialisé dans une forme galénique. Cet exemple reflète la volonté des sous-traitants de diversifier leurs activités et proposer à leurs clients un portefeuille complet pour répondre à tous leurs besoins.

Les façonniers maintiennent la production de médicaments en France ce qui permet de conserver des sites de production mais également des emplois. En 2016, la France comptait 128 sites de production de médicaments dont 71 producteurs pour tiers (appartenant à 35 entreprises). (21) Cependant, tous les sous-traitants avec des sites de production implantés en France ne sont pas des entreprises françaises. En 2016, les leaders étaient Delpharm et Fareva, deux entreprises françaises, avec chacune 9 sites de pure production pour tiers de médicaments (*Figure 3*).

| Entreprise | Nombre de sites de pure production pour tiers de médicaments | Nationalité |
|-------------|--|----------------|
| DELPHARM | 9 | France |
| FAREVA | 9 | France |
| UNITHER | 4 | France |
| FAMAR | 4 | Grèce |
| SYNERLAB | 4 | France |
| RECIPHARM | 3 | France / Suède |
| AMATSIGROUP | 3 | France |
| CAPSUGEL | 2 | États-Unis |

Figure 3 : Principaux sous-traitants en 2016 (21)

Aujourd'hui, Delpharm possède 12 sites de production en France avec 4200 employés représentant un chiffre d'affaires annuel de 545 millions d'euros. (22) Fareva possède 11 usines en France avec 5200 employés et un chiffre d'affaires annuel de plus de 650 millions d'euros. (23)

D'un point de vue géographique, en 2016, plus de la moitié des sites de sous-traitance se trouvaient dans les régions Auvergne-Rhône-Alpes, Centre-Val de Loire, Grand Est et Île-de-France (*Figure 4*). (21)



Figure 4 : Répartition géographique des sites de sous-traitance pharmaceutique en 2016 (21)

En 2016, les formes solides orales (comprimés, gélules), les suppositoires et les sirops sont les formes galéniques les plus représentées sur les sites de sous-traitance (*Figure 5*).

Les sites producteurs de formes galéniques « complexes » (formes stériles, capsules molles, lyophilisation...), qui demandent un certain savoir-faire et des équipements spécifiques, sont moins nombreux voire pas assez nombreux pour couvrir la demande (*Figure 5*).

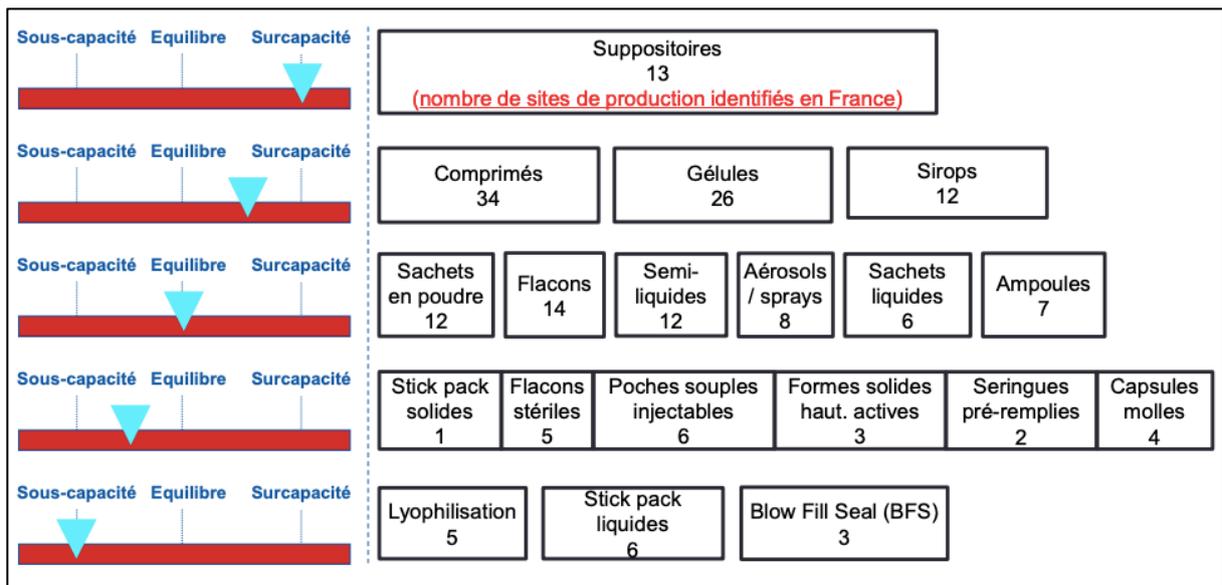


Figure 5 : Capacité de production et nombre de sites de production identifiés en France par forme galénique en 2016 (21)

Cet état des lieux en France montre un secteur dynamique et en évolution. Les façonniers investissent dans de nouvelles technologies pour répondre aux besoins du marché. La volonté du gouvernement de relocaliser la production des médicaments en France pourrait permettre aux sous-traitants d'acquérir de nouveaux produits et potentiellement de nouveaux clients dans les mois et années à venir.

Partie 2 : Cotation d'un nouveau produit – cas de la spécialité NextSirop

1 Demande de cotation par le client

Lorsqu'une entreprise souhaite sous-traiter la production d'un produit, elle va faire une demande de cotation aussi appelé **RFQ** (Request For Quotation) à un ou plusieurs sous-traitants pour évaluer le coût du transfert du produit d'un site de fabrication Y à un site de fabrication X.

1.1 Données à communiquer au sous-traitant

De manière générale, le client va fournir les données suivantes au sous-traitant pour permettre la cotation par ce dernier :

- La formule de la spécialité (qualitative et quantitative) ;
- Le process de fabrication ;
- La taille de lot ;
- Le conditionnement primaire et secondaire ;
- Le nombre de présentation : une présentation correspond en général à un pays de commercialisation. Les articles de conditionnement sont différents entre deux présentations d'une même spécialité, la langue diffère ainsi que le design dans certains cas. Cette donnée est importante pour l'approvisionnement des articles de conditionnement.
- Les spécifications du produit et les méthodes analytiques ;
- Le volume annuel prévisionnel : en fonction de ce volume, le prix et l'approvisionnement des matières premières et des articles de conditionnement seront déterminés. De plus, des campagnes de production pourront être envisagées et permettront une réduction des coûts.
- Autres données : sérialisation, agrégation.

La sérialisation est un dispositif visant à renforcer la sécurité de la chaîne de distribution des médicaments et à lutter contre leur falsification, elle se traduit par le marquage d'un identifiant unique sur l'étui et un dispositif d'inviolabilité. (24) Ce dispositif est obligatoire depuis le 9 février 2019 en France, en application d'une directive européenne. (25)

L'agrégation est un dispositif permettant d'associer les étuis contenus dans une caisse à la caisse elle-même et à la palette à laquelle la caisse appartient. Des numéros de série sont associés aux différents niveaux d'emballage. Comme la sérialisation, l'agrégation permet de renforcer la sécurité en traçant les différents niveaux d'emballage et de lutter contre la falsification des médicaments. Aujourd'hui, ce n'est pas une exigence réglementaire en France contrairement à la sérialisation.

L'ensemble de ces données peuvent être rassemblées dans un document ou le client peut directement fournir certaines parties du dossier d'AMM. Ces données sont protégées par un accord de confidentialité signé entre le client et le sous-traitant.

1.2 Le client

Pour des raisons de confidentialité le nom du client ne sera pas communiqué dans le rapport. Le client « X » a fait une demande de cotation à NP Limay pour la spécialité NextSirop.

1.3 La spécialité NextSirop

1.3.1 Formule

Pour une question de confidentialité le nom de la spécialité et la formule quantitative ne seront pas communiqués. Le sirop contient deux principes actifs (API 1 ; API 2) dont un stupéfiant et les excipients suivants :

- Colorant ;
- Arôme ;
- Épaississant ;
- Édulcorants ;
- Conservateurs ;
- Agent tampon ;
- Solvants (éthanol, eau).

1.3.2 Conditionnement

Le sirop est conditionné dans un flacon en verre transparent, étiqueté, fermé par une capsule en polypropylène. Un godet doseur est déposé sur la capsule et permet de mesurer la dose à administrer. L'ensemble est placé dans un étui carton avec une notice.

Le médicament étant commercialisé sur le marché français, il se doit d'être sérialisé.

2 Cotation par le sous-traitant

2.1 Le sous-traitant

Le Groupe NextPharma est une entité fondée en 2000, il possède un rayonnement mondial avec une implantation exclusivement européenne. Le siège social est situé en Angleterre à Londres. Le groupe NP compte 10 usines de production basées en Allemagne, en France, en Ecosse, en Finlande et en Norvège. (26)

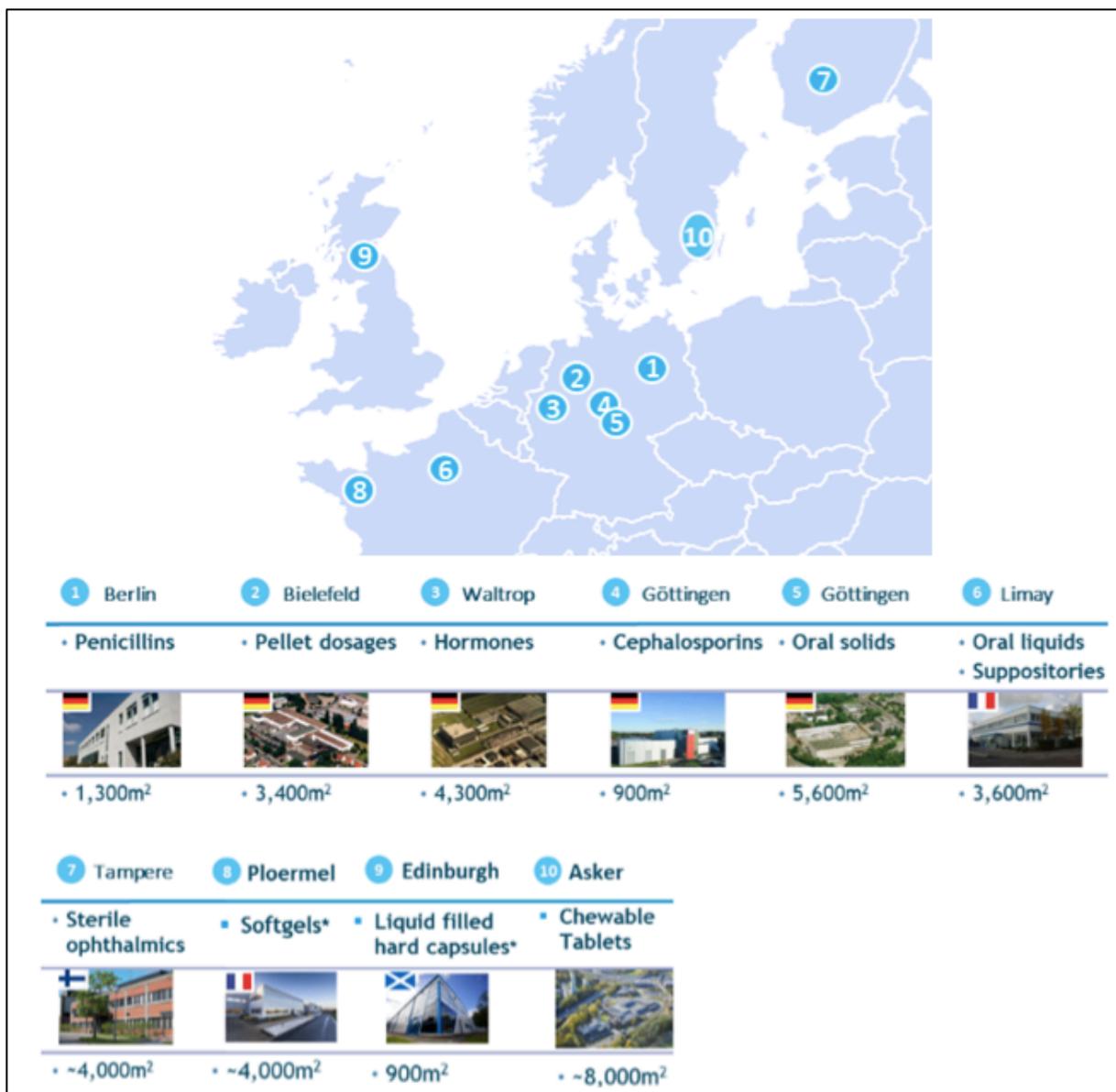


Figure 6 : Sites de production NextPharma

Plus de 2400 employés, répartis sur les différents sites, sont au service d'environ 150 clients dans le monde entier. Pour couvrir l'ensemble des besoins de ses clients, NP propose une large gamme de services pouvant aller des premières phases du développement pharmaceutique jusqu'à la production et le conditionnement de lots industriels commerciaux. Les différents sites de production permettent de diversifier les produits (hormones, pénicillines, céphalosporines, dispositifs médicaux, compléments alimentaires...) et les formes pharmaceutiques. Chaque site est un centre d'excellence dans la/les forme(s) pharmaceutique(s) proposée(s). (26)

Le groupe se développe grâce à une croissance organique en investissant sur ses sites afin de demeurer des centres d'excellence en termes de technologies et de compétitivité et grâce à une croissance externe basée sur l'acquisition de nouveaux sites notamment celui d'Asker en 2022. Il souhaite continuer à croître en développant de nouveaux services et en étendant ses services à de nouvelles zones géographiques.

Plusieurs piliers ont été établis par le groupe pour mettre en œuvre sa stratégie et sa vision afin de continuer à développer sa réputation de CDMO de premier plan :

- Atteindre la neutralité carbone en 2025,
- Développer des partenariats à long terme.
Aujourd'hui, plus de 60% des clients travaillent avec NextPharma depuis plus de 10 ans.
- Fournir les meilleurs services possibles en favorisant notamment les synergies entre sites afin d'offrir aux clients une offre « full service » du développement, en passant par les essais cliniques, la production et le stockage. (26)

Le site de Limay a été sollicité pour répondre à la cotation du client X pour le produit NextSirop. Ancien site de production UCB (entreprise biopharmaceutique), le site a été racheté par NP en 2004. Centre d'excellence pour le développement et la fabrication de formulations liquides, NP Limay fabrique et conditionne des médicaments, des dispositifs médicaux ainsi que des compléments alimentaires sous forme liquide. Les formes semi-solides (suppositoires, ovules) et solides (gélules) sont également fabriquées et conditionnées sur ce site. (26)

Pour cela, il dispose de 2 ateliers de fabrication et de plusieurs lignes de conditionnement :

- 4 lignes flacons de 10 à 500mL,
- 2 lignes ampoules,
- 1 ligne blisters,
- 1 ligne suppositoires/ ovules.

De plus, deux magasins permettent le stockage des matières premières, des articles de conditionnement et des produits finis.

Le site est certifié par les autorités Françaises (ANSM), Européennes (EMA), Brésiliennes (ANVISA), Russes et récemment par les autorités Américaines (FDA). L'inspection menée par les autorités compétentes est la seule entité qui permet de garantir un degré de confiance dans la qualité des pratiques des opérateurs qui restent responsables de la qualité et de la sécurité des produits de santé et donc de la sécurité des patients. (27)

Lorsque le sous-traitant obtient l'ensemble des données nécessaires pour débiter la cotation, il va pouvoir entamer le processus. Dans un premier temps, la faisabilité du transfert de production va être évaluée, par la suite, le prix de revient industriel sera calculé et pour finir une offre commerciale sera rédigée.

2.2 Évaluation de la faisabilité

La faisabilité de l'intégration du produit sur site doit être évaluée en amont de la cotation proprement dite. Pour cela, trois services sont concernés et vont être sollicités :

- Le service Hygiène, Sécurité & Environnement (HSE),
- Le service Qualité,
- Le service Technique.

Si pour des raisons HSE, qualité ou technique, le site ne peut pas accueillir la production du produit, il n'est pas nécessaire d'aller plus loin dans le processus. Le Directeur de site est également sollicité et décisionnaire.

2.2.1 Hygiène, Sécurité & Environnement

Les matières premières et leur mise en œuvre doivent être étudiées d'un point de vue Hygiène, Sécurité & Environnement. Pour cela, le service Développement & Transfert Industriel fournit au service HSE les fiches de données de sécurité des principes actifs ainsi que les process de fabrication et de conditionnement. Certaines matières premières nécessitent le port d'équipements de protection individuelle (EPI) tels qu'un masque FFP3, des gants de protection, une combinaison et des lunettes de sécurité. En effet, la sécurité du personnel est indispensable ainsi que le respect de l'environnement.

De plus, en raison du statut stupéfiant d'une matière première de la spécialité NextSirop, la gestion des déchets a été évaluée par le service HSE.

2.2.2 Qualité

Le service Qualité doit également donner son accord et étudier la demande de cotation. Il étudie la formule, le process de fabrication ainsi que l'impact potentiel sur l'atelier de fabrication et la ligne de conditionnement concernés pour le produit.

Comme énoncé précédemment, la spécialité NextSirop contient un principe actif stupéfiant. Le site de NP Limay n'étant pas autorisé à utiliser des stupéfiants, une demande a dû être réalisée auprès de l'ANSM.

De plus, une gestion spécifique pour les stupéfiants a dû être mise en place sur site. En parallèle des travaux de transfert industriel, l'introduction de cette gestion a nécessité de piloter la création et la mise à jour de nombreuses procédures ainsi que la formation et l'habilitation du personnel impliqué dans cette gestion.

2.2.3 Technique

Le service Technique est sollicité pour étudier les process de fabrication et de conditionnement.

Pour la fabrication, certains process nécessitent une chauffe, une mise sous pression, une agitation, une recirculation... Tous les aspects relatifs au process doivent être évalués en amont. Si les équipements ne sont pas adaptés au process, des investissements peuvent être réalisés. Le process de la spécialité NextSirop s'adapte aux équipements du site NextPharma Limay, par conséquent, aucun investissement n'est nécessaire.

Pour le conditionnement en flacon, il faut étudier le plan des flacons, des capsules, des godets/seringues..., savoir si le produit doit être sérialisé, agrégé... Il faut savoir que la ligne de conditionnement envisagée pour la spécialité NextSirop sur le site de NP Limay est une ligne multiproduit. Plusieurs produits sont donc conditionnés sur cette ligne pour des clients différents et avec des articles de conditionnement différents. Pour la spécialité NextSirop, le flacon déposé dans le dossier d'AMM est un flacon en polyéthylène téréphtalate (PET). Cependant, la ligne de conditionnement est prévue uniquement pour des flacons en verre, l'utilisation de flacons PET sur cette ligne requiert un investissement de plusieurs milliers d'euros. Le produit ayant été développé initialement dans un flacon verre, le client a accepté le changement de flacon.

La capsule et le godet doseur ont des dimensions identiques à ceux utilisés sur la ligne de conditionnement. La ligne de conditionnement permet également la sérialisation donc aucun investissement n'est à prévoir pour cela.

En ce qui concerne le conditionnement secondaire (étiquette, étui) et le conditionnement tertiaire (caisse), les dimensions souhaitées par le client ne correspondent pas aux standards NP. Le client a accepté la standardisation des articles de conditionnement cités précédemment afin de s'affranchir des coûts de format nécessaires à l'utilisation des articles initialement demandés.

2.3 Calcul du prix de revient industriel

Le Prix de Revient Industriel (PRI) se décompose en coûts directs et indirects (Figure 7).

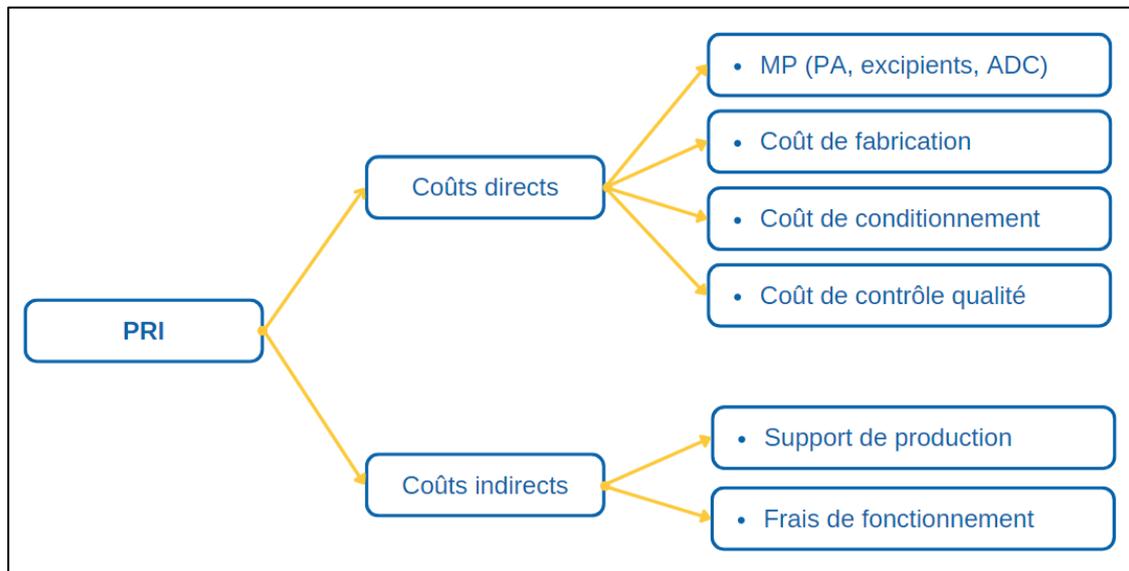


Figure 7 : Décomposition d'un PRI

2.3.1 Coûts directs

Pour calculer ces coûts, il est nécessaire de connaître les volumes annuels prévisionnels.

- **Coût des composants**

Le coût des composants comprend le coût du(des) principe(s) actif(s), des excipients et des articles de conditionnement.

Pour définir ce coût, il faut connaître la formule quantitative du produit et avoir des données sur le conditionnement du produit. Ces informations se trouvent respectivement dans les parties 3.2.P.3.2 et 3.2.P.7 du dossier d'AMM. Si le client ne partage pas avec le sous-traitant de données sur les articles de conditionnement, ce dernier pourra proposer ses standards. De même et comme c'est le cas pour ce nouveau produit, afin de proposer un prix compétitif et remporter l'appel d'offre, le service Développement/TI propose des solutions alternatives en suggérant des standards pour limiter les investissements ou coûts de format.

- **Coût de fabrication**

Le coût de fabrication dépend du rendement de fabrication. Celui-ci va être déterminé en fonction du temps total de fabrication (pesée, fabrication, nettoyage), de la taille de lot et du nombre de lots fabriqués en campagne. Pour la spécialité NextSirop, le temps total de fabrication a été estimé avec la partie 3.2.P.3 du dossier d'AMM et le rendement de fabrication a été déterminé en collaboration avec le service production.

- **Coût de conditionnement**

Comme le coût de fabrication, le coût de conditionnement dépend d'un rendement. Le rendement au conditionnement prend en compte la taille de lot, le volume de remplissage du flacon, le temps de réglage de changement de format, le temps de nettoyage, le nombre de personnes sur ligne, la cadence théorique de la ligne et son efficacité ainsi que le nombre de lots conditionnés en campagne. Comme pour le rendement de fabrication, le rendement de conditionnement a été déterminé en collaboration avec le service production.

- **Coût de contrôle qualité**

Chaque contenant de MP livré sur site va être prélevé pour analyses ainsi que certains articles de conditionnement. Des analyses physico-chimiques et microbiologiques seront effectuées également sur le produit semi-ouvré (PSO) et le produit fini (PF) selon le dossier d'AMM.

Les temps d'analyses des MP, du PSO et du PF vont être estimés en fonction des méthodes analytiques utilisées et seront transformés en coût.

Comme dit précédemment, chaque contenant de MP doit être contrôlé, il est donc important de connaître la taille du contenant et le nombre de contenants à analyser pour avoir un chiffrage des analyses le plus juste possible. Prélever et contrôler un contenant de matière première de 50kg ne prendra pas le même temps que prélever et contrôler 5 contenants de 10kg.

2.3.2 Coûts indirects

Les coûts indirects comprennent les frais de fonctionnement du site, les amortissements et les frais de salaires liés aux fonctions support de production.

2.4 Rédaction de l'offre

La dernière étape de la cotation correspond à la rédaction de l'offre. Celle-ci est rédigée en anglais et va inclure le prix du PF mais également les coûts de transfert industriel incluant notamment les opérations de : vérification/transfert/validation des méthodes analytiques, validation nettoyage, études de stabilité, validation process...

Certaines parties de l'offre du projet NextSirop sont présentées ci-dessous.

2.4.1 Vérification/ Transfert/ Validation analytique

La qualité du médicament est directement liée à la qualité des matières premières qui le composent. Pour assurer la sécurité du patient, les matières premières et le produit fini sont contrôlés à l'aide de méthodes analytiques fiables et reproductibles. Ces méthodes sont décrites et enregistrées dans le dossier d'AMM.

Il existe des méthodes analytiques dont la référence est la Pharmacopée Européenne (PE) comme la plupart des matières premières et des monographies dites « internes ». Ces monographies internes ont été développées et validées par le fabricant de la matière ou le laboratoire client ou par une CDMO.

Pour pouvoir mettre en œuvre une méthode analytique, il va falloir faire à minima une vérification de la méthode. Vérifier une méthode analytique consiste à déterminer si les caractéristiques de la méthode sont satisfaites lorsque cette méthode est utilisée dans le contexte du laboratoire NP.

Si la méthode est complexe (HPLC, GC, UV) ou que la vérification ne suffit pas (données de validation inexistantes ou non cessibles), la méthode sera transférée ou validée :

- Le transfert de méthode analytique consiste à transférer une méthode analytique préalablement validée d'un laboratoire émetteur à un laboratoire receveur et s'assurer que ce dernier maîtrise correctement la méthode dans son environnement.
- Dans le cas où la méthode n'est pas validée ou que le client ne peut pas nous fournir le dossier de validation ou encore qu'il n'y a pas de laboratoire émetteur, la méthode devra être validée. L'objectif de la validation est de démontrer que la procédure d'analyse correspond à l'usage pour lequel elle est prévue (ICHQ2). (28) Plusieurs paramètres sont à évaluer : spécificité, linéarité, exactitude, répétabilité, précision, robustesse, limite de détection et de quantification. La validation peut être complète ou partielle en fonction des cas.

Pour NextSirop, des travaux analytiques et leurs coûts associés ont été ajoutés dans l'offre. Le coût dépend de la complexité de la méthode et des travaux à réaliser (vérification/ validation/ transfert). Au-delà de l'aspect financier, le temps nécessaire à mener ces travaux a été estimé. Une vérification peut prendre une semaine alors qu'une validation prend au minimum 3 semaines.

2.4.2 Lots techniques

Des lots techniques ont été proposés au client d'une part pour prendre en main le process et le sécuriser et d'autre part pour évaluer l'impact du changement de référence de l'épaississant.

En effet, la référence de l'épaississant, utilisée lors des lots de validation du site de production X, ne peut pas nous être fournie. Une nouvelle référence nous a été proposée par le fournisseur avec un certificat d'analyse (CoA) quasiment identique à celui de l'ancienne référence.

L'impact sur la viscosité ainsi que sur la dégradation de l'API2 ont été étudiés sur le site NP (le client possédant déjà des données sur la dégradation de l'API1).

Le coût défini pour les lots techniques prend en compte la rédaction des protocoles et des rapports, le temps de fabrication et de conditionnement estimé, les analyses physicochimiques et microbiologiques...

2.4.3 Stratégie de validation

Pour se conformer aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), les procédés de fabrication doivent être validés. Ils doivent démontrer leur robustesse et garantir une qualité constante du produit avant sa mise sur le marché (Annexe 15 BPF). (29)

La validation du procédé peut être définie comme la preuve documentée que le procédé, exploité selon des paramètres établis, peut fonctionner efficacement et de manière reproductible pour produire un médicament répondant à ses spécifications et attributs qualité prédéfinis (ICH Q7). (28)

Pour valider le process de fabrication et le procédé de conditionnement, des analyses physicochimiques et microbiologiques doivent être faites sur des prélèvements effectués à différents temps sur le PSO et le PF, afin de démontrer la robustesse et répétabilité du process de fabrication lors des différentes étapes. Le plan de prélèvement de NP est le suivant :

- En haut, au milieu et en bas de la cuve de fabrication sur le PSO pour démontrer l'homogénéité du lot en utilisant notamment le dosage des APIs et des conservateurs.
- Au début, au milieu et à la fin du conditionnement sur le PF.

Généralement, des données sur 3 lots de taille industrielle doivent être soumises pour une validation de process. Dans certains cas, les données sur 1 ou 2 lots de taille industrielle peuvent suffire lorsqu'elles sont étayées par des données sur des lots à l'échelle pilote (au moins 10% de la taille du lot industriel) et une justification démontrant que les procédés de fabrication sont similaires. (30)

Plusieurs stratégies de validation ont été étudiées pour le projet NextSirop :

- *Option 1* : 3 lots de taille industrielle (10 000 L)
- *Option 2* : 2 lots de taille pilote (3000 L) et 1 lot de taille industrielle
- *Option 3* : 1 lot de taille pilote et 2 lots de taille industrielle

Le coût de chaque stratégie de validation a été calculé et présenté au client en incluant les coûts de destruction des lots pilotes car ils sont non commercialisables et les coûts de stockage à prévoir pour les lots commerciaux en attendant l'approbation du dossier de variation par l'ANSM. L'option 1 a été retenue par le client pour des raisons économiques.

2.4.4 Études de stabilité

De nombreux facteurs peuvent impacter la stabilité d'un médicament par exemple la température, la lumière, l'humidité, une interaction entre le contenant et le contenu.

Les études de stabilité permettent d'obtenir des données sur la qualité d'un produit médicamenteux dans le temps sous l'influence de facteurs environnementaux (température, humidité) et d'établir une durée de conservation pour le produit dans des conditions de stockage recommandées (ICH Q1A). (28)

L'ICH divise le monde en 4 zones climatiques et définit en fonction de ces zones des conditions particulières d'étude (*Figure 8*) :

| Zones | Climat | Conditions d'étude |
|-------|------------------------------|--------------------|
| I | Tempéré | 21°C/45% HR |
| II | Méditerranéen et subtropical | 25°C/60% HR |
| III | Chaud et sec | 30°C/ 35% HR |
| IV | Chaud et humide | 30°C/ 60% HR |

Figure 8 : Zones climatiques ICH et conditions d'étude

La spécialité NextSirop fabriquée sur le site de Limay est uniquement destinée au marché français. La France se situe en Zone II donc les conditions d'étude ICH seront : 25°C/60% HR.

Lors d'un transfert industriel, des données de stabilité existent déjà. La durée de validité de NextSirop est de 36 mois avec aucune condition de stockage particulière.

- **Études de stabilité ICH**

Pour NextSirop, le planning suivant a été établi (*Figure 9*) :

| | Stability testing schedule (months) | | | | | | | |
|---|-------------------------------------|-------|-------|-----|-------|----|-----|-----|
| | 0 | 3 | 6 | 9 | 12 | 18 | 24 | 36 |
| Long Term Conditions II (25°C/60% r.h.) | T ₀ | X,M | X,M | X | X,M | X | X,M | X,M |
| Intermediate Conditions (30°C/65% r.h.) | | (X,M) | (X,M) | (X) | (X,M) | - | - | - |
| Accelerated Conditions (40°C/75% r.h.) | | X,M | X,M | - | - | - | - | - |

T₀ : Analyses physicochimiques et microbiologiques

X : Aspect, pH, densité, dosages (API 1, conservateurs, API 2, éthanol, produits de dégradation de l'API 1)

M : Microbiologie

() : Analyses optionnelles

Figure 9 : Planning des études de stabilité ICH NextSirop

Les conditions de longue durée permettent de définir la date de péremption du produit. Les conditions accélérées permettent d'augmenter la vitesse de dégradation chimique et/ou physique d'une substance active et sont censées être prédictives des résultats sur la longue durée.

Les analyses des échantillons stockés en conditions intermédiaires ne seront réalisées uniquement dans le cas de résultats non conformes sur les échantillons stockés en conditions accélérées.

Le coût des études de stabilité est calculé en fonction du planning défini et des analyses à réaliser à chaque time-point.

- **Validation de stockage**

Cette étude permet de déterminer combien de temps le produit semi-ouvert (PSO) peut être stocké avant d'être conditionné. Cela permet d'avoir une certaine flexibilité entre la fabrication et le conditionnement et de s'affranchir des analyses en routine sur le PSO.

Pour cela, une partie du PSO va être stockée dans une cuve de stockage et des prélèvements seront effectués à Jour (J) J+7, J+14, J+21 et J+28. Des analyses physicochimiques et microbiologiques seront effectuées sur ces prélèvements.

Le coût prend en compte la mise en place de l'étude et les analyses réalisées.

3 Retour du client

Après analyse des propositions faites par les sous-traitants interrogés dans le cadre de l'appel d'offre, le client fait généralement un retour qui peut être :

- Négatif : la cotation est abandonnée.
- Positif : des contrats vont être mis en place entre le sous-traitant et le client avec notamment un contrat commercial et un contrat qualité. Un cahier des charges sera également rédigé pour préciser tous les éléments techniques du produit (formule, procédé de fabrication, taille de lot...).

Partie 3 : Gestion de projet – cas du projet NextSirop

Lorsque le retour du client est positif, l'appel d'offre devient un projet à part entière et est géré par un chef de projet pilotant une équipe projet.

La gestion de projet consiste à organiser le déroulement d'un projet de A à Z, dans notre cas, du lancement du projet de transfert à la commercialisation du premier lot fabriqué chez NP.

Le chef de projet est responsable du projet et est garant de sa qualité et de son succès. Il a pour principales missions d'organiser, de planifier, de coordonner et de communiquer. Il se doit d'être rigoureux, organisé et flexible tout en étant garant du planning défini et des coûts budgétés.

1 Création d'un planning

Définir un planning permet d'avoir une vue d'ensemble des événements mais aussi de repérer les jalons principaux et définir le chemin critique du projet. Fixer des dates butoirs pour chaque action est indispensable au bon déroulé du projet. Ces délais peuvent être challengés par le client afin d'avoir un produit commercialisable le plus rapidement possible. Le planning doit être réalisable et le plus juste possible.

Pour le projet NextSirop, le planning se trouvant en annexe a été créé (*Annexe 1 : Planning NextSirop*). Pour le construire, les grandes lignes du projet ont été définies et des dates butoirs pour chaque action ont été fixées.

Les éléments en rouge sur le planning représentent le chemin critique du projet. Le rouge permet visuellement d'alerter le client sur la criticité de ces étapes c'est-à-dire que le respect de la date du livrable est indispensable pour éviter un retard dans le lancement du produit.

Malgré toute cette organisation, des aléas peuvent se produire et entraîner des décalages du planning initial. Dans ce cas, il faut savoir s'adapter en trouvant des solutions pour limiter autant que possible l'impact des aléas.

Par exemple, pour valider la méthode de dosage du principe actif stupéfiant, une substance de référence a été commandée sans connaître le statut « stupéfiant » de cette dernière. Le fournisseur nous a informé de ce statut et la nécessité d'avoir une autorisation de l'ANSM (au même titre que pour l'utilisation du principe actif) quelques temps après la commande. Le délai d'obtention de cette autorisation et de l'approvisionnement de la substance de référence a nécessité une adaptation du planning analytique.

A chaque aléa rencontré, le but est d'éviter un décalage de la commercialisation du produit c'est pourquoi, il faut être créatif et proposer des solutions au client. Savoir anticiper est très important dans la gestion de projet.

2 Relation client

Pour mener à bien un projet, il faut communiquer en interne mais aussi avec le client. Pour cela, une réunion hebdomadaire de suivi de projet a lieu avec le client sur toute la durée du projet. Celle-ci inclut l'équipe projet de NP et leurs homologues chez le client. En fonction des sujets à traiter, les experts des sujets en question peuvent intégrer la réunion. En début de projet, le service contrôle qualité est majoritairement sollicité alors qu'à la fin du projet ce sera plus les experts assurance qualité.

Cette réunion permet de discuter des actions de chacun, du chemin critique du projet et faire un point régulièrement sur les avancées de celui-ci. Un compte-rendu est rédigé systématiquement à chaque réunion pour tracer les échanges, les décisions et il sert de trame pour la réunion suivante. Des actions à réaliser ressortent souvent lors des échanges et sont retracées dans le compte-rendu avec un objectif de réalisation à une date limite fixée.

Ces échanges permettent de mettre en évidence le point de vue de chacun sur divers sujets et de faire ressortir de nouveaux sujets.

De plus, des réunions sur site (client et NP) ont permis à l'équipe projet NP de rencontrer physiquement l'équipe projet client. Ces réunions ont permis de renforcer la relation de confiance et d'échanger plus facilement par la suite.

3 Coordination interservices

Entre deux réunions avec le client, il est important d'assurer la coordination des différents services du site pour s'assurer notamment que les livrables du projet sont délivrés dans les temps.

Une réunion hebdomadaire a lieu avec les représentants de chaque service pour faire le point sur les projets et les livrables attendus par les clients. Cette réunion permet également de partager l'avancement du projet, les réussites et les potentielles difficultés rencontrées. La communication est indispensable dans la gestion de projet et cette réunion représente un moyen de communication inter-service.

Partie 4 : Transfert industriel d'une spécialité pharmaceutique – cas du projet NextSirop

Comme évoqué précédemment, le transfert de la production d'une spécialité pharmaceutique entraîne à minima :

- La validation ou le transfert de méthodes analytiques,
- La validation du procédé de fabrication et du procédé de remplissage sur le site,
- La validation du procédé de stockage,
- La mise en place de stabilité ICH.

Transférer la production d'une spécialité pharmaceutique d'un site de production à un autre entraîne également des variations de l'autorisation de mise sur le marché qui seront soumises à l'autorité compétente pour information dans certains cas et pour approbation dans d'autres cas. Les variations d'AMM pour la spécialité NextSirop sont présentées plus loin dans la *sous-partie 7 Réglementaire*.

Intégrer un nouveau médicament sur un site de production entraîne un certain nombre de changements qui doivent être maîtriser. Le change control (ou gestion des changements) est un processus visant à garantir la maîtrise des procédés et la qualité produit en cas de changement. Il s'agit d'une exigence réglementaire qui implique d'identifier, évaluer, approuver et documenter les modifications pouvant affecter le produit, le procédé, le système ou le personnel.

Une modification est un changement prévu, permanent et planifié d'un ou plusieurs éléments couverts directement ou indirectement par les BPF, le Code de la Santé Publique et tout autre document issu des Autorités. Le système de Change Control est un processus utilisé pour s'assurer que les changements apportés à un produit ou à un système sont introduits de manière coordonnée et maîtrisée. Maîtriser un changement c'est :

- Inciter les acteurs impliqués à réfléchir ensemble aux conséquences du changement en question,
- Anticiper et mesurer l'impact sur la constance d'un procédé,
- Documenter le changement,
- Informer et former le personnel affecté par le changement,

- Vérifier après clôture la pertinence des actions mises en place pour garantir la qualité et la sécurité du changement.

Un pilote du changement sera désigné et en charge de la mise en œuvre du projet et de la réalisation de certaines actions.

Une équipe constituée d'acteurs/ décideurs évaluera la faisabilité du Change Control, les impacts associés et le plan d'actions proposé, on parle alors de « comité ».

Trois comités interviennent dans la gestion du processus chez NP :

- Comité de **pré-ouverture** : composé du pilote du changement et de toute personne susceptible d'intervenir dans le déroulement du processus ou dont l'activité et/ou service est impacté par la modification.
- Comité d'**ouverture** : composé du pilote du changement, du Pharmacien Responsable, du coordinateur change control ainsi que des représentants des services suivants : Production, Informatique, HSE, Technique, Développement.
- Comité de **clôture** : composé du pilote du changement, du référent qualité et du coordinateur change control.

Ces comités se réunissent afin de statuer sur les demandes de modification (évaluation/ recevabilité/ classification/ ouverture/ clôture). L'intégration d'un nouveau produit sur site constitue un changement pour le site. En tant que pilote du changement pour le projet NextSirop, il a fallu identifier les différents services concernés par ce changement et définir les actions avec chacun d'entre eux.

Un formulaire de demande de modification est à compléter avec un certain nombre d'informations telles que :

- Les systèmes concernés par la modification,
- L'état actuel et l'état souhaité,
- Une justification de la demande,
- Les dates prévisionnelles d'implémentation et de clôture,
- Les membres des différents comités,
- La définition du plan d'action : ce dernier se présente sous la forme d'un tableau (*Figure 10*)

| Actions | Attribué à (Service/Nom du responsable de l'action) | Date cible | Date de réalisation |
|--|--|------------|---------------------|
| Commander les MP | SUPPLY/xxx | 07/04/2023 | .../.../..... |
| Créer et valider la technique de fabrication | PROD/xxx DEV/ GIBERT AQ/xxx | 01/12/2023 | .../.../..... |

Figure 10 : Extrait du plan d'action du formulaire de demande de modification

- L'évaluation de l'impact : qualification/validation, organisationnel, maintenance, procédures Qualité, réglementaire...
- La recevabilité de la demande (validée par le service Assurance Qualité) et la communication extérieure (client/autorités),
- Le suivi et l'implémentation du change,
- La signature des membres des comités.

Ce formulaire est préparé en amont du comité de pré-ouverture par le pilote du changement et discuté lors du comité de pré-ouverture notamment.

Pour le projet NextSirop, le change control prend en compte la mise en place de la gestion des stupéfiants et toutes les parties du transfert : analytique, fabrication et conditionnement :

- Partie 1 : Transfert/Validation des méthodes analytiques
- Partie 2 : Fabrication et conditionnement de deux lots de validation avec mise en stabilité ICH
- Partie 3 : Dépôt de variation
- Partie 4 : Fabrication et conditionnement du troisième lot de validation après obtention de la variation.

74 actions ont été définies pour ce projet.

Le change control sera clôturé une fois validation complète et variation du dossier d'AMM approuvée par l'ANSM.

A ce jour, le transfert/validation des méthodes analytiques ont été réalisés, les deux premiers lots de validation ont été fabriqués, conditionnés et mis en stabilité et le dossier de variations a été déposé par le client auprès de l'ANSM.

1 Gestion des stupéfiants

Comme évoqué précédemment, la spécialité NextSirop contient un principe actif stupéfiant. Une fois la matière première stupéfiante en solution, le mélange n'est plus considéré comme stupéfiant (le produit fini n'est donc pas considéré comme stupéfiant).

1.1 Autorisation d'utilisation de stupéfiants

D'après l'article R.5132-74 du CSP, « *toute opération relative aux stupéfiants est interdite sauf autorisation expresse du directeur général de l'ANSM.* » Le site n'étant pas autorisé à l'utilisation de stupéfiants, un dossier de demande doit être constitué et déposé auprès de l'ANSM. Le délai réglementaire de traitement de la demande d'autorisation est de deux mois à compter de la date à laquelle le dossier est réputé complet (article R.5132-74 du CSP).

Pour les établissements pharmaceutiques, l'autorisation ne sera délivrée qu'au pharmacien responsable et au(x) pharmacien(s) responsable(s) intérimaire(s). L'autorisation nominative accordée mentionne les substances ou préparations stupéfiantes dont la production, la fabrication, la détention, l'offre, la cession, l'acquisition ou l'emploi est autorisé, y compris le transfert.

En cas de modification d'un des éléments de l'autorisation accordée, cette dernière est rendue caduque. Le titulaire doit en informer l'ANSM et retourner son attestation.

1.2 Impact documentaire

D'un point de vue documentaire, des documents ont dû être créés ou mis à jour.

1.2.1 Procédure générale

Une procédure générale a été rédigée par l'Assurance Qualité pour décrire les exigences réglementaires spécifiques à toutes les opérations telles que la commande, la réception, l'échantillonnage, le contrôle, la mise en œuvre et la destruction des produits stupéfiants.

1.2.2 Registres

Un registre stupéfiant est un document légal utilisé pour enregistrer et suivre les transactions et opérations liées aux substances stupéfiantes, assurant ainsi la traçabilité et la conformité réglementaire.

D'après l'article R5132-74 du CSP, les opérations relatives aux stupéfiants doivent être consignées dans un registre spécifique qui doit être mis à disposition de l'ANSM sur demande.

Chaque opération est inscrite dans le registre et chaque enregistrement reçoit un numéro d'ordre. Les personnes qui fabriquent, transforment ou divisent des stupéfiants inscrivent au moment de l'opération sur le registre :

- Les opérations réalisées ;
- La nature et la quantité des stupéfiants utilisés ;
- La nature et la quantité des produits obtenus ;
- Les pertes engendrées par ces opérations (article R5132-82 du CSP).

Chaque service impliqué dans la gestion des stupéfiants possède un registre.

Une balance mensuelle doit être effectuée garantissant une transparence et une conformité continues des transactions.

De plus, d'après l'article R5132-83 du CSP, « *les personnes titulaires de l'autorisation prévue à l'article R.5132-74 sont tenues de dresser un état annuel indiquant pour chaque stupéfiant :*

1° Les quantités reçues ;

2° Les quantités utilisées pour la fabrication ou la transformation, en indiquant la nature et la quantité des produits obtenus ainsi que les pertes résultant de ces opérations ;

3° Les quantités cédées ;

4° Les stocks en fin d'année, y compris les stocks de produits en cours de transformation.

[...]». Pour dresser l'état annuel, le titulaire de l'autorisation se base sur les informations indiquées dans les registres.

1.3 Habilitation du personnel

Le personnel a été habilité à la manipulation de la substance active stupéfiante. Pour chaque service concerné, des responsables opérationnels, fonctionnels ou hiérarchiques ont été désignés et habilités. Ces personnes sont tenues d'appliquer les procédures, veiller à ne jamais laisser sans surveillance la matière et signaler à la hiérarchie ou au titulaire de l'autorisation tout écart constaté dans les meilleurs délais.

1.4 Réception des stupéfiants

Au moment de la réception de la matière première, le personnel du magasin doit immédiatement informer le titulaire de l'autorisation ou son back up et/ou la personne nominativement déléguée au niveau du magasin. La marchandise ne doit en aucun cas être laissée sans surveillance jusqu'à ce qu'elle soit placée en lieu sûr et à accès limité. Le transfert des contenants depuis le quai de réception jusqu'au coffre sera réalisé en présence du titulaire de l'autorisation ou de son back up et/ou de la personne nominativement déléguée au niveau du magasin. Des contrôles seront effectués (vérifications administratives et aspect général de la réception) ainsi que la vérification des poids nets de chaque contenant. La réception doit être indiquée dans le registre du magasin.

1.5 Stockage des stupéfiants

Pour stocker la matière, des coffres ont été installés : au magasin pour les contenants réceptionnés, au laboratoire contrôle qualité pour les prélèvements et en production pour les contenants pesés pour la fabrication. Ces coffres sont sécurisés et à accès restreint aux personnes autorisées (article R5132-80 du CSP).

1.6 Gestion des déchets

Les déchets en provenance des différents services (magasin, prélèvement, CQ, production...) sont regroupés, réconciliés et stockés au niveau du coffre magasin jusqu'à destruction. Ils doivent au préalable avoir été pesés et mis dans un contenant avec un système d'inviolabilité.

En amont de la destruction, une réconciliation doit être réalisée et documentée dans le registre « Déchets » afin de vérifier l'adéquation avec les contenants physiquement présents dans le coffre.

Lors de la destruction la présence d'un huissier est requise ainsi que celle de la personne titulaire de l'autorisation. La destruction doit être immédiatement consignée dans le registre « Déchets ».

2 Essais/ Lots techniques

Lors de l'évaluation de la faisabilité technique au cours de la cotation du produit NextSirop, des points de vigilance ont été identifiés sur le procédé de fabrication et ont fait l'objet de plusieurs essais. De plus, afin de sécuriser le process et d'évaluer l'impact du changement de référence de l'épaississant des lots techniques ont été fabriqués.

Le procédé de fabrication est présenté dans la partie 3.2.P.3.3 du dossier d'AMM avec un schéma des opérations, on parle également de flow-chart (FC). Le changement de site de production peut entraîner des modifications du process et donc des modifications du dossier d'AMM.

La création du flow-chart NP permet de voir quelle matière ou quel paramètre pourrait entraîner des difficultés lors de la production des lots de validation et donc de prévoir des essais pour sécuriser le process. Pour créer le flow-chart, il est indispensable de connaître les équipements présents sur site. Actuellement, le site de Limay dispose de deux ateliers de fabrication :

- L'atelier de fabrication « 10 000 » avec une cuve de fabrication de 10 000L équipée d'une double enveloppe avec régulation de la température et d'un agitateur calibré de 0 à 100 % et d'un Premix 500L également équipé d'une double enveloppe et d'un agitateur à deux vitesses (petite/ grande vitesse).
- L'atelier de fabrication « 3 000 » avec une cuve de fabrication de 3 000L équipée d'une double enveloppe avec régulation de la température, d'un agitateur calibré de 0 à 100% et d'une pompe à vide. Les process nécessitant une mise sous vide seront fabriqués dans l'atelier 3 000. Un Premix 350L est présent dans l'atelier et est également équipé d'une double enveloppe et d'un agitateur.

Les cuves et les premix sont sur pesons pour permettre un contrôle du poids tout au long du process.

Un atelier « 15 000 » est en cours de construction.

Le flow-chart de fabrication de NextSirop à appliquer sur le site NP Limay est présenté en annexe (*Annexe 2 : Flow-chart de fabrication de la spécialité NextSirop*), il respecte l'ordre d'introduction des MP du dossier d'AMM. Pour ce procédé de fabrication, la cuve 10 000 L et le premix 500 L sont utilisés. Deux prémélanges (ou premix) sont fabriqués avant d'être introduits dans la cuve de fabrication principale.

Le premix alcoolique permet de solubiliser l'API 1 et les conservateurs et de disperser l'épaississant.

Le premix aqueux permet de solubiliser l'API 2 et d'autres excipients.

Des contrôles en cours de fabrication (ou in process control (IPC) en anglais) sont effectués afin de contrôler certains paramètres. Pour NextSirop, les IPC effectués sont présentés dans le tableau ci-dessous (*Figure 11*) :

| <i>Paramètres à contrôler</i> | <i>IPC</i> |
|---|---|
| Dissolution de l'API 1 et des conservateurs | Contrôle visuel : absence de substances non dissoutes |
| Dispersion homogène de l'épaississant | Contrôle visuel : absence d'amas de poudre |
| Absence de résidus d'épaississant dans le premix après transfert | Contrôle visuel en fin de transfert du premix vers la cuve de fabrication |
| Dissolution de l'API 2, le colorant et les autres excipients du premix aqueux | Contrôle visuel : absence de substances non dissoutes |
| Mélange final : Aspect, Odeur, pH, Densité | Prélèvement d'un échantillon : contrôles visuel, olfactif et physicochimiques |

Figure 11 : Paramètres à contrôler et IPC NextSirop

2.1 Points de vigilance identifiés

Trois matières premières ont été identifiées comme pouvant éventuellement causer des difficultés lors de la production : l'API 2, le colorant et l'épaississant.

- API 2

Les lots de validation ont été fabriqués sur un autre site de production en solubilisant l'API2 dans une quantité d'eau connue chauffée à 70°C (+/-10°C) et la dissolution de la matière a été vérifiée par contrôle visuel. On peut en déduire que dans ces conditions l'API 2 est soluble.

Du fait de la capacité de 500L du premix, la quantité d'eau disponible pour la dissolution des matières du premix aqueux est environ deux fois moins importante que celle utilisée lors de la validation de process du précédent site de production. Pour s'assurer de la solubilité de l'API 2, un essai de dissolution a été réalisé dans les proportions d'eau NP (quantité utilisée sur le site de production précédent divisée par deux).

- Colorant

Le colorant est une matière volatile. Il a été manipulé en petite quantité pour évaluer son comportement lors de la fabrication des placebos analytiques.

Cela a permis de définir les modalités d'introduction du colorant dans la cuve (*cf paragraphe 2.2.2*).

- Épaississant

Pour finir, l'épaississant est une nouvelle matière sur site, elle n'est pas utilisée en routine sur d'autres produits. Dans le process, elle est dispersée dans un premix d'éthanol puis transféré vers la cuve de fabrication avec maintien de l'agitation. Sur site, aucun process ne prévoit un transfert entre le premix et la cuve de fabrication sous agitation. Généralement, l'agitation est arrêtée lors du transfert. Pour sécuriser le process, un essai a donc été réalisé sur l'atelier de fabrication « 3 000 ».

2.2 Réalisation des essais

Avant de fabriquer les lots techniques de 20L, quelques essais à la paillasse et à échelle pilote ont été menés. La réalisation des essais inclut la rédaction d'un protocole, la préparation du matériel, l'essai à proprement dit et la rédaction d'un rapport.

2.2.1 Dissolution de l'API2

Lors de l'essai de dissolution de l'API2 dans les proportions d'eau NP (eau purifiée chaude 70°C +/- 10°C comme décrit dans l'AMM), un léger dépôt de particules a été observé au fond du bécher. À la suite de cet essai, nous avons échangé avec le client et réalisé un essai dans les proportions d'eau utilisées sur le site de production X. Le dépôt est également présent dans ces proportions d'eau.

Le dosage de l'API2 est conforme dans les deux cas. Une filtration ayant lieu avant le remplissage des flacons, les particules non dissoutes sont éliminées et ne seront donc pas présentes dans le produit fini.

Sur la base de ces résultats, il a été conclu que les proportions d'eau NP sont suffisantes pour la dissolution de la matière et seront donc utilisées pour la fabrication des lots industriels.

2.2.2 Manipulation du colorant

La manipulation du colorant lors de la fabrication des placebos analytiques et des lots techniques a permis de mettre en évidence que cette matière devait être manipulée délicatement. Pour les lots industriels, la matière est pré-pesée dans une sachette en centrale de pesée. La sachette peut être déversée facilement dans le trou d'homme du Premix 500 ce qui permet de limiter la manipulation de la poudre et donc sa volatilité.

Une autre stratégie avait été évoquée : peser la matière dans un bidon et la dissoudre dans de l'eau purifiée avant introduction dans le Premix 500. Cependant, la pesée dans le bidon n'aurait pas été pratique et au vu des observations faites lors de la fabrication des placebos analytiques et des lots techniques, la volatilité de la matière peut être maîtrisée.

2.2.3 Transfert sous agitation

La fonction « Transfert sous agitation » du premix vers la cuve de fabrication a été testée sur l'atelier de fabrication « 3000 » avec un technicien de fabrication. Le flow-chart est présenté en Annexe (*Annexe 3 : Flow-chart de l'essai « Transfert sous agitation »*).

Le transfert du premix vers la cuve a pu se faire sous agitation. Après le rinçage du Premix, aucun résidu d'épaississant n'a été observé. Dans la cuve de fabrication, l'épaississant se dissout jusqu'à obtention d'une solution homogène.

La fonction « Transfert sous agitation » sera donc utilisée pour la recette de NextSirop sur l'atelier « 10 000 ».

2.3 Réalisation des lots techniques

La fabrication des lots techniques a un objectif double, d'une part, la prise en main du process et d'autre part, l'évaluation de l'impact du changement de référence de l'épaississant.

2.3.1 Prise en main du process

Pour prendre en main le process, un lot de 20L a été fabriqué en respectant l'ordre d'introduction des matières et les proportions de solvants définis dans le flow-chart. Les premix ont été fabriqués dans un bécher et le mélange de la cuve principale dans une cuve 20L Inoxpa (*Figure 12*).



Figure 12 : Cuve 20L Inoxpa (31)

Le type d'agitateur et les vitesses d'agitation ne sont pas comparables avec ceux de l'atelier « 10 000 », cependant, cela permet d'observer le comportement des matières ainsi que d'avoir une idée globale du process.

2.3.2 Impact du changement de référence de l'épaississant

Le changement de référence de l'épaississant pourrait potentiellement avoir un impact sur la viscosité du produit fini et sur la dégradation de l'API2 (le client possède des données sur la dégradation de l'API1).

Pour avoir un lot de « référence » pour évaluer l'impact sur la dégradation de l'API2, un lot sans épaississant de 20 L a été fabriqué dans les mêmes conditions que le lot avec épaississant.

Ces lots ont été mis en stabilité en parallèle dans des conditions de stress (60°C) pendant 30 jours pour s'assurer que la nouvelle référence d'épaississant n'entraîne pas de dégradation de l'API2. Les analyses physicochimiques suivantes : aspect, pH, densité, dosage API 2 ont été effectuées à J0, J+7, J+14 et J+21. Les conditions de stress ont été définies à l'aide de l'article « Études de dégradation forcée au cours du développement pharmaceutique » de la Société Française des Sciences et Techniques Pharmaceutiques. (32) Le « stress », ici la température, permet d'accélérer la dégradation de l'API et donc d'optimiser le planning de l'étude.

2.3.2.1 Impact sur la viscosité

Pour évaluer l'impact sur la viscosité du produit fini, la viscosité du lot avec la nouvelle référence d'épaississant a été comparée avec les données de développement du produit présentées dans l'AMM. Cette étude a montré que la viscosité du produit fini fabriqué chez NP est inférieure aux données de viscosité de l'AMM. Plusieurs hypothèses ont été émises face à ce résultat :

- Une cause « process » :
 - o Perte de gomme lors du transfert du bécher (premix) vers la cuve 20L : hypothèse écartée, le bécher est utilisé pour le premix 2 et le premix de rinçage.
 - o Durée d'agitation trop faible
 - o Cisaillement insuffisant
 - o Prémouillage dans l'éthanol non adapté

- Une cause « matière » :
 - o Pouvoir viscosifiant de la nouvelle référence inférieur à celui de la référence utilisée sur le site de production X

Plusieurs essais ont été réalisés et ont montré que la viscosité du produit ne dépend pas de la durée d'agitation, du taux de cisaillement, d'un prémouillage inadapté et du grade de l'épaississant. Cependant, la quantité d'épaississant influence quant à elle la viscosité. Deux options ont donc été présentées au client :

- Augmenter la viscosité du produit en augmentant la quantité d'épaississant dans la formule
- Maintenir la formule actuelle avec pour conséquence une viscosité plus faible du produit par rapport aux données enregistrées dans le dossier d'AMM.

Le client a choisi de maintenir la formule actuelle et avoir un produit moins visqueux. La mesure de la viscosité est considérée comme informative et n'est pas retenue comme un paramètre IPC ou libératoire, il n'y a donc aucun impact réglementaire.

2.3.2.2 Impact sur la dégradation de l'API2

L'étude de stabilité a montré que les résultats de dosage de l'API2 sont conformes et similaires dans les deux lots. En conclusion, l'utilisation de la nouvelle référence d'épaississant n'entraîne pas de dégradation significative de l'API2 dans les conditions de l'étude.

3 Fabrication et conditionnement des lots de validation

3.1 Techniques de fabrication et de conditionnement

La technique de fabrication (TF) est un document décrivant les opérations de fabrication qui s'applique à la centrale de pesée et à l'atelier de fabrication.

La rédaction de ce document est faite par le service support production en collaboration avec les services assurance qualité et transfert industriel. Il contient :

- La formule ;
- Les instructions pour la pesée des matières ;
- Les instructions générales de fabrication : vérification du box de fabrication, vérification des équipements, vérification du petit matériel... ;
- Le flow-chart ;
- Le suivi de la recette ;
- Les instructions pour le transfert vers la cuve de stockage...

Ce document fait partie du dossier de lot et permet de tracer toutes les opérations réalisées.

Comme la technique de fabrication, la technique de conditionnement (TC) est un document permettant la traçabilité des opérations. Cependant contrairement à la TF qui est spécifique à un produit, la TC ne l'est pas, elle est spécifique à une ligne de conditionnement multiproduit. Elle décrit notamment les changements de configuration à réaliser avant le démarrage, la préparation des marquages, les contrôles à réaliser en cours de conditionnement sur chaque équipement de la ligne... Le formulaire renseigné doit figurer intégralement dans le dossier de lot.

3.2 Protocole de validation

L'objectif du protocole de validation est de présenter la stratégie définie pour valider le procédé de fabrication et de remplissage du produit sur le site NP Limay. L'étude de validation du procédé permet de fournir des preuves documentées sur le fait que le procédé, fonctionnant selon les paramètres établis, peut produire de manière efficace et reproductible un médicament répondant aux spécifications et aux attributs qualité prédéterminés.

Les attributs qualité tels que définis dans l'ICH Q8 sont des caractéristiques physiques, chimiques ou microbiologiques devant être situées dans certaines limites pour garantir la qualité et la sécurité du produit. Parmi les attributs qualité, certains sont considérés comme critiques, on parle d'attributs qualité critiques ou en anglais critical quality attributes (CQA). En cas de défaillance de ces attributs qualité critiques, il existe un risque pour la qualité du produit et donc pour la sécurité du patient. Ces attributs servent de base pour les spécifications.

Pour le médicament NextSirop, les attributs qualité critiques suivants ont été identifiés :

- Apparence
- Produits de dégradation de l'API1
- Dosage de l'API1
- Dosage de l'API2
- Dosage des conservateurs
- Qualité microbiologique
- pH
- Volume de remplissage

Les paramètres critiques du procédé (critical process parameters (CPP) en anglais) sont également décrits dans le protocole de validation. Un paramètre critique est un paramètre dont la variabilité a un impact direct sur un attribut qualité et qui de ce fait doit être contrôlé pour s'assurer de la qualité du produit.

Les paramètres critiques pour la fabrication de NextSirop sont présentés dans le tableau ci-dessous (*Figure 13*) :

| Étapes | CPP |
|---------------|--|
| Premix n°1 | <ul style="list-style-type: none"> • Ordre d'introduction des matières premières |
| Premix n°2 | <ul style="list-style-type: none"> • Température de l'eau purifiée |
| Mélange final | <ul style="list-style-type: none"> • Vitesse d'agitation • Durée d'agitation • Vitesse de recirculation • Durée de recirculation |

Figure 13 : Tableau des paramètres critiques du procédé de fabrication NextSirop

Les paramètres critiques pour le conditionnement sont :

- Course de la pompe doseuse lors de l'étape de remplissage ;
- Couple de serrage lors de l'étape de bouchage.

La validation de NextSirop porte sur trois lots de 10 000L, elle tiendra compte des paramètres suivants :

- Les analyses physico-chimiques et microbiologiques pendant la fabrication ;
- Les analyses physico-chimiques et microbiologiques pendant le remplissage ;
- L'évaluation du processus de remplissage avec le suivi des volumes de remplissage (par pesée) ;
- L'évaluation de la valeur du torque de dévissage et l'évaluation du test d'étanchéité.

Le contrôle de dévissage des flacons est effectué à l'aide d'un torquemètre manuel. Le flacon est placé entre des mâchoires pour être maintenu, une tare est faite et l'opérateur va dévisser le bouchon sans casser la bague d'inviolabilité. Une valeur sera affichée et exprimée en inch/lbs.

Le test d'étanchéité est lui effectué dans une enceinte à vide réglée à la valeur de pression souhaitée pendant une durée définie. Le test est conforme si aucun flacon ne fuit.

La quantité d'échantillonnage lors du remplissage est définie conformément à la norme AFNOR NF ISO 2859-1 (Figure 14). Pour une taille de lot de 33 333 flacons, le niveau I renvoie à la lettre K.

Table 1 - Sample size code letters (see 10.1 and 10.2)

| Lot size | Special inspection levels | | | | General inspection levels | | |
|--------------------|---------------------------|-----|-----|-----|---------------------------|----|-----|
| | S-1 | S-2 | S-3 | S-4 | I | II | III |
| 2 to 8 | A | A | A | A | A | A | B |
| 9 to 15 | A | A | A | A | A | B | C |
| 16 to 25 | A | A | B | B | B | C | D |
| 26 to 50 | A | B | B | C | C | D | E |
| 51 to 90 | B | B | C | C | C | E | F |
| 91 to 150 | B | B | C | D | D | F | G |
| 151 to 280 | B | C | D | E | E | G | H |
| 281 to 500 | B | C | D | E | F | H | J |
| 501 to 1 200 | C | C | E | F | G | J | K |
| 1 201 to 3 200 | C | D | E | G | H | K | L |
| 3 201 to 10 000 | C | D | F | G | J | L | M |
| 10 001 to 35 000 | C | D | F | H | K | M | N |
| 35 001 to 150 000 | D | E | G | J | L | N | P |
| 150 001 to 500 000 | D | E | G | J | M | P | Q |
| 500 001 and over | D | E | H | K | N | Q | R |

Figure 14 : Niveaux de contrôle par rapport à la taille de lot (norme AFNOR NF ISO 2859-1)

Table 2-A — Single sampling plans for normal inspection (Master table)

| Sample size code letter | Sample size | Acceptance quality limit, AQL, in percent nonconforming items and nonconformities per 100 items (normal inspection) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------------------------|-------------|---|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--|
| | | 0,010 | 0,015 | 0,025 | 0,040 | 0,065 | 0,10 | 0,15 | 0,25 | 0,40 | 0,65 | 1,0 | 1,5 | 2,5 | 4,0 | 6,5 | 10 | 15 | 25 | 40 | 65 | 100 | 150 | 250 | 400 | 650 | 1 000 | | |
| | | Ac Re | Ac Re | Ac Re | Ac Re | Ac Re | Ac Re | Ac Re | Ac Re | Ac Re | Ac Re | Ac Re | Ac Re | Ac Re | Ac Re | Ac Re | Ac Re | Ac Re | Ac Re | Ac Re | Ac Re | Ac Re | Ac Re | Ac Re | Ac Re | Ac Re | Ac Re | Ac Re | |
| A | 2 | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | | |
| B | 3 | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | | |
| C | 5 | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | | |
| D | 8 | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | | |
| E | 13 | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | | |
| F | 20 | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | | |
| G | 32 | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | | |
| H | 50 | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | | |
| J | 80 | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | | |
| K | 125 | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | | |
| L | 200 | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | | |
| M | 315 | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | | |
| N | 500 | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | | |
| P | 800 | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | | |
| Q | 1 250 | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | | |
| R | 2 000 | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | | |

↓ = Use the first sampling plan below the arrow. If sample size equals, or exceeds, lot size, carry out 100 % inspection.
 ↑ = Use the first sampling plan above the arrow.
 Ac = Acceptance number
 Re = Rejection number

Figure 15 : Taille de l'échantillonnage et nombre de défauts acceptés/refusés en fonction du niveau de qualité acceptable (NQA) (norme AFNOR NF ISO 2859-1)

D'après la Figure 15, au minimum 125 flacons (lettre K) doivent être prélevés pendant le remplissage pour effectuer les différents IPC (volume de remplissage, torquemètre, étanchéité). Les critères d'acceptation sont définis dans le protocole de validation pour chaque IPC :

- Pour le volume de remplissage :
 - o Pour la valeur moyenne à chaque point d'échantillonnage : $\geq 300\text{mL}$
 - o Pour la valeur individuelle à chaque point d'échantillonnage : aucune valeur individuelle $< 95\%$ de 300mL (soit $< 285\text{mL}$)
 - o Bonne capabilité : $C_{pk} \geq 1,33$
- Pour le test de dévissage (torquemètre) :
 - o Les valeurs de torque doivent être comprises entre 7 et 14 inch/lbs.
Le niveau de qualité acceptable est défini à 0,65. Cela signifie que sur l'échantillon de 125 flacons, deux valeurs hors spécifications sont autorisées.

- Pour le test d'étanchéité :
 - o Absence de produit dans l'enceinte à vide.
Le niveau de qualité acceptable est également de 0,65 pour ce test.
Sur 125 flacons testés à l'étanchéité, deux flacons au maximum peuvent être fuyants.

De plus, la robustesse du processus est évaluée par la variabilité inter-lot de 2 critères : les dosages (API, conservateurs, éthanol) et le volume de remplissage.

A ce jour, uniquement deux lots de validation ont été produits. Le troisième lot sera fabriqué uniquement après approbation des variations par l'ANSM.

3.3 Planification

La planification de la fabrication et du conditionnement des lots de validation est importante et est faite en collaboration avec le service production. D'une part, il faut prendre en compte le planning de production de « routine » et d'autre part les contraintes d'un lot de validation.

Le planning de production de routine n'est pas figé, il évolue dans le temps en fonction des avances/ retards des ateliers de fabrication et des lignes de conditionnement. Un aléa de production (panne de machine, absence de personnel...) peut entraîner un retard non prévisible c'est pourquoi un suivi régulier est nécessaire.

De plus, des contraintes spécifiques aux lots de validation s'imposent. Par exemple, un lot de validation sur le site de NP Limay peut être fabriqué uniquement en journée pour permettre le suivi par l'AQ et le service Développement/TI. D'autres paramètres doivent être suivis tels que le statut de nettoyage des cuves, l'intervalle de temps entre la fabrication et le conditionnement du lot, la planification des analyses du PSO avant remplissage...

Toutes les précautions doivent être prises pour que la validation se passe dans les meilleures conditions ainsi que la reprise de la production de routine.

3.4 Support

L'AQ Qualification/Validation et le Développement/PI apportent leur support lors de la fabrication et du conditionnement des lots de validation. Ils sont présents lors de la fabrication notamment au moment des IPC et lors du remplissage.

Suivre la fabrication permet d'échanger avec le technicien de fabrication sur la technique de fabrication et de trouver des axes d'amélioration mais également d'échanger sur les observations faites lors de la fabrication des lots techniques.

3.5 Rapport de validation

L'objectif du rapport de validation est de présenter les résultats obtenus lors de la fabrication et du remplissage des 3 lots de validation (comme défini dans le protocole).

Pour NextSirop, un rapport intermédiaire a été rédigé pour présenter les résultats des deux premiers lots de validation dans le dossier de variations. Un rapport final sera rédigé après production du troisième lot de validation.

Dans ce document, on retrouve notamment les numéros de lot des matières premières utilisées et des articles de conditionnement primaire, les résultats des analyses physicochimiques et microbiologiques ainsi que les résultats des IPC de fabrication et de conditionnement. Une analyse des résultats est faite avec le calcul de la moyenne, du coefficient de variation...

Les résultats sont concluants sur les deux premiers lots de validation de NextSirop. Ci-dessous les résultats analytiques pour le premier lot de validation en fabrication (*Figure 14*) et au conditionnement (*Figure 15*) (les données confidentielles sont symbolisées par des « x »).

| Tests | Spécifications | Lot 1 | | |
|---|-----------------------------|-------------|-------------|-------------|
| | | Début | Milieu | Fin |
| Apparence | Contrôle visuel et olfactif | Conforme | Conforme | Conforme |
| Densité | 1,xxx à 1,xxx | Conforme | Conforme | Conforme |
| pH | 3,8 – 4,8 | 4,4 | 4,4 | 4,4 |
| Identification API1 | Positive | Conforme | Conforme | Conforme |
| Identification API2 | Positive | Conforme | Conforme | Conforme |
| Identification conservateurs | Positive | Conforme | Conforme | Conforme |
| Dosages (API1, API2, conservateurs) | xx à xx g/100mL | xx g/100mL | xx g/100mL | xx g/100mL |
| Produits de dégradation de l'API1 | Max 0,2% | Conforme | Conforme | Conforme |
| Éthanol | xx à xx g/100mL | xx g/100mL | xx g/100mL | xx g/100mL |
| Microbiologie : | | | | |
| DGAT | $\leq 10^4$ UFC/mL | 1 UFC/mL | 1 UFC/mL | 2 UFC/mL |
| DMLT | $\leq 10^2$ UFC/mL | 0 UFC/mL | 0 UFC/mL | 0 UFC/mL |
| Bactéries gram négatives résistantes aux sels biliaires | $\leq 10^2$ UFC/mL | < 10 UFC/mL | < 10 UFC/mL | < 10 UFC/mL |
| E. Coli | Absence/mL | Conforme | Conforme | Conforme |
| Salmonella | Absence/mL | Conforme | Conforme | Conforme |

Figure 16 : Résultats des analyses sur le lot 1 NextSirop en fabrication

| Tests | Spécifications | Lot 1 | | |
|---|-----------------------------|-------------|-------------|-------------|
| | | Début | Milieu | Fin |
| Apparence | Contrôle visuel et olfactif | Conforme | Conforme | Conforme |
| Densité | 1,xxx à 1,xxx | Conforme | Conforme | Conforme |
| pH | 3,8 – 4,8 | 4,3 | 4,3 | 4,3 |
| Moyenne du volume de remplissage | ≥ 300 mL | 305,0 mL | | |
| Uniformité de masse de la dose délivrée par les récipients multidoses | 2.9.27 Ph. Eur. | Conforme | Conforme | Conforme |
| Identification API1 | Positive | Conforme | Conforme | Conforme |
| Identification API2 | Positive | Conforme | Conforme | Conforme |
| Identification conservateurs | Positive | Conforme | Conforme | Conforme |
| Dosages (API1, API2, conservateurs) | xx à xx g/100mL | xx g/100mL | xx g/100mL | xx g/100mL |
| Produits de dégradation de l'API1 | Max 0,2% | Conforme | Conforme | Conforme |
| Éthanol | xx à xx g/100mL | xx g/100mL | xx g/100mL | xx g/100mL |
| Microbiologie : | | | | |
| DGAT | ≤ 10 ⁴ UFC/mL | 1 UFC/mL | 1 UFC/mL | 2 UFC/mL |
| DMLT | ≤ 10 ² UFC/mL | 0 UFC/mL | 0 UFC/mL | 0 UFC/mL |
| Bactéries gram négatives résistantes aux sels biliaires | ≤ 10 ² UFC/mL | < 10 UFC/mL | < 10 UFC/mL | < 10 UFC/mL |
| E. Coli | Absence/mL | Conforme | Conforme | Conforme |
| Salmonella | Absence/mL | Conforme | Conforme | Conforme |

Figure 17 : Résultats des analyses sur le lot 1 NextSirop au conditionnement

4 Validation de stockage

Valider une durée de stockage pour le produit semi-ouvert (PSO) permet d'avoir un délai entre la fabrication du PSO et le conditionnement sans risque de dégradation du produit.

4.1 Protocole de validation

Le protocole permet de définir une stratégie de validation et des critères d'acceptation. Dans notre cas, la validation de stockage sera réalisée sur deux lots de taille industrielle et les critères d'acceptation correspondent aux spécifications du produit fini (aspect, dosages, densité, pH, contaminants microbiens).

Pour NextSirop, chaque lot de taille industrielle (10 000L) fabriqué sera stocké, avant le conditionnement dans des cuves de stockages en inox : soit dans une cuve d'une capacité de 10 000L soit dans deux cuves d'une capacité de 5 000L. Le taux de remplissage des cuves de stockage est donc de 100%. Pour simuler une condition de stockage « pire des cas » (worst case), le taux de remplissage pour la validation de stockage a été défini à 15%. Si les résultats sont concluants dans ces conditions, la production aura une flexibilité quant à la contenance des cuves pouvant être utilisées (5 000L, 10 000L, 15 000L), tout en respectant le temps validé et le taux de remplissage validé.

L'étude de stockage a été réalisée sur les deux premiers lots de validation dans une cuve en inox de 640L sans agitation remplie à 15% (environ 96L). Des prélèvements ont été réalisés à J+7, J+14, J+21 et J+28.

4.2 Suivi

Le chef projet suit la validation de stockage en s'assurant de la réalisation des prélèvements aux échéances définies dans le protocole de validation et de la conformité des résultats une fois les analyses réalisées.

4.3 Rapport de validation

Le rapport permet de présenter et analyser les résultats obtenus à chaque échéance (J+7, J+14, J+21, J+28). Les analyses physicochimiques et microbiologiques effectuées sur les prélèvements du lot de validation n°2 sont conformes à J+28. Cependant, des résultats non conformes et incohérents ont été observés sur le lot de validation n°1, c'est pourquoi, le lot de validation n°3 sera suivi et stocké dans les mêmes conditions.

5 Validation du nettoyage

D'après l'Annexe 15 des Bonnes Pratiques de Fabrication, la validation du nettoyage doit être effectuée pour confirmer l'efficacité des procédures de nettoyage pour chaque équipement en contact avec le produit. Sur un site de sous-traitance pharmaceutique, plusieurs produits sont fabriqués dans la même cuve et conditionnés sur la même ligne de conditionnement, le risque de contamination croisée doit être maîtrisé.

« La validation du nettoyage constitue la preuve documentée qu'une procédure de nettoyage donnée est effectuée afin d'éliminer de façon efficace et reproductible les résidus du produit précédent et les agents de nettoyage au-dessous d'un seuil prédéfini. » (10)

Une approche par le « pire cas » ou « worst case » en anglais est possible si une justification scientifique est fournie. Une évaluation doit être réalisée lors de l'intégration d'un nouveau produit sur site. NextSirop n'a pas été identifié comme « pire cas » ni sur l'atelier de fabrication ni sur la ligne de conditionnement.

La toxicité, la solubilité et la quantité des matières premières entrant dans la composition du produit sont prises en compte dans l'évaluation. Une note de nettoyabilité est définie ainsi qu'une note « produit ». La note « produit » permet de définir le pire cas par équipement.

6 Études de stabilité

Comme évoqué précédemment, de nombreux facteurs peuvent impacter la stabilité d'un médicament par exemple la température, la lumière, l'humidité, une interaction entre le contenant et le contenu. Le produit NextSirop étant commercialisé en France (zone II), les conditions de l'étude sont : 25°C/ 60% d'humidité relative.

L'étude se déroule selon le planning présenté ci-dessous (*Figure 18*) :

| | Stability testing schedule (months) | | | | | | | |
|---|-------------------------------------|-------|-------|-----|-------|----|-----|-----|
| | 0 | 3 | 6 | 9 | 12 | 18 | 24 | 36 |
| Long Term Conditions II (25°C/60% r.h.) | T ₀ | X,M | X,M | X | X,M | X | X,M | X,M |
| Intermediate Conditions (30°C/65% r.h.) | | (X,M) | (X,M) | (X) | (X,M) | - | - | - |
| Accelerated Conditions (40°C/75% r.h.) | | X,M | X,M | - | - | - | - | - |

T₀ : Analyses physicochimiques et microbiologiques

X : Aspect, pH, densité, dosages (API 1, conservateurs, API 2, éthanol, produits de dégradation de l'API 1)

M : Microbiologie

() : Analyses optionnelles

Figure 18 : Schéma études de stabilité ICH NextSirop

A ce jour, le T₀ et le T₃ ont été analysés et sont conformes pour les deux premiers lots de validation.

7 Réglementaire

Chaque modification au dossier d'AMM se déclare aux autorités compétentes via la soumission de variation. Le transfert d'un produit sur un nouveau site de production constitue en lui-même une variation du dossier d'AMM. Pour analyser les potentiels écarts présents entre le dossier d'AMM et ce qui va être fait sur site, nous rédigeons un document appelé *gap analysis*. Cette dernière va d'une part contenir les différentes parties du dossier d'AMM, d'autre part les modifications qui vont avoir lieu chez NextPharma et le type de variation que ces modifications engendrent. Ce document sert de support au service réglementaire du client qui déposera les variations.

Il existe 3 types de variations du dossier d'AMM avec des procédures de soumission et d'évaluation associées. Ces variations sont classées en fonction du niveau de risque et de l'impact potentiel sur la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament. Elles sont définies dans *l'Article 2 du règlement (CE) N° 712/2012*. (33) Les procédures de soumission et d'évaluation sont différentes en fonction de la variation et de la procédure de dépôt d'AMM. L'AMM de NextSirop a été déposée par une procédure nationale.

- **Type IA/IA_{IN}** : toute modification dont les répercussions sur la qualité, la sécurité ou l'efficacité du médicament concerné sont minimales ou nulles.
 - ➔ Procédure « *Do and tell* » c'est-à-dire que le titulaire de l'AMM peut mettre en œuvre les modifications sans accord préalable de l'autorité compétente. Il devra tout de même notifier les autorités dans les 12 mois suivant la mise en place des modifications dans le cas d'une type IA ou immédiatement dans le cas d'une type IA_{IN}.

- **Type IB** : toute modification qui ne constitue ni une modification mineure de type IA, ni une modification majeure de type II, ni une extension.
 - ➔ Procédure « *Tell, wait and do* » c'est-à-dire que le titulaire de l'AMM doit notifier les autorités compétentes qui en accusent réception et peuvent s'y opposer dans un délai de 30 jours. Des questions peuvent être posées par les autorités, une réponse sous 30 jours est attendue suivie d'une nouvelle évaluation de 30 jours par les autorités. En absence de réponse dans ce délai, la modification est considérée comme accordée.

- **Type II** : toute modification qui n'est pas une extension définie à l'annexe I du règlement et est susceptible d'entraîner des répercussions significatives sur la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament concerné. Cette variation nécessite un rapport d'expert.
 - ➔ Procédure « *Tell and wait* » c'est-à-dire que le titulaire de l'AMM notifie les autorités compétentes et attend l'avis favorable pour la mise en œuvre des modifications. Un accusé de recevabilité ou de non-recevabilité est envoyé dans les 14 jours suivants la réception de la demande. Puis une évaluation de 60 jours s'en suit, des questions peuvent être posées par les autorités et entraînent 60 à 90 jours supplémentaires pour la soumission des réponses et 60 à 90 jours de réévaluation.

Pour déterminer le type de variation qui s'applique, il faut se référer « *aux lignes directrices relatives aux caractéristiques des différentes catégories de modifications, au déroulement des procédures prévues aux chapitres II, II bis, III et IV règlement (CE) N°1234/2008 de la Commission du 24 novembre 2008 concernant l'examen des modifications d'une autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain et de médicaments vétérinaires (2013/C 223/01)* ». (34)

Certaines variations imposent de remplir certaines conditions et/ou de fournir des documents lors de la soumission de la variation.

Pour le projet NextSirop, une gap analysis a été rédigée pour les parties 3.2.P.1, 3.2.P.3, 3.2.P.4, 3.2.P.5 et 3.2.P.7 du dossier d'AMM correspondant aux parties du dossier concernés par les modifications. Pour des raisons de confidentialité, le document ne peut pas être présenté, un extrait se trouve en Annexe (*Annexe 4 : Extrait gap analysis NextSirop*). Néanmoins, pour certaines parties du dossier sont présentées ci-dessous les variations et leur type.

- 3.2.P.1 « *Description and composition of the drug product* »

Cette partie comprend une description du produit, sa composition qualitative et quantitative et le type de conditionnement.

| Numéro | Intitulé | Type |
|---------------|---|---------|
| B.II.e.1.a.2) | Changement dans le conditionnement primaire du produit fini : Formes pharmaceutiques semi-solides et liquides non stériles | Type IB |

Figure 19 : Variations de la 3.2.P.1

Le conditionnement primaire du dossier d'AMM prévoit un flacon en plastique (PET) et une capsule. NextSirop sera conditionné en flacon verre sur le site de NP car la ligne de conditionnement NP est prévue pour des flacons en verre. La capsule quant à elle est identique à celle du dossier d'AMM. Il est important de s'intéresser notamment à la capsule et au joint de celle-ci pour éviter toute interaction contenu-contenant.

- 3.2.P.3 « *Manufacture* »
 - 3.2.P.3.1 « *Manufacturer* »

Cette partie présente la liste des fabricants déclarés et autorisés pour chaque étape de la production : fabrication, conditionnement, contrôle et libération.

| Numéro | Intitulé | Type |
|--------------|---|-----------------------|
| B.II.b.1.a | Remplacement ou ajout d'un site de conditionnement secondaire | Type IA _{IN} |
| B.II.b.1.b | Remplacement ou ajout d'un site de conditionnement primaire | Type IA _{IN} |
| B.II.b.1.e | Remplacement ou ajout d'un site où sont effectuées une ou plusieurs opérations de fabrication, excepté la libération des lots, le contrôle des lots et le conditionnement primaire et secondaire, pour les médicaments non stériles | Type IB |
| B.II.b.2.c.2 | Remplacement ou ajout d'un fabricant responsable de l'importation et/ou de la libération des lots : Avec essais/contrôles des lots | Type IA _{IN} |

Figure 20 : Variations de la 3.2.P.3.1

Pour la variation n° B.II.b.1.e, des données d'analyse sont à fournir sur un lot à l'échelle de production et deux lots à l'échelle pilote simulant le procédé de production (ou deux lots de production) et données comparatives sur les trois derniers lots du site précédent. Les données sur les deux lots suivants doivent être disponibles sur demande ou déclarées si les résultats sont en dehors des spécifications.

La stratégie de validation a donc été choisie par le client en prenant en compte cette contrainte réglementaire. Pour soumettre les variations à l'ANSM il faut donc :

- Soit 2 lots à l'échelle pilote et un lot à l'échelle production : coût de destruction pour les lots pilotes
- Soit 2 lots à l'échelle de production : commercialisables.

Au vu des coûts et du facteur temps, le client a choisi de fabriquer 3 lots de taille industrielle dont 2 seront fabriqués et analysés avant la soumission.

- 3.2.P.3.2 « Batch formula »

La 3.2.P.3.2 correspond à la formule de la spécialité par taille de lot.

| Numéro | Intitulé | Type |
|------------|---|---------|
| B.II.b.4.b | Changement de la taille du lot (y compris la classe de taille du lot) du produit fini : Jusqu'à dix fois inférieure | Type IA |

Figure 21 : Variations de la 3.2.P.3.2

La taille de lot enregistrée dans l'AMM est fixée à 15 000L alors que NP propose une taille de lot de 10 000L.

- 3.2.P.3.3 « *Description of the manufacturing process and in process controls* »

La totalité des opérations de fabrication est détaillée dans cette partie. Elle comprend la description narrative du procédé et le flowchart.

| Numéro | Intitulé | Type |
|------------|--|---------|
| B.II.b.3.a | Changement mineur dans le procédé de fabrication | Type IA |

Figure 22 : Variation de la 3.2.P.3.3

Pour la variation n°B.II.b.3.a, il faut être en mesure de déclarer que les études de stabilité appropriées ont débuté dans des conditions ICH et que les paramètres de stabilité pertinents ont été évalués pour au moins un lot à l'échelle pilote ou à l'échelle de production. Le demandeur doit disposer, au moment de la notification, de données de stabilité satisfaisantes portant sur au moins trois mois et le profil de stabilité doit être similaire à la situation actuelle enregistrée. Ces études doivent être finalisées et les données devront être communiquées immédiatement aux autorités compétentes en cas de résultats en dehors ou potentiellement en dehors des spécifications au terme de la durée de conservation approuvée.

- 3.2.P.7 « *Container Closure System* »

Le conditionnement primaire et le dispositif d'administration sont décrits dans cette partie.

| Numéro | Intitulé | Type |
|---------------|---|---------|
| B.II.e.1.a.2) | Changement dans le conditionnement primaire du produit fini | Type IB |
| B.II.e.7 | Changement de fournisseur d'éléments ou de dispositifs de conditionnement (lorsqu'il est mentionné dans le dossier) : Remplacement ou ajout d'un fournisseur | Type IA |

Figure 23 : Variations de la 3.2.P.7

La variation n°B.II.e.1.a.2) impose la réalisation d'études de stabilité dans des conditions ICH (dans le nouveau conditionnement). De plus, les résultats d'une étude interaction contenant-contenu doivent être fournis aux autorités.

La variation n°B.II.e.7 est due au changement de fournisseur du godet doseur.

Conclusion

Pour un site industriel dont l'activité réside essentiellement dans la sous-traitance de production, le processus de transfert industriel est un processus clé car il doit permettre de garantir au site d'accroître son activité et par ce biais d'assurer sa pérennité. En effet, remporter un appel d'offre permet au sous-traitant d'élargir son portefeuille produit et potentiellement son portefeuille client (s'il ne fabrique encore aucun produit pour le laboratoire pharmaceutique) ou bien de renforcer la collaboration avec un client actuel. Dans ce sens, le processus de cotation et la stratégie de transfert doivent être minutieusement étudiés pour répondre au mieux aux attentes du client en termes de planification et de coût.

Lors du transfert, la communication avec le client est indispensable mais également en interne avec les différents services. De plus, la coordination et la planification sont primordiales pour mener à bien le projet.

L'intégration d'un nouveau produit sur site entraîne différents changements qui doivent être maîtrisés mais aussi des variations du dossier d'AMM qui doivent être a minima notifiées aux autorités compétentes par le client. La production en routine devra répondre aux exigences réglementaires pour obtenir un médicament de qualité et respecter le dossier d'AMM.

Le projet NextSirop a permis au site de Limay de mettre en place une gestion autour des matières premières stupéfiantes, d'ajouter un produit sur une ligne de conditionnement et par conséquent d'augmenter son chiffre d'affaires.

La sous-traitance pharmaceutique en France est une solution pour relocaliser la production des médicaments et ainsi renforcer notre souveraineté sanitaire. La concurrence est importante dans ce milieu, les façonniers devront donc tout mettre en œuvre pour se démarquer et attirer de nouveaux clients.

Bibliographie

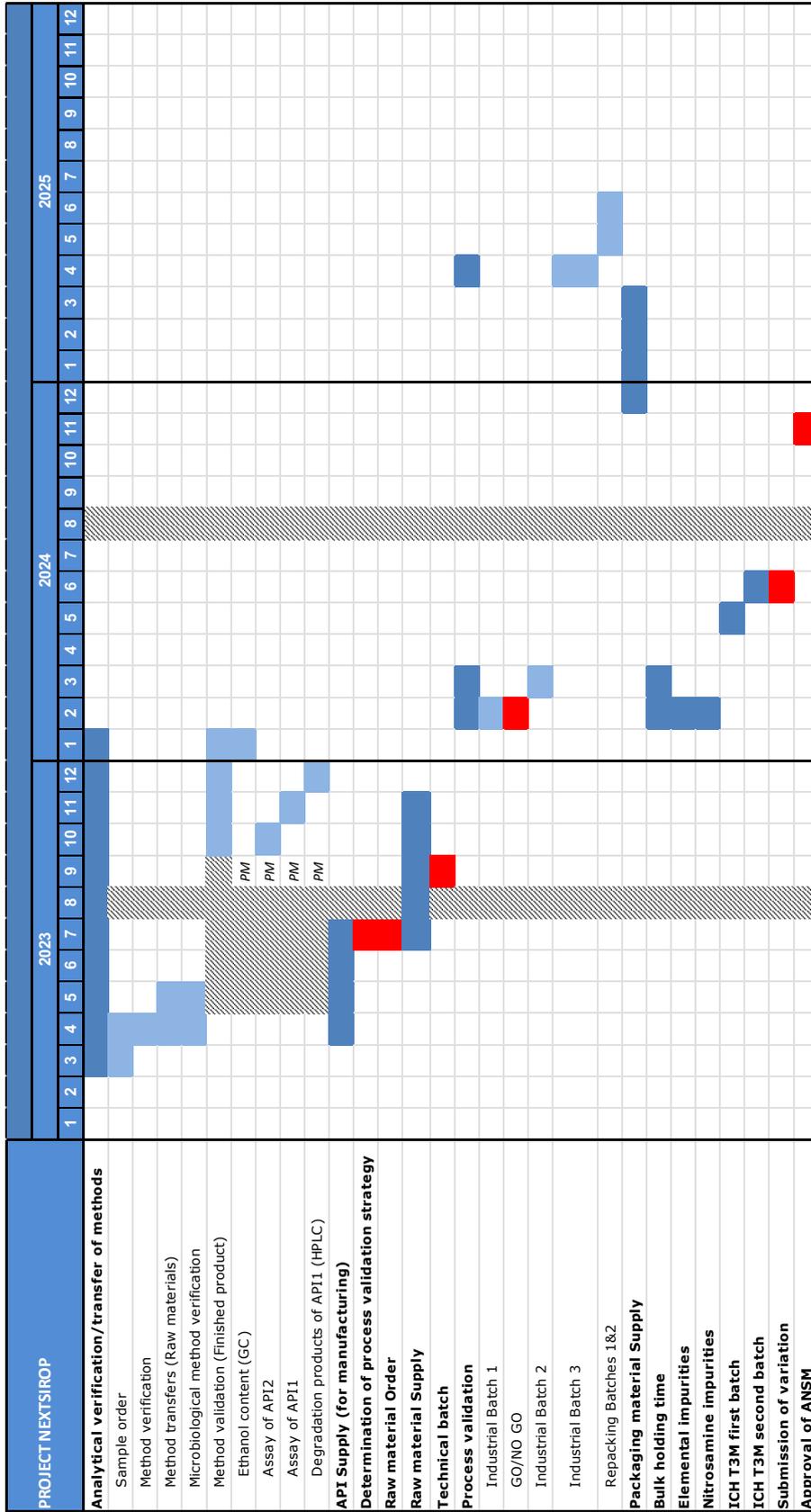
1. CDMO France [Internet]. 2020 [cité 24 août 2023]. Qu'est-ce que la sous-traitance pharmaceutique ou CDMO ? Disponible sur: <https://cdmo-france.com/fr/les-actualites/qu-est-ce-que-la-sous-traitance-pharmaceutique-ou-cdm>
2. Article L5111-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 9 juin 2024]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000045404922?init=true&nomCode=LHIW4Q%3D%3D&page=1&query=L5111-1&searchField=ALL&tab_selection=code
3. En bref - ANSM [Internet]. [cité 10 sept 2024]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/>
4. Autorisation de mise sur le marché (AMM) - Ministère du travail, de la santé et des solidarités [Internet]. [cité 10 sept 2024]. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/autorisation-de-mise-sur-le-marche/article/autorisation-de-mise-sur-le-marche-amm>
5. Pharmacovigilance
et gestion des risques : pharmacovigilance : définition et modalités de déclaration - VIDAL [Internet]. [cité 9 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/infos-pratiques/pharmacovigilance-br-et-gestion-des-risques-pharmacovigilance-definition-et-modalites-de-declaration-id10431.html>
6. Recherche et développement | Leem [Internet]. [cité 12 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.leem.org/recherche-et-developpement>
7. Loi n° 75-1334 du 31 décembre 1975 relative à la sous-traitance - Légifrance [Internet]. [cité 20 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/LEGIARTI000023053343/2024-03-10/?isSuggest=true>
8. Les stratégies d'externalisation : Positionnement du concept et définitions | Techniques de l'Ingénieur [Internet]. [cité 19 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.techniques-ingenieur.fr/base-documentaire/genie-industriel-th6/gestion-des-flux-logistiques-42119210/les-strategies-d-externalisation-ag5225/positionnement-du-concept-et-definitions-ag5225v2niv10001.html>

9. RepèresProductionjanv2018.pdf [Internet]. [cité 23 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.leem.org/sites/default/files/2018-02/Rep%C3%A8resProductionjanv2018.pdf>
10. Bonnes pratiques de fabrication de médicaments à usage humain - ANSM [Internet]. [cité 23 avr 2024]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/referance/bonnes-pratiques-de-fabrication-de-medicaments-a-usage-humain>
11. Article R5124-2 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 20 avr 2024]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000043761806
12. Article R5124-47 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 23 avr 2024]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000033856780?init=true&page=1&query=R5124-47&searchField=ALL&tab_selection=all
13. Demander une autorisation d'ouverture d'établissement / modific - ANSM [Internet]. [cité 23 avr 2024]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/vos-demarches/industriel/ouverture-detablissement-modification-substantielle>
14. CDMO France [Internet]. [cité 5 mai 2024]. Disponible sur: <https://cdmo-france.com/>
15. Façonnage : L'enjeu de la compétitivité [Internet]. [cité 8 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.usinenouvelle.com/article/faconnage-l-enjeu-de-la-competitivite.N1524732>
16. Article R5121-21 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 8 mai 2024]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000025788171?init=true&page=1&query=R5121-21&searchField=ALL&tab_selection=all
17. Un pilier des relations entre donneur d'ordre et fabricant [Internet]. [cité 12 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.usinenouvelle.com/article/un-pilier-des-relations-entre-donneur-d-ordre-et-fabricant.N1467082>
18. QTAs (Quality Technical Agreements) Best Practices - MIAS Pharma [Internet]. [cité 12 juin 2024]. Disponible sur: <https://miaspharma.com/qta-best-practice-design/>

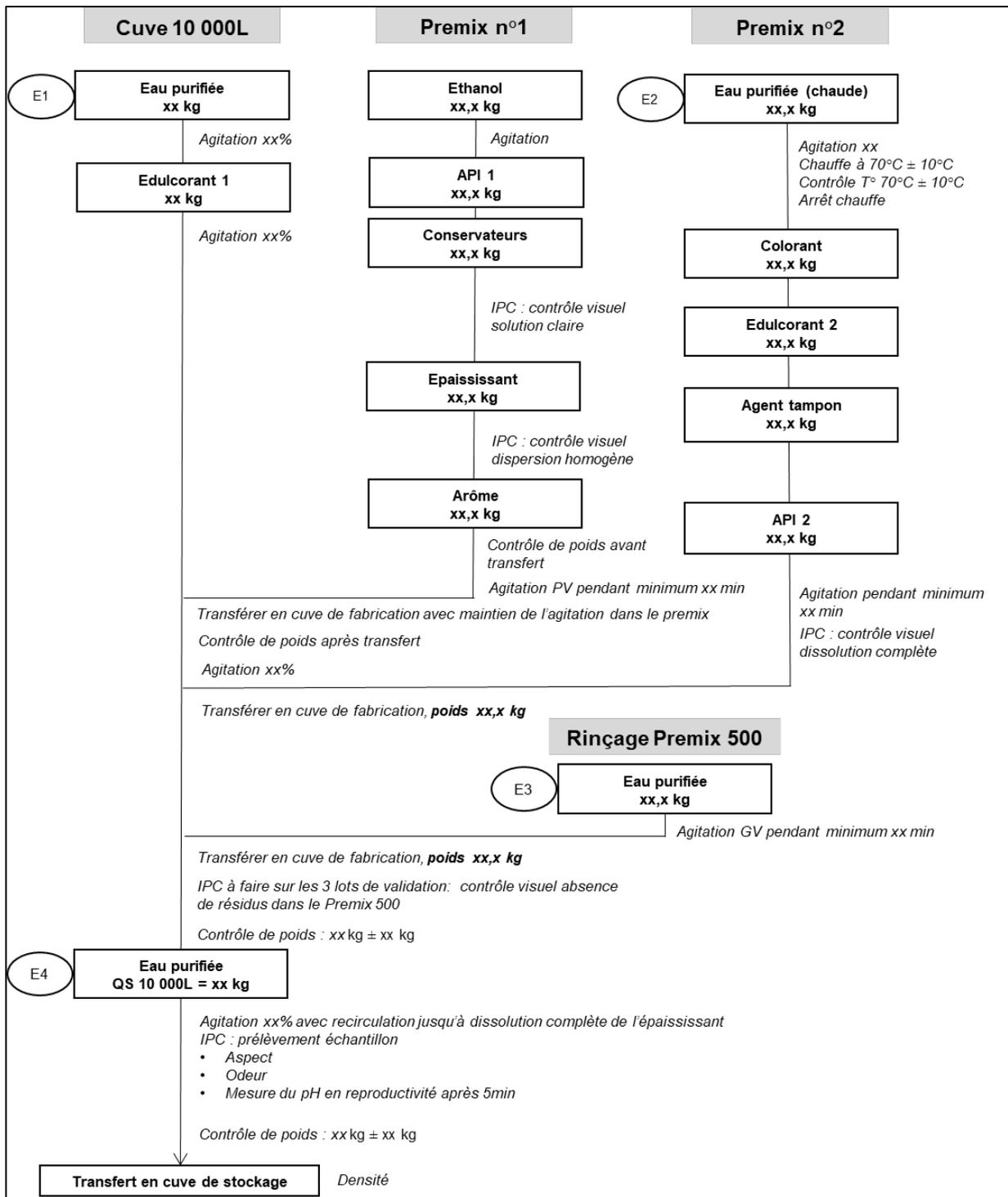
19. La place de la France dans la production de médicaments | Leem [Internet]. [cité 12 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.leem.org/la-place-de-la-france-dans-la-production-de-medicaments>
20. Rapport CFE-CGC.pdf [Internet]. [cité 16 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.theragora.fr/revues/Rapport%20CFE-CGC.pdf>
21. 2017-03-PIPAME-Faconnage-Pharmaceutique-RAPPORT.pdf [Internet]. [cité 12 juin 2024]. Disponible sur: https://www.entreprises.gouv.fr/files/files/directions_services/etudes-et-statistiques/prospective/Industrie/2017-03-PIPAME-Faconnage-Pharmaceutique-RAPPORT.pdf
22. Delpharm - CDMO France [Internet]. [cité 16 juin 2024]. Disponible sur: <https://cdmo-france.com/fr/membres/delpharm>
23. Fareva - CDMO France [Internet]. [cité 16 juin 2024]. Disponible sur: <https://cdmo-france.com/fr/membres/fareva>
24. Prévention M de la S et de la, Prévention M de la S et de la. Ministère de la Santé et de la Prévention. 2023 [cité 24 août 2023]. Sérialisation : une sécurité des médicaments renforcée. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/archives/archives-presse/archives-communiqués-de-presse/article/serialisation-une-securite-des-medicaments-renforcee>
25. Sérialisation des médicaments : applicable le 9 février 2019 - 28/02/2018 - Actu - Le Moniteur des pharmacies.fr [Internet]. [cité 23 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/actu/actualites/actus-medicaments/180228-serialisation-des-medicaments-applicable-le-9-fevrier-2019.html>
26. NextPharma, Contract Development and Manufacturing Organization | NextPharma [Internet]. [cité 24 août 2023]. Disponible sur: <https://nextpharma.com/>
27. ANSM [Internet]. [cité 24 août 2023]. Nos missions - Inspecter les produits et les pratiques. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/nos-missions/assurer-la-securite-des-produits-de-sante/p/inspecter-les-produits-et-les-pratiques>
28. ICH Official web site: ICH [Internet]. [cité 24 août 2023]. Disponible sur: <https://www.ich.org/page/quality-guidelines>

29. ANSM [Internet]. [cité 24 août 2023]. Bonnes pratiques de fabrication de médicaments à usage humain. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/referance/bonnes-pratiques-de-fabrication-de-medicaments-a-usage-humain>
30. EMA. European Medicines Agency. 2018 [cité 24 août 2023]. Process validation for finished products – information and data to be provided in regulatory submissions - Scientific guideline. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/process-validation-finished-products-information-data-be-provided-regulatory-submissions-scientific>
31. Cuve Préparation de Solution Pharmaceutique Stérile - INOXPA [Internet]. [cité 31 août 2024]. Disponible sur: <https://www.inoxpa.fr/produits/equipements/equipement-de-melange/preparation-solution-pharmaceutique-sterile#accept>
32. C. Ellie, et al. La Revue STP Pharma Pratiques « Études de dégradation forcée au cours du développement pharmaceutique » volume 17 - N°2 [Internet]. 2007 [cité 24 août 2023]. Disponible sur: <https://www.sfstp.org/la-revue-stp-pharma-pratiques/>
33. Règlement d'exécution - 712/2012 - EN - EUR-Lex [Internet]. [cité 17 oct 2024]. Disponible sur: https://eur-lex.europa.eu/eli/reg_impl/2012/712/oj/fra
34. Lignes directrices relatives aux caractéristiques des différentes catégories de modifications, au déroulement des procédures prévues aux chapitres II, II bis, III et IV du règlement (CE) no 1234/2008 de la Commission du 24 novembre 2008 concernant l'examen des modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain et de médicaments vétérinaires et à la documentation à soumettre en vertu de ces procédures [Internet]. [cité 17 oct 2024]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=CELEX%3A52013XC0802%2804%29>

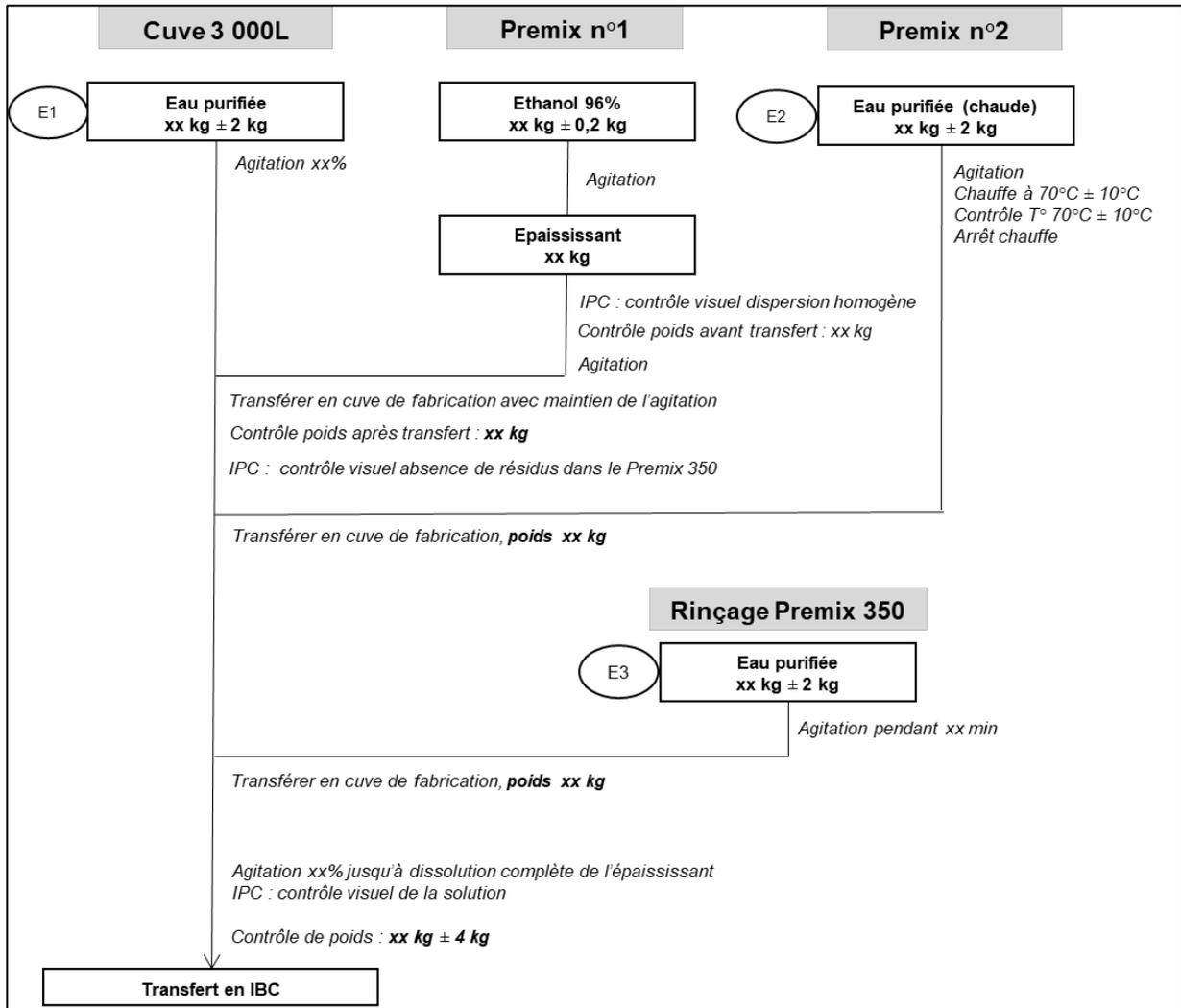
Annexes



Annexe 1 : Planning NextSirop



Annexe 2 : Flow-chart de fabrication de la spécialité NextSirop



Annexe 3 : Flow-chart de l'essai « Transfert sous agitation »

| PART OF DOSSIER | CURRENT MA DOSSIER | INDUSTRIAL PRACTICES | COMMENTS | | | | | | | | | | | | |
|--------------------------------|---|--|----------|------------------|-----|-----|---|--|------|---------|------------------|-------------------------|---|--|---|
| 3.2.P DRUG PRODUCT | | | | | | | | | | | | | | | |
| 3.2.P.3 Manufacture | <table border="1" data-bbox="820 1167 986 1682"> <tr> <td>NAME</td> <td>ADDRESS</td> <td>RESPONSIBILITIES</td> </tr> <tr> <td>XXX</td> <td>XXX</td> <td>MANUFACTURING PRIMARY AND SECONDARY PACKAGING QUALITY CONTROL RELEASE</td> </tr> </table> | NAME | ADDRESS | RESPONSIBILITIES | XXX | XXX | MANUFACTURING PRIMARY AND SECONDARY PACKAGING QUALITY CONTROL RELEASE | <table border="1" data-bbox="807 555 999 1070"> <tr> <td>NAME</td> <td>ADDRESS</td> <td>RESPONSIBILITIES</td> </tr> <tr> <td>NextPharma SAS Limay</td> <td>17 Route de Meulan 78520 Limay</td> <td>MANUFACTURING PRIMARY AND SECONDARY PACKAGING QUALITY CONTROL RELEASE</td> </tr> </table> | NAME | ADDRESS | RESPONSIBILITIES | NextPharma SAS Limay | 17 Route de Meulan 78520 Limay | MANUFACTURING PRIMARY AND SECONDARY PACKAGING QUALITY CONTROL RELEASE | <p>Variation n°B.II.b.1.a type IA_{IN} + Variation n°B.II.b.1.b type IA_{IN} + n°B.II.b.1.e type IB Replacement of a manufacturing site for primary packaging, secondary packaging and manufacturing</p> <p>Variation n°B.II.b.2.c.2 type IA_{IN} Replacement of a manufacturer responsible for batch release including batch control/testing</p> |
| NAME | ADDRESS | RESPONSIBILITIES | | | | | | | | | | | | | |
| XXX | XXX | MANUFACTURING PRIMARY AND SECONDARY PACKAGING QUALITY CONTROL RELEASE | | | | | | | | | | | | | |
| NAME | ADDRESS | RESPONSIBILITIES | | | | | | | | | | | | | |
| NextPharma SAS Limay | 17 Route de Meulan 78520 Limay | MANUFACTURING PRIMARY AND SECONDARY PACKAGING QUALITY CONTROL RELEASE | | | | | | | | | | | | | |
| 3.2.P.3.1 Manufacturer | | | | | | | | | | | | | | | |

Annexe 4 : Extrait gap analysis NextSirop

RESUME en français

Les laboratoires pharmaceutiques font appel à la sous-traitance pour le développement, la production et la distribution de leurs spécialités. Cela s'explique par diverses raisons : la recherche de savoir-faire, de capacité de production, de sécurisation d'approvisionnement, une volonté de réindustrialisation ou pour des raisons économiques. Un appel d'offre va être envoyé par le laboratoire à différents façonniers pour calcul du prix de revient industriel et des coûts de transfert. Une fois l'appel d'offre remporté, le contrat commercial et le contrat qualité établis, le projet est confié à un chef projet du façonnier sélectionné, qui est garant du planning défini et des coûts budgétés. Ce document illustre l'intégration d'un nouveau produit sur un site sous-traitant. Il décrit comment sont planifiées les différentes opérations de transfert (validation des méthodes analytiques, du procédé de fabrication et de conditionnement, validation de stockage...) ainsi que des changements du process qui doivent être maîtrisés et l'impact réglementaire en termes de variations du dossier d'AMM.

DISCIPLINE administrative : Diplôme d'Études Spécialisées de Pharmacie

MOTS-CLES : Sous-traitance pharmaceutique ; Transfert industriel ; Processus de cotation ; Validation

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Paul Sabatier Toulouse III
UFR des Sciences Pharmaceutiques
35 Chemin des Maraîchers
31400 Toulouse

Directeur de thèse : ARELLANO Cécile