



HAL
open science

La logistique des essais cliniques appliquée aux vaccins chez Sanofi Pasteur

Fiona Debry

► **To cite this version:**

Fiona Debry. La logistique des essais cliniques appliquée aux vaccins chez Sanofi Pasteur. Sciences pharmaceutiques. 2016. dumas-01488189

HAL Id: dumas-01488189

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01488189>

Submitted on 13 Mar 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DE PHARMACIE JULES VERNE

UFR DE PHARMACIE

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 02 décembre 2016

Par **Fiona DEBRY**

LA LOGISTIQUE DES ESSAIS CLINIQUES

APPLIQUEE AUX VACCINS CHEZ SANOFI PASTEUR

JURY

Président : Catherine DEMAILLY (Maitre de conférences)

Membres : Corinne TERLE (Docteur en Pharmacie et directrice de thèse)

Valérie LUTZ (Docteur en Pharmacie)

UNIVERSITE DE PHARMACIE JULES VERNE

UFR DE PHARMACIE

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 02 décembre 2016

Par **Fiona DEBRY**

LA LOGISTIQUE DES ESSAIS CLINIQUES

APPLIQUEE AUX VACCINS CHEZ SANOFI PASTEUR

JURY

Président : Catherine DEMAILLY (Maitre de conférences)

Membres : Corinne TERLE (Docteur en Pharmacie et directrice de thèse)

Valérie LUTZ (Docteur en Pharmacie)

SERMENT DE GALIEN



JE JURE,

en présence des Maîtres de la Faculté,
des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens
et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit
dans les préceptes de mon art et de
leur témoigner ma reconnaissance en
restant fidèle à leur enseignement ;

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

De ne dévoiler à personne les secrets
qui m'auront été confiés et dont j'aurai eu
connaissance dans la pratique de mon art.

Si j'observe scrupuleusement ce serment,
que je sois moi-même honoré
et estimé de mes confrères
et de mes patients.

Remerciements

A Madame **Catherine Demailly**, Maitre de conférences, qui me fait l'honneur d'assurer la présidence du jury. Merci pour votre énergie dépensée et votre professionnalisme qui m'ont aidée.

A Madame **Corinne Terle**, Docteur en Pharmacie, qui m'a accueillie et suivie durant un an d'apprentissage. Un grand merci pour avoir encadré ce travail. Merci pour ta disponibilité, ton expérience et pour ta gentillesse.

A **Valérie Lutz**, Docteur en Pharmacie, pour avoir accepté de juger mon travail, d'être membre de ce jury et de toujours me faire rire depuis 2 ans.

A **mes parents** et **mes sœurs**, pour leur présence, pour m'avoir toujours encouragée, conseillée et soutenue pendant ces sept années d'étude. Tout simplement Merci pour ce que vous faites pour moi.

A **Simon**, un énorme Merci pour ton soutien, pour avoir toujours été là, dans les bons comme dans les mauvais moments. Merci pour ce bonheur au quotidien.

A **mes amis**, pour leur soutien, leur attention et leur conseil.

Mes amies d'enfance, qui ont toujours su être là pour moi, merci pour tous ces bons moments de rire.

Mes rencontres de la fac d'Amiens avec qui j'ai passé de très bons moments pendant ces années d'étude.

Mes amis Lyonnais pour ces moments de pause durant ces deux dernières années.

Table des matières

Définitions ^{1}	10
Introduction.....	1
1 Contexte	2
1.1 Production des vaccins (Figure 1) ^{{2} {3} {4}}	2
1.1.1 Production primaire : production d'antigène	3
1.1.2 Production secondaire : remplissage et lyophilisation	4
1.1.3 Conditionnement (Figure 2)	5
1.1.4 Stockage et Distribution	6
1.2 Les propriétés des vaccins	8
1.2.1 Caractéristique essentielles aux vaccins injectables	8
1.3 La recherche & développement ^{5}	10
1.3.1 Recherche.....	10
1.3.2 Développement.....	10
1.4 Rôle de la Clinical Supply Chain	12
2 La logistique des essais cliniques ^{{6} {7} {8} {9} {10} {11} {12} {13} {14}}	14
2.1 Objectifs du service (Figure 5)	16
2.2 Demande et Approvisionnement	21
2.2.1 Protocole clinique.....	21
2.2.2 Demande de la clinique.....	21
2.3 Réservation des produits.....	25
2.3.1 Réservation de produits en interne :	25
2.3.2 Réservation des produits externes :.....	25
2.3.3 Contraintes	26
2.4 Conditionnement et Etiquetage	28

2.4.1	Planification du conditionnement et de l'étiquetage	28
2.4.2	Documentation utilisée	29
2.4.3	Contraintes	30
2.5	Distribution	32
2.5.1	Stratégie de distribution	32
2.5.2	Contraintes	32
2.6	Destructions et Retours	34
2.6.1	Documentation utilisée	34
2.6.2	Contraintes	34
2.7	Conclusion	35
3	Réglementations	36
3.1	Les Bonnes Pratiques Cliniques ^{{15} {16} {17} {18} {19} {20}}	37
3.1.1	Objectifs des BPC.....	37
3.1.2	Règles des essais cliniques	38
3.1.3	Archivage dans le Trial Master File	42
3.2	Les Bonnes Pratiques de Fabrication ^{{21} {22}}	45
3.2.1	Rôle de la CSC dans la fabrication des vaccins	45
3.2.2	Archivage dans le dossier de lot.....	45
3.2.3	Archivage - Traçabilité	47
3.2.4	Rôle de la CSC	48
3.3	Bonnes Pratiques de Distribution ^{{23} {24} {25}}	48
3.3.1	Règles de distribution des vaccins	48
3.3.2	Rôle de la logistique des essais cliniques chez Sanofi Pasteur.....	50
3.3.3	Archivage dans le Trial Master File	50
3.4	Conclusion	50

4	Inspections par les autorités de santé	51
4.1	Les inspections cliniques par les autorités de santé	51
4.2	Organisation de la préparation à l'inspection dans le service CSC (Figure 9)	53
4.2.1	Partie concernant l'étude clinique	53
4.2.2	Partie concernant les documents du service et leur archivage	54
4.2.3	Partie concernant l'organisation générale du promoteur Sanofi Pasteur.....	55
4.3	Conclusion	55
	Conclusion	56
	Bibliographie	57
	Mots clés	59
	Résumé en français	59
	Key words	59
	Résumé en anglais.....	59

Liste des abréviations

ANSM : Agence Nationale des Médicaments

BPC : Bonnes Pratiques Cliniques

BPD : Bonnes Pratiques de Distribution

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

CSC : Clinical Supply Chain

eTMF : Trial Master File electronic

GCP : Good Clinical Practices

GDP : Good Distribution Practices

GMA : Affaires Médicales Globales

GMP : Good Manufacturing Practices

ICH : International Conference on Harmonisation - Conférence Internationale d'Harmonisation

R&D : Recherche & Développement

TMF : Trial Master File

TMP : Trial Master Plan

US GMA : Affaires Médicales Globales US

Table des figures

Figure 1 : Procédé de production d'un vaccin.....	2
Figure 2 : Etapes de conditionnement d'un vaccin	6
Figure 3 : Phases de développement des vaccins	11
Figure 4 : Management du service de logistique des essais cliniques.....	15
Figure 5 : Logistique d'un essai clinique.....	16
Figure 6 : Diagramme de GANTT du service de logistique d'un essai clinique chez Sanofi Pasteur.....	19
Figure 7 : Gestion du TMF au cours d'une étude clinique	43
Figure 8 : Gestion de la documentation dans le TMF électronique de Sanofi Pasteur	44
Figure 9 : Etapes de préparation à l'inspection chez Sanofi Pasteur	53

Définitions ^{1}

Essai clinique : Toute recherche biomédicale sur des sujets humains portant sur un ou plusieurs médicaments visant à déterminer ou à confirmer leurs effets cliniques, pharmacologiques et les autres effets pharmacodynamiques ou à mettre en évidence tout effet indésirable ou à en étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination dans le but de s'assurer de leur innocuité ou de leur efficacité.

Etude en blind-observer : Essai clinique dans lequel le patient et le médecin peuvent être au courant de l'identité du produit administré, par contre le médecin en charge d'évaluer les résultats de l'étude doit être ignorant de cette information.

Etude en double-aveugle : Essai clinique dans lequel ni le patient ni le médecin ne sont au courant du profil du produit administré.

Etude en simple-aveugle : Essai clinique dans lequel seul le médecin connaît l'identité du produit injecté, le patient l'ignore.

Etude ouverte : Essai clinique dans lequel le patient et le médecin connaissent la nature du produit administré (produit expérimental ou placebo).

Investigateur : Il dirige et surveille la réalisation de l'essai clinique. Pour les essais cliniques de médicaments, c'est un médecin justifiant d'une expérience appropriée.

Médicament expérimental /d'investigation : Tout principe actif sous une forme pharmaceutique ou placebo expérimenté ou utilisé comme référence dans une recherche biomédicale, y compris les médicaments bénéficiant déjà d'une autorisation de mise sur le marché, mais utilisés ou présentés ou conditionnés différemment de la spécialité autorisée, ou utilisés pour une indication non autorisée ou en vue d'obtenir de plus amples informations sur la forme de la spécialité autorisée.

Médicament utilisé comme référence : Médicament en expérimentation ou commercialisé (c'est à dire témoin actif) ou placebo, utilisé comme référence dans une recherche biomédicale.

Placebo : Produit qui a la même forme, la même couleur, la même odeur que celles du médicament étudié mais qui ne contient pas de substance active. La comparaison de son effet avec le médicament étudié permet de confirmer l'efficacité de ce dernier.

Promoteur : Le promoteur est la personne physique ou morale qui prend l'initiative de l'essai clinique. Il peut être un laboratoire pharmaceutique, un prestataire de service, une association, un établissement de soins.

Protocole clinique : Document décrivant le ou les objectifs, la conception, la méthode, les aspects statistiques et l'organisation d'un essai clinique. Le terme protocole recouvre le protocole, ses versions successives et ses modifications.

Vaccin concomitant : Vaccin administré en même temps qu'un autre pour vérifier que l'un ou l'autre n'inhibe pas l'action du second.

Introduction

Cette thèse est présentée de façon à comprendre le principe de la logistique adaptée aux essais cliniques tout en satisfaisant les réglementations applicables. Elle permet de présenter la logistique des essais cliniques (CSC : Clinical Supply Chain) au sein de Sanofi Pasteur. Elle met en évidence la gestion des différents projets et la planification et coordination des étapes de logistique, tout en respectant les réglementations pharmaceutiques. De plus, une partie est consacrée aux différentes exigences réglementaires mondiales. Et pour finir, elle abordera l'inspection pour l'autorisation de mise sur le marché (AMM) des vaccins.

La première partie de cette thèse présente le contexte, la production des vaccins et la recherche et développement (I).

La deuxième partie est consacrée à la logistique des essais cliniques, où l'on observe la gestion des projets de l'approvisionnement à la distribution et les contraintes appliquées aux essais cliniques en industrie pharmaceutique (II).

L'ensemble des réglementations appliquées aux essais cliniques est expliquée en troisième partie (III).

Enfin, dans une dernière partie, la préparation à une inspection par les autorités de santé sera traitée (IV).

1 Contexte

La vaccination est un système de prévention contre de nombreuses maladies infectieuses. Le vaccin est introduit dans l'organisme sous une forme atténuée ou modifiée ou inactivée et donc inoffensive du virus ou de la bactérie responsable de la maladie, afin de créer une réaction immunitaire positive contre cette maladie. Ainsi, le vaccin stimule les défenses immunitaires de l'organisme qui produit des anticorps (systèmes de défense). Lorsque l'organisme sera en contact avec ce virus ou cette bactérie, le système immunitaire pourra réagir rapidement contre cette maladie et ne pas être atteint.

La vaccination permet de lutter contre de nombreuses maladies infectieuses qui sont éradiquées aujourd'hui en France ou alors de ne pas être touché de cette maladie.

1.1 Production des vaccins (Figure 1) ^{{2}{3}{4}}

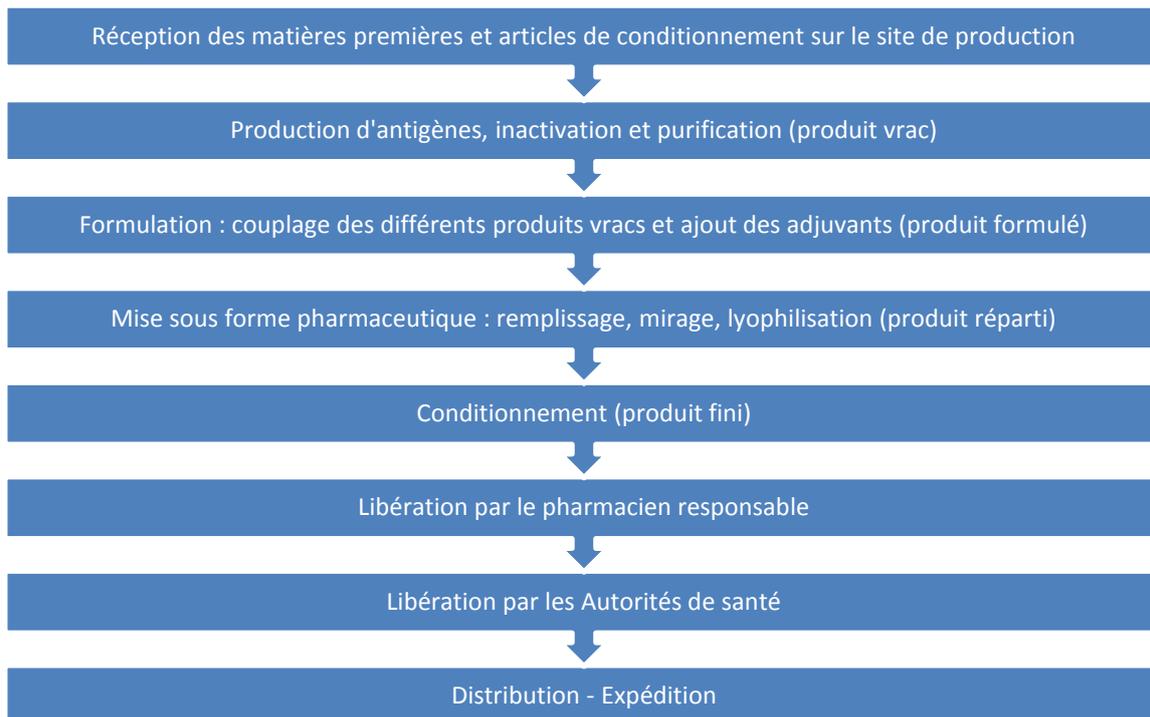


Figure 1 : Procédé de production d'un vaccin

1.1.1 Production primaire : production d'antigène

La production des vaccins est divisée en deux grandes parties, la première partie de la fabrication est biologique et biochimique, elle délivre l'antigène concentré, purifié et inerte, c'est la valence génique (principe actif) des vaccins.

Un vaccin peut avoir plusieurs origines : bactérienne ou virale.

Pour produire des vaccins de qualité, il faut disposer de microorganismes bien caractérisés et de propriétés constantes.

Première étape, la culture cellulaire : Le départ se fait de la semence congelée ou lyophilisée que l'on met en culture dans des fermenteurs. Cette dernière nécessite un milieu de culture, des conditions de culture et des montages adaptés.

- La culture des bactéries et fermentation : ce sont des milieux et des étapes complexes. Les matières premières utilisées sont très contrôlées. Et la maîtrise des temps de culture dépend de nombreux paramètres : temps, température, pression, mousse, agitation, pureté, pH, aspect des microorganismes, métabolites, aération. Dans la culture des bactéries, on sollicite de vastes volumes, une forte aération, une forte agitation et des milieux concentrés pour accroître les concentrations bactériennes finales. Cette culture cellulaire se déroule dans des fermenteurs de taille de plus en plus volumineux pour atteindre une production à l'échelle industrielle.
- La culture cellulaire et production des virus : les virus sont des parasites obligatoires des cellules. Leur culture engage nécessairement la culture préparatoire de cellules animales. Ensuite, les virus se multiplient. La culture des virus recherche des surfaces étendues, une aération faible, une agitation faible et des milieux iso-osmotiques sont nécessaires.

Deuxième étape, la récolte : Cette étape est la récolte issue de la fermentation puis conservation ou élimination des cellules par la centrifugation ou la filtration aseptique.

Troisième étape, la purification a pour but de séparer les antigènes recherchés de l'extrait original concentré recueilli après récolte. Les propriétés de chaque étape dépendent des propriétés de l'antigène concerné. A la fin de cette étape, une filtration stérilisante sur filtre de diamètre de porosité de 0,22 micromètres est effectuée pour stériliser le vaccin.

1.1.2 Production secondaire : remplissage et lyophilisation

La seconde partie de la fabrication est pharmaceutique, elle mélange les antigènes entre eux et construit la formulation finale pour obtenir une dose stabilisée, standardisée, stérile, dans son contenu final, conditionnée, prête à l'emploi.

La formulation : fabrication des valences vaccinales et formulation du vaccin final avec les diluants, stabilisants et adjuvants nécessaires en un lot homogène. L'ordre des mélanges, l'asepsie, la précision des mesures sont primordiaux pour obtenir un vaccin de qualité.

La lyophilisation (étape facultative) : certains antigènes sont trop fragiles pour être conservés à l'état liquide, même froid. C'est alors que les techniques de congélation ou de lyophilisation sont utilisées. Cette étape de lyophilisation est la dessiccation d'une solution qui est congelée par évaporation de l'eau directement de l'état solide à l'état vapeur, sans passer par la phase liquide. Cette manipulation agit par le froid et sous vide poussé, elle garde donc les structures des molécules et des microorganismes.

La répartition : nettoyage et stérilisation des contenants, préparation de l'équipement de remplissage, remplissage des récipients finaux par le produit formulé. L'asepsie de toutes les opérations, la gestion des objets de répartition, la chaîne du froid sont des facteurs critiques de la répartition. La répartition s'effectue dans différents conditionnements primaires, tels que des flacons, des seringues ou des ampoules. Ces derniers sont uni- ou multi-doses. Il existe 300 présentations différentes pour satisfaire les demandes du marché dans le monde.

Le service de répartition nécessite de réussir 3 contrôles qualité :

- Test des microfissures : aucune molécule extérieure ne doit pouvoir entrer en contact avec la dose contenue.
- Conservation de la stérilité du produit : un vaccin est stérile et doit le demeurer pendant toute sa durée d'utilisation, cette propriété est obligatoire pour en assurer la qualité.
- Innocuité : le matériel utilisé et les conditionnements primaires engagés sont testés au niveau de la compatibilité chimique envers les différents vaccins contenus.

Le mirage : étape de vérification de la limpidité du vaccin. C'est un examen visuel sous éclairage par des personnes ou via un dispositif d'observation.

Toutes ces étapes de fabrication du vaccin vont connaître des étapes de contrôle plus ou moins longues. Des échantillons de vaccins sont testés au niveau virologique, bactériologique, biologique et physicochimique. Ces étapes de contrôle sont nécessaires et obligatoires afin de pouvoir continuer les différentes étapes de la fabrication du vaccin.

1.1.3 Conditionnement (Figure 2)

Pour finir, le service de conditionnement définit l'emballage secondaire du produit. Il approvisionne les blisters, les étiquettes, les notices, les étuis et cartons et prépare les machines (étiqueteuses et emballeuses). Le vide de chaîne, la rigueur de la comptabilité de tous les objets de conditionnement, la vérification des textes réglementaires imprimés sont primordiaux pour assurer la qualité du travail au poste de conditionnement.

Il existe de multiples présentations pour répondre aux besoins du marché qui exigent une constante adaptation de notre planning, de notre processus et de nos équipements.

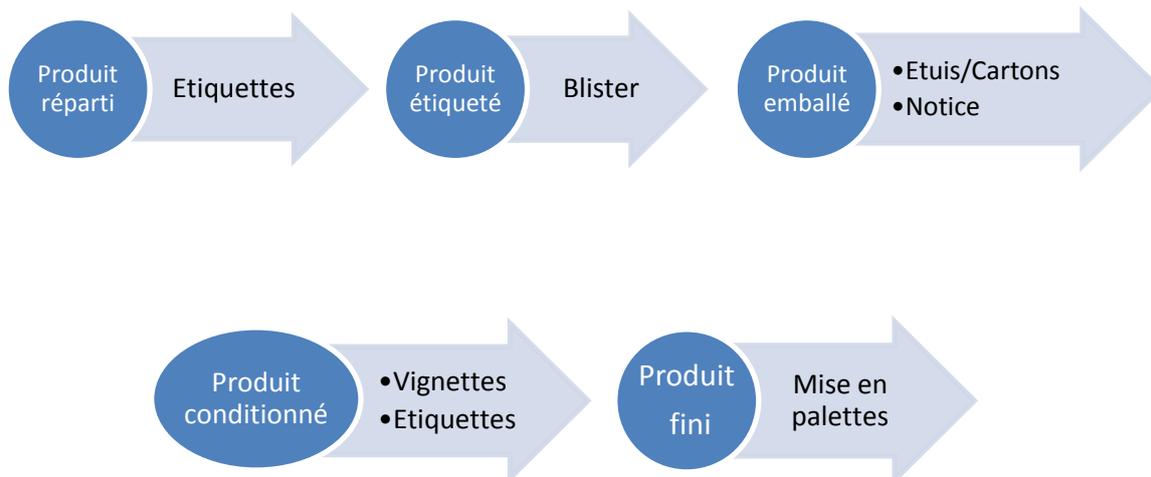


Figure 2 : Etapes de conditionnement d'un vaccin

Pour finir, les doses conditionnées doivent être libérées. Cette dernière étape est le rôle du pharmacien responsable. Chaque service de production et de contrôle qualité doit vérifier plusieurs fois la conformité du dossier de lot (dossier qui suit le produit dans son intégralité). Seul le pharmacien responsable, selon la dernière lecture du dossier de lot, a le pouvoir de libérer les doses et de les envoyer sur le marché du médicament afin qu'elles soient utilisées.

1.1.4 Stockage et Distribution

Les vaccins sont des substances biologiques sensibles aux facteurs externes. Ainsi, leur innocuité et leur efficacité diminuent quand ils sont conservés à des températures différentes de leur plage de températures optimales ou à la lumière. La gestion du stockage des vaccins est mise en place grâce à une chaîne du froid adaptée. Le principe actif peut être détérioré si les conditions précises de stockage ne sont pas respectées. Si le vaccin n'est pas conservé à la température préconisée, si la chaîne du froid n'est pas maintenue, l'efficacité du vaccin contre les maladies peut-être diminuée, voire rompue.

De plus, la chaleur et le gel ont des effets irréversibles sur l'immunité du vaccin. Les vaccins ayant subi une rupture de chaîne du froid ne sont donc plus utilisables et doivent être détruits. Les vaccins doivent, en général, être conservés et transportés à des températures comprises entre 2°C et 8°C.

La chaîne du froid est un système qui assure la qualité et l'efficacité des vaccins depuis leur fabrication jusqu'à leur point d'utilisation. Elle est composée d'équipements, de personnes et doit répondre à des normes et à des procédures.

La chaîne du froid s'applique partout : chez le fabricant, dans les expéditions, dans les entrepôts (grossistes, pharmaciens, médecins), avant la vaccination (chez le particulier ou dans les dispensaires).

Le stockage se fait donc dans des chambres froides ou des réfrigérateurs spécialisés. Bien évidemment, tous ces appareils sont équipés d'un réglage, d'un contrôle des températures et d'une circulation continue de l'air qui permet d'assurer la distribution égale de la température.

Dans l'industrie pharmaceutique, la traçabilité et le contrôle des données sont des éléments très importants à prendre en compte. Pour cela, des enregistreurs de données sont installés dans les chambres froides, les réfrigérateurs et les containers pour le stockage et la distribution des doses. Le suivi des températures est un contrôle majeur dans les opérations de stockage suivant la chaîne du froid. Il garantit la qualité des vaccins et prouve leur maintien en température pour leur conservation et leur intégrité.

En outre, il est nécessaire de respecter la date limite d'utilisation qui est déterminée par le fabricant. Elle est propre à chaque lot de vaccins.

La distribution des doses s'effectue dans des chambres froides, des réfrigérateurs et congélateurs, des caisses isothermes, parfois des véhicules réfrigérés.

1.2 Les propriétés des vaccins

1.2.1 Caractéristiques essentielles aux vaccins injectables

1.2.1.1 Limpidité

Une des propriétés des vaccins est la limpidité, c'est-à-dire, exemptes de particules. L'étape permettant de garantir la limpidité est le mirage optique, cette dernière alerte lorsqu'il y a présence de particules visibles (particules $\geq 50 \mu\text{m}$) dans les vaccins. Cet examen doit être effectué sur chaque unité de chaque lot.

1.2.1.2 Neutralité

Rappel : le pH des liquides de l'organisme se situe entre 7,35 et 7,4. L'organisme peut tolérer des pH entre 4 et 10.

Pour garantir un pH acceptable pour l'organisme, un ajustement est réalisé via des solutions tampons. Ainsi, le corps humain peut accepter la neutralité du vaccin.

1.2.1.3 Isotonie

Les préparations injectables doivent avoir la même pression osmotique que celle du sang. L'organisme tolère des solutions isotoniques (= 279 mosmoles/L).

Comme précédemment, un ajustement de l'isotonie est opéré lors de la production des vaccins pour une bonne tolérance de l'organisme. Pour cela, des agents isotonisants sont utilisés (comme du chlorure de sodium ou du glucose, etc) lors de la formulation.

1.2.1.4 Apyrogénicité

Les préparations injectables ne doivent pas contenir de substances pyrogènes. Une substance pyrogène a comme effet sur l'organisme une élévation de la température. Elles peuvent-être d'origine bactérienne ou de nature polysaccharidique. Ce sont des endotoxines difficiles à éliminer car elles sont stables à la chaleur ($180^\circ\text{C} - 200^\circ\text{C}$) et passent à travers les filtres.

1.2.1.5 Stérilité

Les préparations injectables doivent être produites dans des conditions qui assurent leur stérilité finale du vaccin. Il existe différentes méthodes de stérilisation utilisées pour la production d'un vaccin :

- par filtration (filtre stérilisant 0,22µm)
- par la chaleur humide (autoclavage à 121°C pendant 20 min).

1.3 La recherche & développement ^{5}

1.3.1 Recherche

La recherche est l'étape qui permet d'obtenir une substance susceptible de devenir un médicament. Elle se divise en deux étapes :

- La recherche fondamentale qui est l'étape de manipulation avec l'extraction d'une substance à partir de produits naturels de différentes origines (végétale, animale ou minérale) ; la synthèse chimique des molécules ; la création et production de substances biologiques par les biotechnologies ; la modélisation de molécules thérapeutiquement actives.
- La recherche appliquée mise sur les connaissances fondamentales pour découvrir des nouveaux médicaments pouvant prévenir, diagnostiquer, guérir ou traiter des maladies.

1.3.2 Développement

Le développement d'un médicament s'effectue en plusieurs étapes. C'est un processus très long qui prend plusieurs années. L'étape de développement étudie les effets produits sur l'organisme, apprécie son efficacité pour anticiper le devenir du médicament et détecter ses effets toxiques afin d'évaluer les risques potentiels pour l'homme. Pour les vaccins, la durée de développement est encore supérieure à celle des médicaments d'autres formes galéniques. Voici les différents stades d'un essai clinique (Figure 3) :

LA PHASE I : A ce stade, les essais sont menés principalement sur un nombre limité de sujets volontaires sains, sous strict contrôle médical. Ces volontaires peuvent être indemnisés. La molécule est testée sur une courte période. L'objectif est d'évaluer la sécurité d'emploi du produit, son devenir dans l'organisme, son seuil de tolérance ainsi que les effets indésirables. Ces essais sont produits avec de petits lots fabriqués en laboratoire.

LA PHASE II : Les essais sont réalisés sur des patients. Leur objectif est de tester l'efficacité du produit et de déterminer la dose optimale (posologie). Ces études sont le plus souvent comparatives : l'un des 2 groupes de patients reçoit la molécule tandis que l'autre reçoit un

placebo. Ces essais sont effectués à l'aide de lots pilotes, plus importants que les lots de laboratoires mais ce ne sont pas encore des lots industriels.

LA PHASE III : Menés sur de larges populations de patients, les essais permettent de comparer l'efficacité thérapeutique de la molécule au traitement de référence (lorsque celui-ci existe) ou bien à un placebo (lorsqu'aucune thérapie n'existe). Ces essais sont très souvent multicentriques (menés dans de nombreux centres d'études). Ces essais peuvent être menés en double aveugle, simple aveugle, aveugle observateur ou ouvert. Les lots servant pour ces essais sont fabriqués sur des sites de production, ce sont des lots industriels (un scale-up est donc nécessaire pour cette étape).

LA PHASE IV : Les essais ne s'achèvent pas avec l'autorisation de mise sur le marché, mais se poursuivent tout au long de la commercialisation du médicament. Des essais dits de Phase IV, sont réalisés dans des conditions proches de la prise en charge habituelle. Ces essais ont pour objectifs de repérer d'éventuels effets indésirables rares non détectés durant les phases précédentes (pharmacovigilance) et de préciser les conditions d'utilisation pour certains groupes de patients à risques. Cette phase permet d'analyser les interactions médicamenteuses et favorise la mise au point de nouvelles formes galéniques ainsi que des extensions d'indications thérapeutiques.

Après l'enregistrement du vaccin, soit l'obtention de la mise sur le marché de celui-ci, les études cliniques de phase IV permettent de mettre en évidence les éventuels effets secondaires rares et évalueront la stratégie d'utilisation du nouveau vaccin.



Figure 3 : Phases de développement des vaccins

1.4 Rôle de la Clinical Supply Chain

Cette partie est portée sur le « développement » d'un vaccin car le département CSC n'intervient pas dans la phase « Recherche ». Il n'est concerné que par les essais cliniques de phase I à IV (donc avant et après commercialisation).

Le département CSC a pour but de coordonner les flux d'informations et de produits visant à mettre en place les essais cliniques. La Clinical Supply Chain est en réalité la supply chain dédiée aux essais cliniques et, par définition, un essai clinique se traduit par un test d'efficacité d'une méthode de traitement.

Au sein du département Conception et Développement de Produits, la Supply Chain Clinique gère les produits utilisés dans les études cliniques : de l'approvisionnement, au packaging, jusqu'à la distribution sur les sites investigateurs. Elle coordonne également l'autorisation de leur destruction en fin d'étude clinique. La CSC manage cette coordination logistique à travers plusieurs activités :

- ❖ La définition des solutions d'approvisionnement optimales en termes de coûts dans le respect des objectifs et des délais de l'essai clinique ;
- ❖ La coordination de l'ensemble des activités liées aux produits : achat des comparateurs, production, conditionnement, distribution vers les sites cliniques, retour pour destruction ;
- ❖ La régulation de la demande clinique en fonction des capacités de production disponibles.

Le challenge de la Supply Chain est de répondre au système de l'offre et de la demande en apportant suffisamment de flexibilité au système de production des vaccins et en prenant en compte la réalité opérationnelle et les délais de livraison des produits nécessaires dans un essai clinique.

A l'interface entre le demandeur et le receveur, la Supply Chain doit gérer à la fois un flux d'informations (bon de commande, de livraison, certificat d'analyse ou de libération pharmaceutique) et de produits (production du vrac, formulation, remplissage, étiquetage, conditionnement, expédition, retour des doses et destruction).

Afin de faciliter la gestion des flux documentaires, il existe de nombreux outils chez Sanofi Pasteur qui tendent de plus en plus à être électroniques.

En moyenne, la Supply Chain clinique approvisionne chaque année une cinquantaine d'essais cliniques en produits nécessaires à leur bon déroulement, sur plus d'une centaine de sites investigateurs différents dans le monde.

2 La logistique des essais cliniques {6} {7} {8} {9} {10} {11} {12} {13} {14}

Au sein de Sanofi Pasteur, trois promoteurs différents peuvent être identifiés en fonction du type d'essai clinique mené :

- ❖ La R&D clinique pour les essais cliniques concernant de nouveaux vaccins ;
- ❖ Les Affaires Médicales Globales (GMA), en charge des études visant à enregistrer à l'international des produits déjà licenciés ;
- ❖ Les Affaires Médicales US (US GMA) pour les études post-marketing sur le marché américain.

Schématiquement, la CSC se trouve à l'interface entre deux types de départements : « les demandeurs » et « les fournisseurs ». Les demandeurs adressent une demande à l'équipe CSC qui, pour y répondre, discute avec les fournisseurs (Figure 4).

Dans le cadre des essais cliniques, les « demandeurs » veulent mettre en place un essai clinique concernant un vaccin particulier dans un ou plusieurs pays et selon certains critères qui garantiront la crédibilité des résultats finaux. Dans ce contexte, les demandeurs sont représentés par le personnel du département de recherche clinique : les chefs de projet clinique, les biostatisticiens, les managers d'étude clinique et de la logistique. Ces départements portent le projet clinique, définissent ses caractéristiques et les informations médicales relatives à l'essai clinique dans le protocole clinique dans le but d'assurer la pertinence et la crédibilité des résultats finaux de l'essai.

Grâce aux informations fournies par les départements de la clinique, la CSC peut prendre contact avec les fournisseurs pour répondre à ces questions : les produits sont-ils disponibles en stock, faut-il lancer une chaîne de production, les acheter à un autre laboratoire, va-t-il falloir les reconditionner, les ré-étiqueter, comment leur distribution est-elle organisée dans les différents sites d'investigations, combien d'expéditions doivent être organisées jusqu'au(x) pays concerné(s) par l'étude... Pour répondre à ces questions, les départements impliqués sont l'unité d'approvisionnement clinique, les coordinateurs de logistique des essais cliniques, les départements de la Supply en interne ou externe selon si les produits sont fabriqués par Sanofi Pasteur ou un concurrent et l'unité de distribution.

La CSC est également en charge de s'assurer que toutes ces étapes sont effectuées dans le respect de la réglementation des pays concernés pour l'essai clinique en question.

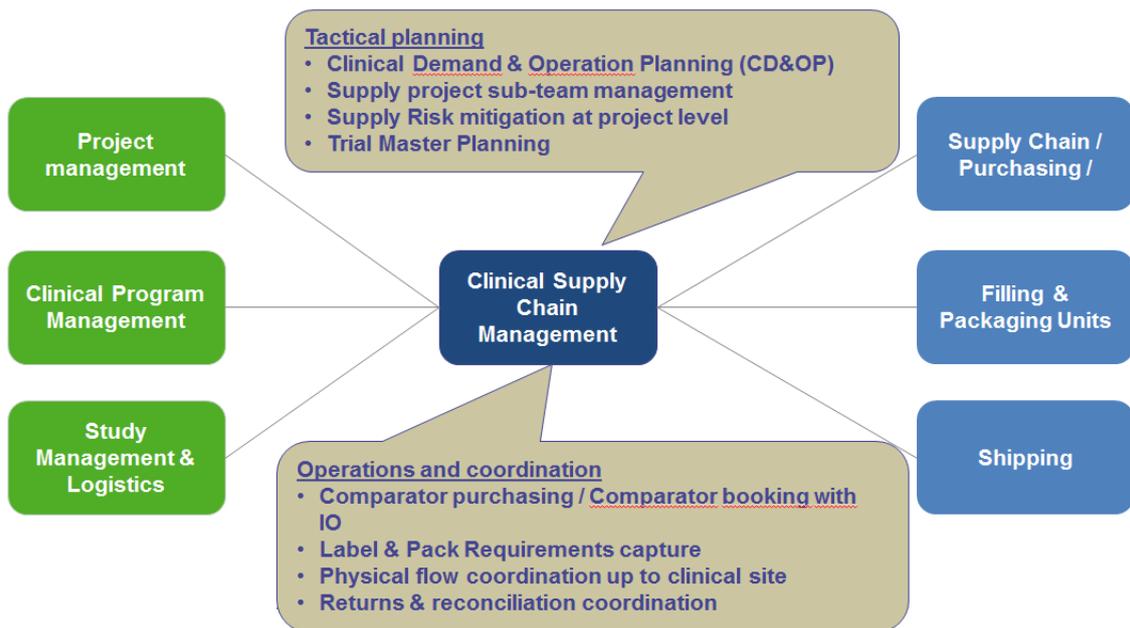


Figure 4 : Management du service de logistique des essais cliniques

Le service de Supply Chain Clinique a donc un rôle de coordinateur entre ces deux entités avec comme principal objectif d'optimiser le temps et les coûts tout en garantissant la sécurité des patients ainsi que la qualité des produits inclus dans les essais cliniques.

2.1 Objectifs du service (Figure 5)

Le service CSC a pour but d'établir une stratégie pour l'organisation logistique de l'essai clinique, appelée « Trial Master Plan » (TMP).

Le TMP est un plan stratégique qui regroupe les informations et particularités de la demande, le plan d'approvisionnement, le planning de conditionnement, le planning et la stratégie de distribution. Il permet de regrouper toute la stratégie de supply chain organisée pour l'essai clinique.



Figure 5 : Logistique d'un essai clinique

Les mots clés de la supply chain sont : planification, programmation, organisation et ordonnancement.

Il faut donc gérer à moindre coût les achats en externe et l'approvisionnement en interne selon les lots et les dates d'expiration des produits, les campagnes de conditionnement et la stratégie de distribution selon les dépôts, les sites, le nombre d'expéditions etc.

Le TMP s'appuie sur le tryptique : Qualité, Coût et Délais.

Qualité : La supply chain des essais cliniques est soumise à trois réglementations :

- Good Manufacturing Practices (GMP) : pour la production des produits d'investigation, les documents fournis dans le dossier de lot et la libération des produits ;
- Good Clinical Practices (GCP) : pour la distribution sur les sites, le stockage en local et la réglementation locale des essais cliniques ;
- Good Distribution Practices (GDP) : pour la distribution

Le but d'une entreprise est de diminuer au maximum les coûts tout en gardant une qualité optimale et en respectant les délais pour satisfaire le client.

Coûts : La gestion et l'optimisation de la Supply Chain passe par une prise en compte à chaque étape des éléments de contraintes, de coûts et de respect des délais. Quand on parle de gestion et de pilotage des coûts dans la Supply Chain, il faut distinguer 2 familles de processus avec des règles de gestion différentes :

- Les processus de gestion et de pilotage des flux (approvisionnement et conditionnement) ;
- Les opérations logistiques (dépôt et distribution).

Pour mettre en place la stratégie de supply chain des essais cliniques, la CSC doit prendre en compte différents paramètres :

- Le coût des produits réservés en interne ;
- Le coût des produits achetés en externe aux grossistes ;
- Le coût de conditionnement d'un vaccin qui peut varier selon le site de conditionnement ;
- Le coût d'expédition ;
- Le coût de la mise en place d'un réseau de dépôt local ;
- Le coût d'une expédition pour le retour ;
- Le coût de destruction des doses.

Délais : L'objectif du département Clinical Supply Chain est de fournir dans les temps les produits dans les sites investigateurs, afin de débiter l'essai clinique. Si les délais ne sont pas respectés, alors les résultats de l'essai seront émis en retard, ce qui impactera également la date de mise sur le marché du produit.

Pour cette partie, un diagramme GANTT a été effectué pour une meilleure compréhension de l'activité du service mais aussi des délais pris en compte pour chaque étape de la supply chain (Figure 6). Il permet de renseigner sur les délais standards du TMP et de suivre l'enchaînement des tâches. Sur l'exemple choisi, il m'a permis de bien différencier toutes les étapes de coordination et de planification pour un même projet ainsi que tous les documents associés pour assurer la qualité de l'information et des doses.

Ce diagramme de GANTT a été établi en rétro-planning en fonction de la date de la « FVFS = First Visit First Subject ». Cette date correspond à la date de la première vaccination de l'essai clinique. Pour cela, j'ai interviewé chaque membre de l'équipe pour connaître les différentes étapes à suivre. J'ai également consulté les différentes études passées pour déterminer les délais des étapes.

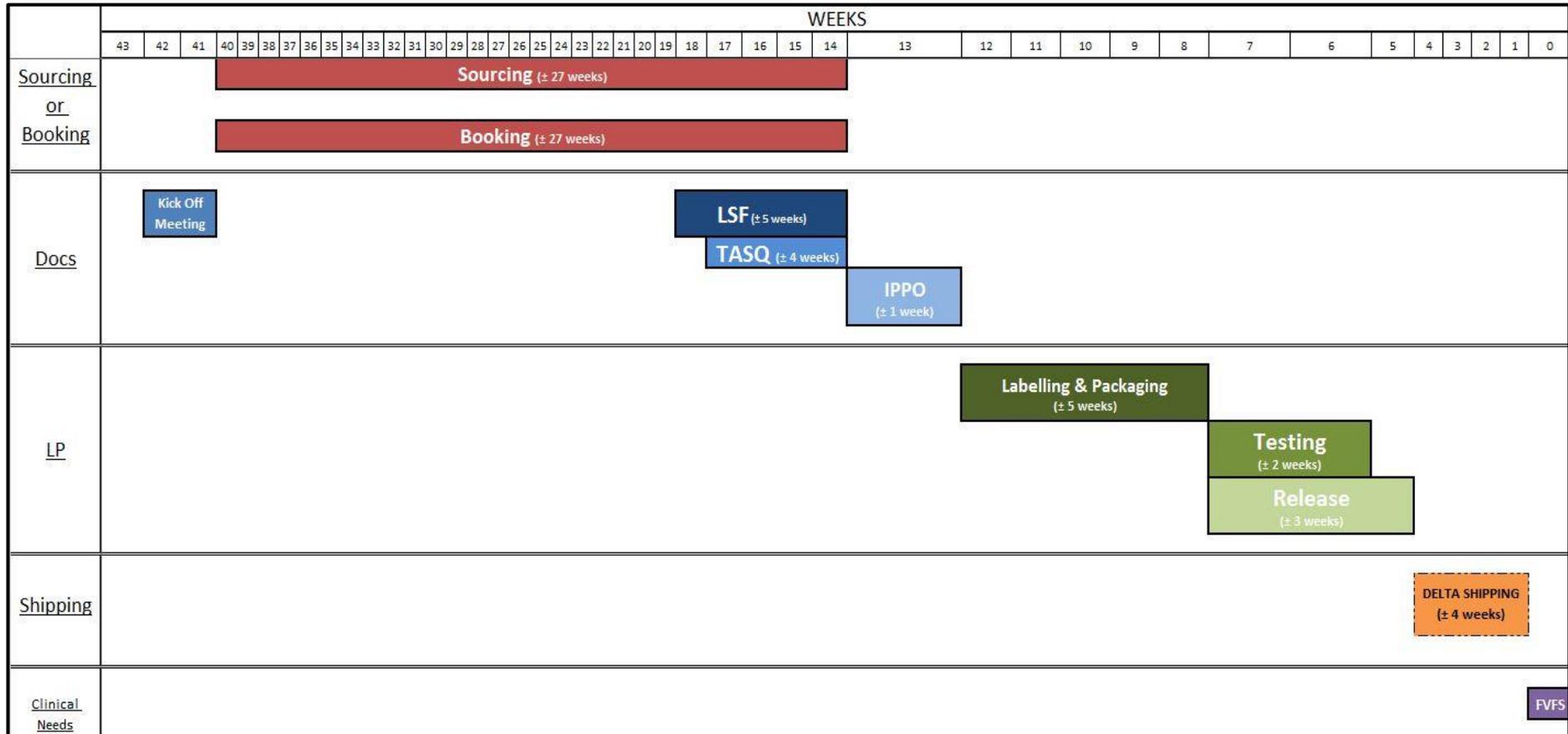


Figure 6 : Diagramme de GANTT du service de logistique d'un essai clinique chez Sanofi Pasteur

Explications du diagramme de GANTT

Kick-off : Réunion de lancement de l'essai clinique partageant la date de lancement de l'essai clinique, l'évaluation des besoins avec le département de recherche clinique.

Sourcing : Achat des vaccins comparateurs ou placebos nécessaires au déroulement de l'essai aux entreprises extérieures.

Booking : Réservation des vaccins au sein de Sanofi Pasteur, en interne.

LSF (Label Specification Form) : Formulaire de spécification des étiquettes des produits utilisés lors de l'essai clinique.

TASQ (Technical Agreement for Services and Quotation) : Accord passé entre le département de recherche clinique et le service de logistique des essais cliniques décrivant la stratégie de conditionnement et étiquetage et la distribution des produits vers les sites investigateurs.

IPPO (Investigational Product Packaging Order) : Ordre de conditionnement des produits à destination du service de conditionnement.

L&P (Labelling & Packaging) : Conditionnement et étiquetage clinique de tous les vaccins nécessaires au bon déroulement de l'essai clinique.

Testing : Phase de test des vaccins utilisés lors de l'essai clinique, derniers contrôles obligatoires après le conditionnement clinique pour l'étape suivante de « release » avant l'expédition.

Release : Libération de tous les vaccins utilisés lors de l'essai clinique par le pharmacien responsable de Sanofi Pasteur.

Shipping : Etape d'expédition des vaccins aux sites investigateurs.

FVFS (First Visit First Subject) : Première vaccination sur le premier sujet de l'essai Clinique sur le site investigateur.

2.2 Demande et Approvisionnement

2.2.1 Protocole clinique

Le protocole clinique est le document écrit qui, de manière à éviter toute ambiguïté d'interprétation et toute improvisation ultérieure, définit dans le détail : le but de l'essai, sa méthodologie, les sujets à inclure, les traitements à appliquer, les critères d'évaluation des traitements, le type d'analyse prévu, l'organisation pratique et ce qu'il faut faire en cas de survenue d'un évènement indésirable. Il est élaboré en commun par celui qui a pris l'initiative de l'essai, les cliniciens investigateurs et des méthodologistes et sa qualité garantit la valeur scientifique de l'essai.

Tout d'abord, l'essai clinique est discuté et programmé par le département de recherche clinique. Le protocole d'essai clinique est alors établi. Ce dernier est relu et approuvé par certains départements tels que l'investigateur, le responsable médical promoteur, les biostatisticiens mais également par les autorités de santé des pays concernés et les comités d'éthique. C'est alors que l'essai clinique peut être officiellement mis en place. Ce protocole résume les produits utilisés, les pays dans lesquels l'essai clinique va se dérouler, et toutes les informations relatives à la méthodologie de l'étude. Ainsi, la CSC peut procéder aux démarches d'achat ou de réservation des produits nécessaires au déroulement de l'essai.

2.2.2 Demande de la clinique

Dans ce contexte, le département de recherche clinique représente notre client. Il passe donc une commande de vaccins à la CSC. Cette demande est traduite par un logiciel spécifique, appelé Y.

Ce logiciel a été élaboré et implémenté en 2011 au sein de Sanofi Pasteur et permet de gérer la demande entre la clinique et la CSC. Il permet de coordonner les projets et de développer la communication avec les autres départements. Cet outil, en plus de permettre une gestion de la demande par étude ou projet, permet d'avoir une vision globale de la demande sur 18 mois.

Ce logiciel est utilisé par plusieurs départements :

- Département de recherche clinique (comprend les services clinical R&D, US GMA et GMA) ;
- Département de logistique des essais cliniques.

- La demande par le département de recherche clinique

Pour commencer, les utilisateurs au sein du département clinique en charge d'un essai clinique gèrent leur projet dans un premier logiciel, appelé X (uniquement utilisé par le département clinique). Ce logiciel permet la planification des projets et l'allocation des ressources. Il permet également de capturer le temps réel passé sur les projets. Dans ce cadre, il est utilisé pour la gestion des essais cliniques par la clinique. Une interface a été créée entre les deux logiciels (ce premier logiciel X et le second Y) pour retranscrire certaines données d'un logiciel à l'autre. Ensuite, le département de recherche clinique précise la demande dans le logiciel Y, avec par exemple les informations à propos des produits à commander pour l'étude. La demande est enfin complète. Elle est alors transmise au service CSC.

Cet outil a été mis en place pour diverses raisons. La première concerne les coûts, par exemple pour l'achat des comparateurs qui se faisait à la dernière minute et donc à des prix élevés. La seconde rapporte au management des essais cliniques ; cela permet la gestion des crises ainsi qu'une meilleure visibilité à long terme et une meilleure vision des fluctuations. Il est demandé au département clinique de transmettre la demande environ 18 mois avant la date de la première vaccination. Cela permet donc aux CSC managers de planifier et coordonner les flux mais également de mieux gérer l'approvisionnement des produits internes et externes. Ce logiciel Y est la base de la gestion de projet pour les CSC managers.

Ainsi, les besoins de produits seront stockés sur une plateforme centrale. En effet, tous les produits entrant dans les essais cliniques sont concernés (produit d'investigation, diluant, placebo, comparateur et concomitant). Les besoins sont rendus explicites pour les produits

fabriqués par Sanofi Pasteur et les produits achetés à une société externe. Tous les utilisateurs parleront le même « langage » et les mêmes unités de mesure.

Tous les acteurs ont donc plus d'informations pour atténuer les risques de retard pour la date de la première vaccination de l'étude.

- La réponse du service de logistique des essais cliniques

Ensuite, les CSC managers répondent à la demande pour coordonner et planifier les flux de matières et d'informations selon la faisabilité. Ils renseignent, dans le logiciel Y, les informations sur les différents fournisseurs, sur les produits (numéro de lot, date d'expiration ...) et sur le planning de conditionnement et distribution. Cela permet aux demandeurs d'avoir une information en direct sur la réponse à la demande. Le département de recherche clinique peut alors consulter les informations mises à jour pour comprendre la stratégie et l'organisation de la logistique.

L'outil Y présente trois rôles bien précis :

1. La demande :

Les demandeurs et organisateurs d'essai clinique, ont pour rôle de renseigner des informations via le logiciel X concernant la demande générale. Les informations concernant les produits et le packaging sont complétées directement dans le logiciel Y. Tout cela en respectant, bien évidemment, le protocole de l'étude.

2. L'assignation :

Les CSC managers assignent un fournisseur pour chaque partie, c'est-à-dire pour la production (le fournisseur pour chaque produit voire chaque lot), le conditionnement et la distribution (ce fournisseur correspond au lieu de départ de la distribution). Ils renseignent donc sur les sites utilisés dans l'essai clinique.

3. Les fournisseurs :

Cette partie est également remplie par le service CSC. Ils vont traiter la demande du demandeur par rapport à :

- la production : il renseigne le numéro de lot, la date d'expiration et le statut d'avancement de la production ;
- le conditionnement : il informe la date de libération, l'avancement du packaging ;
- la distribution : information sur la licence d'importation, répartition aléatoire des sujets, nombre d'expéditions, commentaires spécifiques.

Le client informe donc la CSC à propos des différents types de produits nécessaires pour le déroulement de l'étude, du nombre de sujets prévus pour l'essai, des sites investigateurs, de la date de début de l'essai, de la langue pour le conditionnement et l'étiquetage, du type de conditionnement primaire, etc. Dans le cas Sanofi Pasteur, les délais sont longs car la production et la disponibilité des vaccins ne sont pas immédiates. La clinique doit donc informer la CSC environ 18 mois avant la date de la première vaccination pour qu'elle puisse programmer les commandes et les achats de produits. Cela s'appelle une prévision. Mais il faut savoir qu'une prévision n'est pas exacte et que la demande évoluera dans le temps, surtout dans ce contexte incertain. Mais ces prévisions permettent à la CSC de connaître sa capacité à satisfaire la demande.

Contrainte de volatilité de la demande : L'incertitude et la variabilité de la demande est croissante. Selon les pays ou selon le type de produit demandé, les dates varient énormément. La quantité de doses fluctue moins que la date de première vaccination. La CSC doit alors s'adapter à chaque changement pour l'approvisionnement ou l'achat de produit, ainsi que la planification du conditionnement et de la distribution.

2.3 Réserveation des produits

Le département CSC est responsable de la réserveation et de l'achat des produits en interne et en externe. Il faut alors faire face à tous les projets qui sont planifiés et qui utilisent ce même produit. Dans ce cas, les CSC font un approvisionnement groupé d'un même produit pour plusieurs essais cliniques, lorsque cela est possible en fonction des fenêtres de vaccination. Dans cette partie, il faut donc gérer la faisabilité de la demande en fonction des dates et du nombre de doses demandé.

2.3.1 Réserveation de produits en interne :

Dans le cas où l'essai clinique est composé de vaccins internes déjà produits, il faut procéder à une réserveation des doses. C'est ce que l'on appelle « internal booking ».

Cette réserveation s'opère selon un logiciel de gestion de la chaîne logistique : SAP (Systems, Applications and Products). Ce dernier permet de gérer les demandes et les flux de produits en temps réel.

2.3.2 Réserveation des produits externes :

Si l'essai clinique est fait en partie avec des produits comparateurs, il faut les acheter à la concurrence. C'est ce qu'on appelle « external sourcing ». Pour cela, la CSC s'approvisionne auprès de plusieurs fournisseurs pré-identifiés tels qu'OTC, MYODERM, BAP Pharma, ALLIANCE.

Elle détermine les conditions d'utilisation de ces produits achetés à d'autres laboratoires : est-il possible de les déconditionner ? Un ré-étiquetage est-il envisageable ? Ainsi, ils transfèrent les informations au département en charge du conditionnement et de la mise en place des étiquettes.

2.3.3 Contraintes

Approvisionnement interne :

Qualité Les vaccins ont des dates de péremption allant de 6 mois à 3 ans en fonction des vaccins. Il faut donc approvisionner des vaccins à une date précise pour le lancement de l'essai clinique. En outre, il faut que la date de péremption des produits corresponde à la fenêtre de vaccination.

La production des vaccins nécessite des contrôles très stricts à chaque étape du processus pour correspondre à la réglementation GMP.

Coûts La quantité de vaccins réservés en interne ne doit pas être trop élevée pour éviter la surproduction.

Délais Les cycles de production sont longs et complexes. La production d'un vaccin peut prendre jusqu'à 22 mois. Elle requiert donc une capacité d'anticipation.

Pour l'achat de produits commerciaux en interne, la CSC se retrouve en concurrence directe avec la supply chain commerciale des opérations industrielles. Les commerciaux s'engagent à répondre à la demande du marché alors que la CSC doit couvrir les besoins de la clinique pour la mise en place des études.

Approvisionnement externe :

Qualité Les contraintes sont identiques aux précédentes, il faut avoir un produit avec une date de péremption valide pour l'étude.

Bien sûr, cet achat de produits concurrents pour des essais cliniques doit s'exécuter dans la plus stricte confidentialité auprès de nos concurrents.

Coûts Le but est de limiter les coûts et donc d'acheter les produits du marché au meilleur prix.

Délais L'approvisionnement des comparateurs ou des concomitants ne se fait pas directement auprès des industries pharmaceutiques concurrentes. Il faut donc passer par les grossistes pour acheter ces produits, nécessaires au déroulement d'un essai clinique.

De plus, la CSC est de nouveau en concurrence, mais cette fois avec le marché extérieur car le grossiste va, avant tout, répondre aux besoins des patients.

2.4 Conditionnement et Etiquetage

2.4.1 Planification du conditionnement et de l'étiquetage

Dans cette partie, le service CSC planifie le conditionnement et l'étiquetage des vaccins d'investigation mais également le ré-étiquetage des vaccins achetés à l'extérieur.

Le conditionnement de tous les produits est identique pour les essais en double aveugle. Si l'essai est ouvert ou en simple aveugle (ou aveugle observateur), les produits peuvent ne pas avoir une présentation identique mais le conditionnement primaire des produits doit avoir un étiquetage pour essai clinique (GMP/GCP).

La durée de conditionnement des vaccins dépend du nombre d'unités à conditionner. En moyenne, il dure 2 semaines mais il faut tenir compte du planning des unités de conditionnement. Il faut donc établir un Packaging Master Plan avec l'unité de conditionnement qui permet de planifier l'étape de conditionnement et d'étiquetage. Nous pouvons différencier conditionnement et emballage. Le conditionnement correspond à la présentation du produit, il fait partie du produit. Il sera par exemple, un flacon, une seringue, etc. L'emballage est destiné au transport : pour faciliter et protéger le produit. Dans le cas des vaccins, Sanofi Pasteur utilise des boîtes de 5, 10 ou 20 doses. Les vaccins sont fréquemment envoyés sous forme de boîtes groupées. La CSC calcule alors le nombre de doses en fonction des destinations, du nombre de patients.

Le service CSC, en commun avec d'autres départements, détermine le texte des étiquettes devant apparaître sur les produits en fonction des différents niveaux de packaging. Elle vérifie avec les responsables réglementaires que les mentions respectent la réglementation locale et correspondent aux contraintes imposées par les différents niveaux de packaging (forme + fond).

2.4.2 Documentation utilisée

La planification du conditionnement et de l'étiquetage est mise en place selon une documentation commune à plusieurs services :

- **Formulaire de documentation sur l'étiquetage :**

C'est le service de logistique des essais cliniques qui est en charge de la rédaction des mentions que l'on retrouvera sur les étiquettes des produits utilisés dans un essai clinique. Pour cela, ils utilisent ce formulaire. Les mentions obligatoires qui devront figurer sur les étiquettes sont regroupées dans un tableau. Elles doivent être rédigées en anglais dans un premier temps, sauf pour les études qui se dérouleront en France. Une fois rédigée, ce formulaire est transmis au département des Affaires Réglementaires qui vérifient que les mentions des étiquettes sont bien en accord avec les réglementations des pays où seront envoyés les produits. Le service de traduction prend ensuite en charge la traduction du texte anglais dans la langue du pays et remplit les champs nécessaires. Une fois les mentions approuvées et traduites, la CSC envoie ce document au département de packaging clinique qui pourra alors produire les étiquettes.

- **Accord passé entre le département de recherche clinique et le service CSC :**

Ce contrat est une traduction du protocole d'essai clinique contenant uniquement les mentions nécessaires à la logistique, c'est un accord passé entre différents services. Il propose une solution logistique pour répondre à une demande clinique en termes de production (étiquetage et conditionnement), de distribution et de destruction des produits. Cette solution est ultérieurement approuvée par le département clinique demandeur ainsi que par la CSC. Les points principaux qui y sont détaillés sont:

- Le détail des kits de conditionnement pour chaque produit utilisé ;
- Les conditions de stockage ;
- Les quantités à livrer dans chaque pays participant à l'étude ;
- Les conditions de transport et de distribution ;
- Les conditions de destruction des lots.

Ces deux précédents documents correspondent à la demande de conditionnement au département de packaging.

○ **Ordre de conditionnement des produits :**

Ce document permet de lancer la production des étiquettes et des conditionnements tout en respectant les conditions établies dans les deux premiers documents. Il est indispensable car il fournit toutes les informations nécessaires aux campagnes de conditionnement en termes d'échéance et de quantité. Pour chaque produit on retrouve les informations suivantes :

- Quantité ;
- Numéros de lot ;
- Pays participants à l'étude et sites investigateurs ;
- Date de libération prévue ;
- Accord qualité entre les entreprises.

Ce document est utilisé dans les cas où le conditionnement ne se fait pas au sein de Sanofi Pasteur ou de Sanofi. C'est un contrat entre l'assurance qualité de Sanofi Pasteur et l'assurance qualité des sites de conditionnement externes.

2.4.3 Contraintes

Qualité

- Sur le conditionnement, des mentions réglementaires locales sont obligatoires selon les pays ; la taille des caractères est également contrôlée. Cette étape peut parfois être compliquée car, selon le statut de l'étude (double aveugle, simple aveugle, ouvert), les conditionnements et l'étiquetage doivent être exactement identiques afin que les patients, médecins et infirmières ne sachent pas quel produit est administré au patient.
- Ce sont des produits fragiles avec un conditionnement petit qui se conserve au froid ou gelé. Ces conditions sont soumises à une réglementation stricte de l'Annexe 13 des BPF.

Coût

- Il faut prendre en compte le coût de packaging et d'étiquetage d'une dose.

Délais

- La CSC a pour rôle de planifier la libération du produit investigationnel par le pharmacien responsable. Elle doit donc se mettre en accord avec ce dernier pour la libération des lots.

2.5 Distribution

2.5.1 Stratégie de distribution

Ensuite, la CSC organise la stratégie de distribution vers les différents sites à partir de la stratégie clinique décrite dans le protocole clinique. Cette stratégie de distribution est développée dans l'accord entre la clinique et la CSC (Cf § 2.4.2).

La distribution est dépendante de plusieurs paramètres :

- Un essai clinique peut être programmé pour un ou plusieurs sites, cela modifiera donc le planning d'envoi.
- Dépôt dans un pays : soit la distribution se fait directement sur le site depuis l'unité de distribution, soit le produit est envoyé sur un dépôt. Cette solution est généralement envisagée lorsqu'il y a plusieurs sites dans un même pays ou une même zone géographique, et donc les produits sont ensuite transférés vers les sites investigateurs.
- Selon le pays où se déroule l'étude, des tests sont parfois à réaliser sur le territoire par les laboratoires d'analyse locaux pour les autorités de santé du pays. Un délai de quelques semaines voire quelques mois est à envisager.

2.5.2 Contraintes

Qualité Les produits fabriqués par Sanofi Pasteur sont des vaccins qui se conservent au froid à une température précise et contrôlée. Le stockage et la distribution des produits se fait donc dans des containers réfrigérés à température contrôlée. Des ruptures de chaîne du froid sont donc à éviter absolument lors de ces transports, car cela impacterait l'efficacité des produits.

Coût La marge de sécurité des vaccins doit se calculer selon plusieurs paramètres :

- Certains pays demandent que toutes les doses soient envoyées dans un seul container alors que d'autres réclament plusieurs containers pour éviter les cold chain breaks (ruptures de chaîne du froid).

- Dans certains cas, l'étude se fait par recrutement compétitif entre les pays, c'est-à-dire, les sites recrutant plus vite des patients pour participer à l'essai auront plus de patients à traiter et inversement. Pour cette technique, il faut prendre en compte une marge de sécurité importante pour ne pas à avoir à faire plusieurs expéditions mais aussi pour ne pas être en rupture de stock.
- La marge de sécurité dépend également du design de l'étude. Cela correspond au nombre de sites, à la présence d'un dépôt et au nombre d'expéditions.
- Le prix des différents vaccins varie ; si le vaccin est très cher, la marge de sécurité sera réduite au minimum.

Délais Pour certains pays, une licence d'importation est exigée. Cette licence est le délai nécessaire pour examiner les dossiers d'essai clinique (toute la documentation, l'autorisation d'essai clinique n'est pas suffisante). Ce délai est d'environ 6 semaines mais il peut varier jusqu'à 3 mois. Il faut donc prendre en compte, selon les pays, ce délai supplémentaire.

Dans cette étape, il est impératif de respecter les délais pour que la date de la première vaccination soit tenue.

2.6 Destrutions et Retours

Les produits concernés par les retours et destrutions sont les produits endommagés ou qui ont subi une rupture de chaine du froid durant le transport, inutilisés ou périmés sur site ou encore non administrés. Plusieurs stratégies peuvent être adoptées pour les doses à détruire :

- Soit la destrution peut être réalisée physiquement sur le site investigateur ou le dépôt (lorsqu'il y en a un) ;
- Soit les vaccins doivent être retournés sur le site de production et d'envoi des doses. Dans ce cas, les vaccins doivent être accompagnés d'une licence d'importation dans le pays d'origine.

Concernant la destrution des doses, les réglementations sont strictes. Les sites de destrution doivent être agréés avec une autorisation spécifique.

2.6.1 Documentation utilisée

Un document est utilisé pour comptabiliser la balance du nombre de doses, appelé « Réconciliation globale » :

Ce document est une balance entre les doses libérées et celles qui sont administrées, retournées ou détruites. Il est organisé par site, puis par dépôt (s'il y en a un) puis étude en global. Cela regroupe la réconciliation du département de conditionnement (doses conditionnées, envoyées et restantes), au niveau de chaque dépôt (doses reçues, envoyées aux sites, restantes au dépôt, détruites au dépôt) et au niveau chaque site (doses reçues, administrées, détruites et retournées).

2.6.2 Contraintes

Qualité Dans cette partie, ce qui importe est la balance entre les doses libérées, envoyées et les doses administrées et retournées. La balance globale doit être effectuée de manière rigoureuse et précise.

Coût	Plusieurs paramètres sont à prendre en compte et sont discutés avec la clinique : <ul style="list-style-type: none"> ○ La température pour le retour des doses (température ambiante ou à froid). ○ La destruction se fait dans le dépôt ou sur le site de distribution, cela dépend également des réglementations et législations de destruction locales.
Délais	Cette stratégie est abordée à la fin de l'étude clinique.

2.7 Conclusion

Cette partie permet d'expliquer l'organisation de la logistique des essais cliniques adaptée aux vaccins au sein de l'entreprise Sanofi Pasteur. La logistique des vaccins est très réglementée et doit être rigoureuse par rapport à la fragilité du produit et aux conditions de manutention et de stockage. De plus, les vaccins sont administrés à des sujets sains. L'enjeu d'un essai clinique est donc de ne pas dégrader la santé des patients. La logistique des essais cliniques fait face à de nombreuses réglementations pour le bon déroulement de ces derniers.

3 Réglementations

Le service de supply chain des essais cliniques est soumis aux bonnes pratiques de fabrication (BPF) par la production et le conditionnement des vaccins, aux bonnes pratiques cliniques (BPC) pour la conduite des essais cliniques mais également aux bonnes pratiques de distribution (BPD) pour la distribution jusqu'aux sites investigateurs.

Les inspections effectuées par les Autorités de santé pour un essai clinique permettent de valider l'essai clinique lui-même ou le système :

- Contrôle officiel par les Autorités compétentes des documents, des locaux et matériels, des enregistrements, des systèmes d'assurance qualité et de toutes autres ressources considérées par ces autorités comme étant en rapport avec la recherche biomédicale.
- Vérification du respect des exigences législatives et réglementaires.

Le respect des BPF/GMP aboutira à la conformité et la qualité des produits testés pour l'essai clinique.

La finalité du respect des BPC/GCP est la protection des personnes qui bénéficieront des médicaments mis sur le marché et la conduite et la qualité des essais cliniques.

Les BPD/GDP garantissent la qualité des doses distribuées sur les sites investigateurs.

3.1 Les Bonnes Pratiques Cliniques ^{{15}{16}{17}{18}{19}{20}}

Les BPC rassemblent un ensemble d'exigences et de règles qualité à mettre en place pour garantir la qualité et le développement des essais cliniques. La mise en place, la planification, le déroulement, le suivi qualité des essais cliniques doivent respecter ce règlement. Ce sont des règles qui s'appliquent à l'international dans le but de standardiser le déroulement des essais cliniques et de fournir des garanties sur trois aspects essentiels :

- Sécurité des patients ;
- Respect des droits, de l'intégrité et de la confidentialité des données ;
- Données obtenues fiables, authentiques et vérifiables.

Tous les acteurs engagés dans la réalisation d'essais cliniques de médicaments à usage humain doivent prendre en compte cet ensemble d'exigences et savoir traduire concrètement leur mise en application pour garantir la conformité des études.

3.1.1 Objectifs des BPC

Les BPC ont cinq objectifs bien définis entre le promoteur et l'investigateur.

Tout d'abord, la protection des personnes doit être encadrée et est déterminée par le comité d'éthique. Les principes fondateurs de l'éthique dans les essais cliniques, les rôles et responsabilités des comités d'éthique ainsi que la réglementation de la protection de la vie privée doivent ainsi être respectés. Ensuite, les responsabilités écrites sont réparties entre l'investigateur et le promoteur : des procédures obligatoires standards sont rédigées par le promoteur et doivent être respectées, un protocole est signé par les deux parties pour valider l'accord de l'essai clinique.

Les BPC permettent donc d'appréhender les responsabilités et les devoirs de toutes les parties impliquées dans la recherche et le développement clinique pour de nouveaux médicaments, en particulier celles des investigateurs et promoteur. De plus, chaque partie recueille et gère les données obtenues lors de l'essai clinique, les traite puis les archive. Tout cela dans le but de mettre en place une protection de l'essai et accomplir une vérification en cours d'étude. La quatrième partie concerne les statistiques, les méthodes, les procédures, la randomisation et les analyses statistiques qui sont encadrées, ce qui permet de concevoir

les revendications concernant les données brutes de l'étude. Tous ces points sont évidemment encadrés par l'assurance qualité et le contrôle qualité qui ont pour but de faire respecter les exigences pharmaceutiques et de les faire appliquer afin que les essais soient exécutés conformément au protocole et aux BPC.

Les essais cliniques ont pour but final un enregistrement par les Autorités de Santé et une autorisation de mise sur le marché. En France, l'autorisation de mise sur le marché est délivrée par l'Agence du Médicament (ANSM) après examen du dossier clinique, mais également du dossier pharmaceutique composé de l'ensemble du procédé de fabrication et de tous les contrôles exercés à toutes les étapes de la fabrication (Cf. § 2).

Le développement clinique des vaccins est différent de celui des autres produits pharmaceutiques :

- Un vaccin n'est pas curatif mais préventif, il a donc pour cible une population constituée de sujets sains, voire même des « enfants de tous les pays du monde ». Les vaccins doivent donc être dépourvus de toute toxicité.
- Les vaccins sont administrés en plusieurs doses (1, 2 ou 3 fois) à quelques mois d'intervalle. Il faut donc prendre en compte l'accumulation de produits dans l'organisme et le surdosage si les vaccinations sont trop rapprochées.

3.1.2 Règles des essais cliniques

Un essai clinique est constitué de plusieurs participants :

- Les sites investigateurs où se déroule l'essai. Ces sites sont localisés dans plusieurs pays, dans le monde entier. Le choix des pays est influencé par la cible thérapeutique, l'éthique ou pour générer des données spécifiquement pour un enregistrement du produit dans le pays considéré.
- Le promoteur, qui permet l'organisation de l'essai et la mise en place de ce dernier. Dans ces essais organisés sur des vaccins, le promoteur est Sanofi Pasteur. Il est composé de différents services tels que la clinique, les biostatisticiens, les médecins et également la Clinical Supply Chain.
- Les participants : sujets sains qui seront vaccinés.

3.1.2.1 Rôle du promoteur

Le promoteur est responsable de la mise en place de l'essai clinique et du maintien de la qualité de celui-ci. Des procédures et des protocoles sont rédigés pour assurer les essais. Les résultats doivent être en conformité avec le protocole clinique validé, les BPC et la réglementation applicable.

Il garantit la sécurité de l'accord entre toutes les parties concernées par l'essai, la sécurité des données, des documents et des rapports. La qualité doit être contrôlée à chaque stade pour que toutes les données soient fiables et utilisées correctement.

Le protocole clinique doit être approuvé par chaque entité concernée dans l'essai clinique, par les autorités de santé du pays où se déroule l'essai clinique et par les comités d'éthique.

Le promoteur a pour rôle de mettre en place le protocole clinique, en accord avec la ligne directrice de l'ICH (International Conference on Harmonisation - Conférence Internationale d'Harmonisation) et les procédures, il :

- supervise la conduite de l'essai clinique ;
- traite les données générées durant l'étude clinique ;
- mène les analyses statistiques ;
- prépare les rapports de l'essai clinique.

Le promoteur est représenté par l'ensemble du département clinique de Sanofi Pasteur. Le service CSC est uniquement impliqué dans la partie « produit ». Cette dernière est développée ci-dessous.

3.1.2.2 Produits

Chez Sanofi Pasteur, la partie produit est prise en charge par la CSC.

Elle doit assurer l'approvisionnement des produits utilisés pour l'essai clinique. Ces derniers doivent être libérés par l'assurance qualité et avoir une date de péremption valide durant la fenêtre de vaccination pour l'administration des doses sur les sites. Le service CSC organise également le retour et/ou la destruction des doses inutilisées durant l'étude clinique.

Lors de la planification des essais cliniques, le promoteur doit assurer :

- ❖ La sécurité des patients à supporter le médicament expérimental selon la voie d'administration, les doses et la durée de l'essai clinique.
- ❖ La disponibilité des données d'efficacité provenant des études non cliniques et cliniques.

Le promoteur veille à ce que les vaccins (le produit d'investigation, le comparateur et le placebo) soient :

- caractérisés de manière adaptée au stade de développement du produit ;
- fabriqués en conformité avec les GMP, codés et étiquetés de manière à protéger les différentes formes d'essais (double aveugle, simple aveugle ou aveugle observateur) ;
- conditionnés et étiquetés conformément aux exigences réglementaires applicables.

Il détermine, pour le produit d'investigation, les conditions de stockage (la température et/ou la protection de la lumière) et les procédures à appliquer. Les produits utilisés pour l'essai clinique doivent être emballés pour éviter la contamination croisée et une détérioration durant le transport et le stockage.

Dans les essais en double aveugle ou aveugle observateur, le promoteur met en place un système de codage des vaccins utilisés. Il doit inclure un mécanisme qui permet l'identification rapide du produit dans le cas d'une urgence médicale, mais ne permet pas d'être identifié par le personnel en aveugle.

La CSC a pour rôle de planifier le conditionnement clinique de ces doses et de les distribuer jusqu'aux sites investigateurs. Bien sûr, la CSC utilise un codage d'identification des doses selon les produits, si l'étude clinique se déroule en double aveugle ou aveugle observateur. La CSC doit fournir au TMF (Trial Master File) tous les documents nécessaires au bon déroulement de l'étude.

Les différents rôles de la CSC se font en commun avec d'autres services comme :

- le département de recherche clinique pour la gestion de la demande, les caractéristiques des produits et le langage des étiquettes sur le conditionnement,
- le service de conditionnement clinique pour le design des conditionnements et de l'étiquetage,
- les affaires réglementaires pour les mentions réglementaires légales à afficher sur les étiquettes de conditionnement,
- les biostatisticiens pour le codage des doses, etc.

3.1.2.3 Manipulation des produits sur le site investigateur

Le promoteur veille à ce que les procédures soient en accord avec les instructions du site investigateur concernant le transport et le stockage des produits et la documentation de l'essai. Les procédures devront porter sur la réception, la manutention, le stockage, la distribution des produits aux patients puis la récupération des produits non utilisés par les sujets, et leur retour/destruction.

Le promoteur doit:

- Assurer la livraison des vaccins sur les sites investigateurs dans les temps pour débiter l'étude clinique ;
- Tenir à jour les dossiers qui concernent l'expédition, la réception, le transfert des produits ;
- Garantir un système pour récupérer les produits et documenter leur retour/destruction (par exemples, pour rappel des produits défectueux, réclamation après fin de l'essai, récupération de produit périmés ou non utilisés) et documenter ce système ;
- Prendre des mesures pour veiller à ce que le produit expérimental soit stable sur la période d'utilisation ;
- Assurer des quantités suffisantes de produit pour garantir le bon déroulement de l'essai clinique.

Une fois les produits réceptionnés sur les sites investigateurs, ce sont ces derniers qui sont en charge de la qualité et de l'administration aux patients. Le promoteur assure la livraison jusqu'aux sites investigateurs, ainsi que leur retour et destruction si nécessaire.

3.1.3 Archivage dans le Trial Master File

La section 8 de l'ICH définit le TMF comme un dossier obligatoire contenant tous les documents essentiels qui permettront à la fois de conduire un essai clinique et d'en assurer la qualité des données qui seront ensuite auditées par les autorités compétentes.

Le TMF est composé des documents essentiels pour évaluer la conduite de l'essai clinique et la qualité des données produites.

Ces documents servent à démontrer la conformité du déroulement de l'essai clinique (par le site investigateur et le promoteur) et à surveiller les normes de BPC et de toute réglementation applicable. Les documents essentiels servent aussi à assurer un certain nombre d'objectifs importants. L'organisation du TMF avec les documents essentiels au bon déroulement de l'essai clinique peut aider dans la gestion d'un essai pour les sites investigateurs et le promoteur. Ces documents sont aussi ceux qui sont inspectés lors d'audit ou par les autorités réglementaires de santé pour confirmer la validité de la conduite de l'essai clinique et l'intégrité des données recueillies.

Le TMF est composé de 3 sections :

- Avant les phases de l'essai clinique pour l'organisation et le protocole clinique ;
- Durant la conduite de l'étude pour la récolte des données ;
- Après l'étude pour les rapports.

L'archivage eTMF (Trial Master File électronique) doit en effet répondre à une attente réglementaire définie dans l'ICH. La liste exhaustive des informations nécessaires pour le déroulement de l'essai clinique permet de classer tous les documents de façon hiérarchique et selon une arborescence bien définie. Elle comporte 21 dossiers organisés par ordre alphabétique (Figure 7). Les documents y sont ensuite triés selon leur contenu.

Au cours d'un essai clinique, on peut distinguer 6 étapes pendant lesquelles différents acteurs vont intervenir en véritables collaborateurs pour assurer le bon fonctionnement de l'archivage. La plateforme Globale Clinical Documentation va se charger de coordonner les activités liées à l'archivage dans sa globalité, mais chaque plateforme est responsable d'archiver les documents issus de son propre département et lui appartenant.

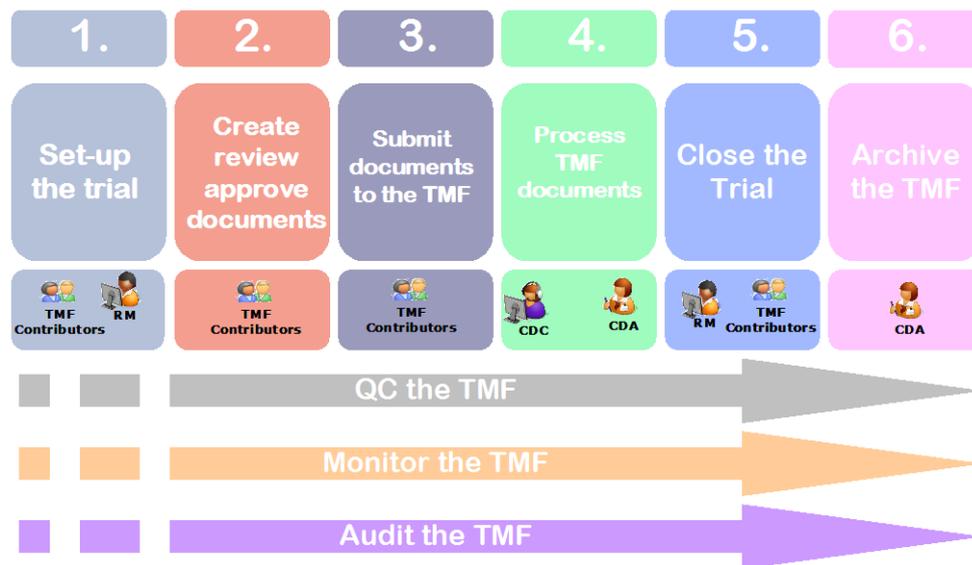


Figure 7 : Gestion du TMF au cours d'une étude clinique

Gestion du TMF au cours de l'étude :

- Lors de la mise en place d'une étude, on désigne un Record Manager qui sera responsable du contrôle global du TMF. Celui-ci organise une réunion avec les représentants de chaque plateforme pour partager les informations concernant l'étude, ses étapes, les sites investigateurs, le calendrier prévisionnel, et toutes autres informations nécessaires. C'est le « kick off meeting ».
- Au cours de l'étude, la création, la révision, et l'approbation de tous les documents sont assurés par les représentants des plateformes. Ils sont appelés contributeurs.
- L'importation des documents dans l'eTMF doit se faire de manière continue, au fur et à mesure de la progression de l'essai clinique, par les contributeurs.
- La clôture de l'étude est décidée lors du « Close-out meeting » en présence des contributeurs des plateformes et du Record Manager.
- Le TMF est ensuite archivé.

Le TMF doit donc être mis en place avant même le début de l'inclusion des sujets pour un essai clinique. Le système de gestion et d'archivage des documents doit être opérationnel sur le site investigateur, mais aussi sur le site promoteur.

La fermeture définitive d'un essai ne peut se faire qu'une fois les dossiers du TMF vérifiés et approuvés car ils contiennent tous les documents nécessaires à la validation des données recueillies.

Les documents TMF sont d'une grande importance dans la validation d'un essai clinique car ils sont tous susceptibles d'être audités par des inspecteurs et par les autorités de santé. Ils permettent de démontrer la validité des résultats obtenus.

Pour le département clinique de Sanofi Pasteur, l'archivage se fait électroniquement avec un eTMF depuis 2009 : les documents sont créés de façon électronique directement à partir de modèles issus d'un système électronique de gestion des documents (EDMS) (Figure 8).

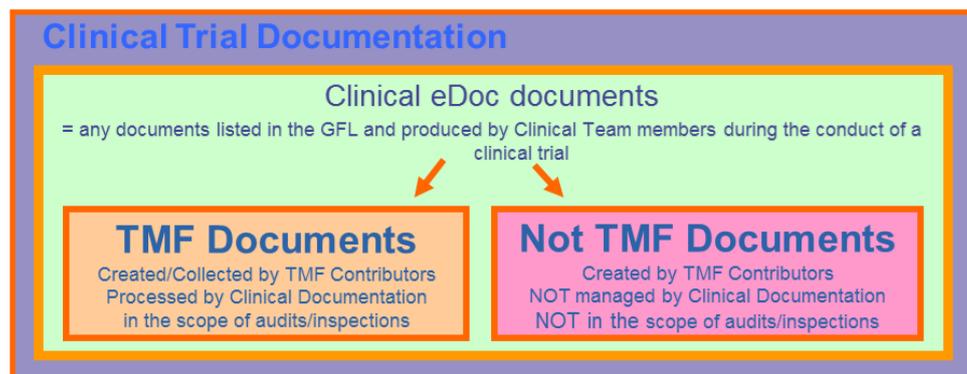


Figure 8 : Gestion de la documentation dans le TMF électronique de Sanofi Pasteur

Cet archivage électronique contient toutes sortes de documents triés en plusieurs catégories.

Le département CSC poste une partie de ses documents dans l'onglet « Products » qui contient tous les documents relatifs aux produits utilisés lors de l'essai clinique.

3.2 Les Bonnes Pratiques de Fabrication ^{21} ^{22}

3.2.1 Rôle de la CSC dans la fabrication des vaccins

Dans cette partie, la CSC a pour rôle de coordonner la logistique des vaccins de qualité qui seront utilisés sur les sites investigateurs. Ces vaccins comprennent le vaccin d'investigation, le diluant, le placebo ou comparateur et le concomitant. La qualité des vaccins est assurée par la production et l'assurance qualité. Le respect des BPF garantit la qualité de la production des vaccins.

La CSC n'intervient pas dans la production des vaccins en elle-même. C'est l'assurance qualité, c'est-à-dire le pharmacien responsable qui va contrôler et libérer les doses. La CSC a pour rôle de planifier l'approvisionnement et la libération pour que l'étude clinique puisse démarrer dans les temps. Elle doit donc négocier avec la production et l'assurance qualité pour que les doses nécessaires à l'essai clinique soient disponibles pour le conditionnement puis l'envoi sur les sites investigateurs. La CSC a pour rôle de garantir le lancement de l'essai clinique avec tous les vaccins nécessaires pour le bon déroulement de l'étude clinique dans les temps.

3.2.2 Archivage dans le dossier de lot

3.2.2.1 Définition

Le dossier de lot est l'ensemble des documents se rapportant à la fabrication d'un lot de produit vrac ou de produit fini. Ces documents retracent l'historique de chaque lot de produit et toutes les circonstances pouvant avoir une incidence sur la qualité du produit final.

3.2.2.2 Composition

C'est un dossier qui rassemble tous les documents et les check-lists complétés tout au long de la production d'un lot, retraçant toutes les données brutes de la fabrication d'un lot de vaccin et qui référence les contrôles de toutes les étapes de fabrication pour mettre en évidence la qualité du produit fini :

- Dossiers de fabrication et de conditionnement du lot qui rassemblent toutes les opérations qui sont réalisées en conformité avec les procédures écrites de fabrication et de conditionnement ;
- Bulletin de contrôle des matières premières, des articles de conditionnement et du produit fini pour s'assurer que les résultats de la fabrication sont conformes aux spécifications du dossier et que les lots sont libérés par l'assurance qualité ;
- Documents justificatifs des opérations effectuées en production.

Il assure la traçabilité et démontre la conformité des opérations réalisées. Il a pour rôle de guide, de preuve et permet d'assurer que les résultats des contrôles sont conformes.

Le dossier de lot est un document règlementé qui doit répondre aux exigences des BPF. Il doit être mis à jour régulièrement. Tout changement de référence tracé dans le dossier de lot lors de l'AMM doit être soumis une nouvelle fois aux Autorités de santé.

Selon les BPF, version en vigueur, les lignes directrices suivantes sont obligatoires :

- « Les documents doivent être soigneusement conçus, préparés, revus et distribués. Ils doivent correspondre aux dossiers d'autorisation de fabrication et de mise sur le marché » ;
- « Les documents doivent être agréés, signés et datés par les personnes compétentes et autorisées » ;
- « Les documents ne peuvent être ambigus : le titre, la nature et l'objet doivent être clairement indiqués. Ils doivent être présentés de façon ordonnée et être faciles à vérifier. Les documents reproduits doivent être clairs et lisibles. Le système de reproduction des documents de travail à partir des originaux doit garantir qu'aucune erreur n'est introduite » ;

- « Les documents doivent être régulièrement révisés et tenus à jour. Lorsqu'un document a été révisé, l'utilisation par inadvertance de documents périmés ne doit pas être possible » ;
- « Les documents ne doivent pas être manuscrits ; cependant, lorsqu'un document nécessite l'inscription de données, elles peuvent être écrites à la main, mais de façon claire, lisible et indélébile. L'espace réservé à ces données doit être suffisant » ;
- « Toute correction apportée à un document doit être signée et datée, la correction permettant la lecture de la mention originale. Le cas échéant, le motif de la correction doit être noté » ;
- « Les relevés doivent être effectués au moment où chaque action est réalisée de telle sorte que toutes les opérations concernant la fabrication des médicaments puissent être reconstituées ».

En effet, un dossier de lot doit être disponible à tout moment, il peut être consulté pour toute information. Le dossier de lot peut être un document papier ou alors un dossier informatique.

Il regroupe la documentation permettant:

- de reconstituer, dans son intégralité, le déroulement de toutes les opérations de fabrication, de conditionnement et de contrôle effectuées sur chaque lot,
- de s'assurer que ces étapes sont bien réalisées en accord avec la documentation de fabrication, de conditionnement mise en place au sein de l'entreprise et de s'assurer que le médicament est conforme aux spécifications du dossier de lot qui a été accepté par les autorités de santé du pays.

3.2.3 Archivage - Traçabilité

Tout dossier de lot doit être conservé pendant une période d'une durée égale à la validité du lot concerné, augmentée d'au moins un an. Tout moyen d'archivage peut être utilisé à condition que les documents soient rapidement accessibles et puissent être reproduits.

3.2.4 Rôle de la CSC

Certains documents réalisés par la CSC sont contenus dans le TMF mais une copie est archivée dans le dossier de lot. Les documents concernés par l'archivage dans le dossier de lot sont les documents concernant le conditionnement clinique des vaccins.

3.3 Bonnes Pratiques de Distribution ^{23} ^{24} ^{25}

Elles renforcent les exigences de sécurité afin de maintenir la qualité et l'intégrité des médicaments pour toutes les étapes de la distribution.

3.3.1 Règles de distribution des vaccins

Les bonnes pratiques de distribution (BPD) sont un ensemble de règles assurant la qualité des médicaments dans le transport, les entrepôts et les centres de distribution réservés à ces derniers. Les systèmes de gestion de la qualité sont en place tout au long de la chaîne d'approvisionnement, depuis la livraison des matières premières dans les usines de fabrication jusqu'à l'expédition des produits finis à l'utilisateur final.

Les BPD concernent la distribution en gros des médicaments à usage humain réalisée par les établissements pharmaceutiques (*articles L.5124-1 et R.5124-2 du CSP*). Elles sont applicables aux établissements agréés tels que :

- Les usines de fabrication ;
- Les entreprises chargées des opérations de distribution en gros ;
- Les entreprises d'importation ;
- Les grossistes répartiteurs ;
- Tout autre établissement pharmaceutique ayant des activités de distribution de médicaments sur le territoire national ou à partir du territoire national.

Les BPD s'appliquent également à la distribution des médicaments expérimentaux utilisés pour les essais cliniques, pour que ces derniers aient un niveau de qualité identique à celui des médicaments du marché.

Elles précisent également les conditions dans lesquelles certaines étapes doivent être mises en œuvre comme l'approvisionnement, la réception, le stockage et la manutention des produits sur un site. Un contrat doit être établi entre l'entreprise ses fournisseurs pour la sécurisation des approvisionnements ainsi que ses destinataires pour la préparation des commandes et leur livraison. Les conditions de transport des produits nécessitant des modalités de manutention et de stockage spécifiques doivent être clairement décrites sur les conditionnements des produits. La gestion des retours des produits pour diverses raisons doit être décrite dans des documents :

- Retour de produits défectueux ou non conformes ou inutilisables ;
- Réclamations des clients ;
- Rappels de lots de médicaments mis sur le marché ;
- Détection de produits falsifiés.

La gestion de la documentation est indispensable pour une bonne organisation. Des auto-inspections doivent être menées pour garantir le maintien de la qualité à la hauteur des bonnes pratiques de distribution.

Les locaux de distribution doivent être conçus et ordonnés pour garantir la sécurité et la qualité des produits pharmaceutiques et permettre un entretien assurant leur bonne conservation.

Les zones de stockage doivent être suffisamment spacieuses pour permettre un stockage aménagé et ordonné des différentes catégories de produits pharmaceutiques : les médicaments destinés à être expérimentés sur l'homme, les produits disponibles pour la mise sur le marché, les produits retournés, rappelés, non libérés, à conserver suivant des conditions particulières (température, humidité, luminosité ...).

Le matériel d'emballage et les équipements utilisés pour le stockage, la manutention et le transport doivent être installés et entretenus de manière à présenter toute sécurité pour les personnes les utilisant et les médicaments.

3.3.2 Rôle de la logistique des essais cliniques chez Sanofi Pasteur

Cela concerne la distribution des produits pour l'essai clinique jusqu'aux sites investigateurs, mais également, les retours des produits non utilisés vers les centres de distribution ou de fabrication. La logistique des essais cliniques organise sa stratégie de distribution des doses ainsi que la stratégie de retours et/ou destruction des doses inutilisées ou dégradées. Ce service doit assurer, en commun avec le service des expéditions, les conditions de stockage et manutention des vaccins pour assurer le lancement des essais cliniques.

Le but est de conserver la qualité, l'efficacité des doses testées et aussi la sécurité des patients qui testent le produit.

En appliquant les bonnes pratiques de distribution en gros, les distributeurs doivent de leur côté préserver la qualité des produits pharmaceutiques fabriqués, qui doit être maintenue tout au long de la chaîne pharmaceutique.

La CSC planifie et coordonne la stratégie d'expédition des vaccins sur les sites investigateurs. C'est le service des expéditions qui assure en temps réel la qualité des vaccins.

3.3.3 Archivage dans le Trial Master File

La CSC n'intervient pas dans l'archivage de documents dans le TMF. Cependant, le service des expéditions archive les bons de livraison des médicaments sur les sites investigateurs et autres documents officiels et données brutes dans le TMF.

3.4 Conclusion

Cette partie permet de mettre en évidence toutes les exigences qualité lors de la mise en place d'un essai clinique.

Le service de logistique des essais cliniques est donc soumis à trois réglementations très strictes sur la qualité des vaccins (production), le conditionnement étiquetage et utilisation (clinique) et l'envoi et le stockage (distribution).

4 Inspections par les autorités de santé

Toute industrie pharmaceutique passe par des inspections des autorités de santé. Le service de logistique des essais cliniques est surtout sollicité pour les inspections cliniques, lors de la mise en œuvre d'essais cliniques pour l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché dans le pays concerné. Les inspecteurs ont accès à tous les documents relatifs à la fabrication des vaccins utilisés pour l'essai clinique, à l'essai clinique dans son ensemble jusqu'aux résultats des données sur les patients.

4.1 Les inspections cliniques par les autorités de santé

Une inspection sur un site (promoteur et investigateur) se prépare par tous les services participants et la réussite se traduit par :

- la conformité du site aux exigences réglementaires du pays,
- la qualité de la préparation à l'inspection,
- l'efficacité de l'organisation générale pendant et après l'inspection (pertinence des interventions, réactivité du site et concordance des engagements à résoudre les écarts éventuels).

L'inspection GCP (Good Clinical Practices) est nécessaire pour assurer la protection des droits, la sécurité des patients et l'efficacité des vaccins. Mais également, elle permet d'assurer la conduite des essais cliniques et l'intégrité des tests scientifiques ainsi que la fiabilité des résultats des essais cliniques. Les BPC s'appliquent lors de la planification, la mise en œuvre, la conduite, le suivi, le contrôle qualité, le recueil des données, l'analyse des résultats des essais cliniques.

Les autorités de santé peuvent en tout temps inspecter les essais cliniques en vue de contrôler s'ils respectent les exigences de la législation nationale en vigueur. À ce titre, elles sont habilitées à se rendre dans les locaux de toutes les parties impliquées dans un essai clinique et notamment ceux du promoteur, des organismes de recherche, des sites d'investigation et des laboratoires, et à avoir accès à la totalité de la documentation et des données concernant l'essai clinique. Dès lors qu'elles disposent d'une raison objective pour

ce faire, les autorités de santé peuvent interrompre un essai clinique, imposer des exigences réglementaires ou interdire l'essai clinique.

Dans notre cas, la CSC est contactée uniquement lors d'inspections promoteurs pour un projet de licence (autorisation de mise sur le marché). Ces inspections cliniques vérifient la gestion et l'organisation des essais cliniques. Elles vont donc analyser le respect des réglementations en contrôlant le protocole clinique approuvé, la gestion des sujets et le monitoring des patients, la confidentialité des données, les échantillons d'analyses de sang, la gestion des produits, etc.

Les conclusions d'une inspection sont classées en fonction des critères définis par la Commission européenne et appliqués par l'Agence européenne.

Il existe 4 niveaux de remarques d'inspection :

- ❖ Critiques : Conditions, pratiques ou processus qui portent atteinte aux droits, à la sécurité ou au bien-être des sujets et/ou à la qualité et à l'intégrité des données. Les observations critiques sont considérées comme inacceptables.
- ❖ Majeures : Conditions, pratiques ou processus qui pourraient porter atteinte aux droits, à la sécurité ou au bien-être des sujets et/ou à la qualité et à l'intégrité des données. Les observations jugées majeures constituent de graves défaillances et sont des violations directes des principes des GCP.
- ❖ Mineures : Conditions, pratiques ou processus qui ne devraient pas être susceptibles de porter atteinte aux droits, à la sécurité ou au bien-être des sujets ni à la qualité ou à l'intégrité des données.
- ❖ Commentaires : Ces observations peuvent entraîner des recommandations sur la manière d'améliorer la qualité ou de réduire le risque potentiel de déviation.

4.2 Organisation de la préparation à l'inspection dans le service CSC (Figure 9)

Pour la préparation à l'inspection, un processus est nécessaire pour suivre les instructions en accord avec l'assurance qualité et la culture de l'entreprise. Des guides et des documents opérationnels sont mis en place dans le département de la CSC.

Trois parties sont bien définies lors d'une préparation à l'inspection :

- Partie concernant l'étude clinique ;
- Partie concernant le service CSC ;
- Partie concernant l'organisation générale du promoteur Sanofi Pasteur.

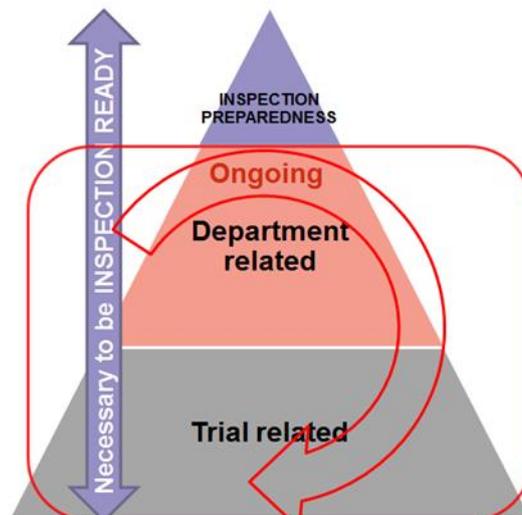


Figure 9 : Etapes de préparation à l'inspection chez Sanofi Pasteur

4.2.1 Partie concernant l'étude clinique

Cette partie de la préparation à l'inspection est consacrée uniquement à l'essai clinique spécifique. L'assurance qualité du projet recolte les informations de chaque service pour les uniformiser et le présenter aux autorités. Dans ce domaine, vont être rassemblés, par service, les documents suivants :

- Liste du personnel au sein du département CSC travaillant sur l'étude ;
- Liste des procédures appliquées à l'étude ;

- Partenariat : explication du partenariat de production et de conditionnement utilisé sur l'étude clinique.

Lors de l'annonce d'une inspection clinique, le service de logistique pour les essais cliniques se prépare à la vérification des documents archivés dans le TMF.

Un premier document permet de résumer et contrôler la qualité de tous les autres documents opérationnels relatifs à l'essai clinique et rédigés par le service CSC.

Ce document est mis en place pour vérifier la qualité des informations, des données contenues dans les documents postés par la CSC dans le TMF. Il permet d'assurer une bonne cohérence des informations. Chaque département est responsable des documents fournis dans le TMF.

Ce document qualité répertorie tous les documents inspectables, écrits et postés par le service dans le TMF. Il permet les :

- Vérification qu'aucune erreur n'a été faite par les CSC managers dans les documents (références, dates, vérification de la forme et du fond),
- Vérification de la forme d'archivage des documents et du statut de chaque document posté,
- Facilité d'explication des changements de procédures du département selon les dates des essais cliniques.

Un second document est mis en place pour retracer la vie du produit et ainsi vérifier que toutes les doses envoyées pour l'essai clinique ont été administrées ou détruites. Il permet d'assurer la comptabilité des doses, pour qu'aucune dose ne soit perdue ou volée.

4.2.2 Partie concernant les documents du service et leur archivage

Cette partie rassemble les documents concernant le service et les salariés de Sanofi Pasteur. Pour une inspection, la personne en charge de l'essai clinique du service doit pouvoir expliquer tout le fonctionnement du département :

- La présentation générale présentant le service, les participants, les différents rôles des salariés. Cette présentation est développée, modifiée et mise à jour par le CSC directeur lorsqu'il a besoin de présenter le service à d'autres départements ;
- L'organisation et les membres du service ;
- L'explication des différents partenariats (entreprises avec qui Sanofi Pasteur est en collaboration) ;
- La liste des procédures du service ;
- La liste des logiciels utilisés par le service et qualifiés ;
- La description des postes de chaque membre du service.

4.2.3 Partie concernant l'organisation générale du promoteur Sanofi Pasteur

Cette partie concerne principalement l'assurance qualité en charge de la préparation à l'inspection des études concernées. Ce service présente les étapes à suivre pour être prêt, mais également l'agenda des auditeurs lors de l'inspection. Il organise l'archivage des documents présents et manquants. Il prépare chaque service à l'inspection.

4.3 Conclusion

Une inspection par les autorités de santé doit donc se préparer pour chaque service impliqué dans l'organisation d'un essai clinique. La préparation à l'inspection est très importante pour que cette dernière soit réussie et chaque document doit être à jour et archivé.

Conclusion

Cette thèse partage un aperçu global de la logistique des essais cliniques pour les vaccins. En effet, des règles qualité sont à respecter à tout moment de la production, des contrôles au laboratoire et de la distribution des doses. Il est obligatoire d'assurer la sécurité des patients et l'intégrité des vaccins pour garantir leur efficacité jusqu'à leur administration. La documentation est également très complexe, un protocole clinique doit être rédigé ainsi que de nombreux documents prouvant la qualité des vaccins. La traçabilité des documents depuis le lancement de l'essai clinique jusqu'à l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché doit être archivée et disponible.

Cette thèse cherche à montrer à quel point l'organisation d'un essai clinique est complexe, notamment dans ce cadre. Les vaccins sont des produits très fragiles, administrés à des sujets sains, sur des populations à risque. Le domaine de développement est donc restreint. C'est pour cela que de nombreuses réglementations sont applicables et permettent donc d'encadrer au mieux les essais cliniques.

La stratégie de ce service de logistique des essais cliniques sera toujours différente d'un projet à un autre selon :

- le vaccin à développer ;
- le pays où se déroule d'essai ;
- la distribution dans un ou plusieurs sites investigateurs (distribution avec ou sans dépôt) ;
- la documentation demandée selon les pays (parfois documentation supplémentaire comme la licence d'importation) ;
- les tests supplémentaires effectués dans certains pays ;
- la randomisation des vaccins.

Des standards sont donc difficiles à mettre en place au sein de ce service.

Cette expérience m'a appris la coordination des étapes et la flexibilité qui est essentielle lorsqu'il y a de nombreux changements de programmation. De plus, la préparation à une inspection par les autorités de santé demande une grande rigueur.

Bibliographie

{1} <http://ansm.sante.fr/Activites/Essais-cliniques/> exploré le 20 août 2015

{2} http://www.health.gov.on.ca/fr/pro/programs/publichealth/oph_standards/docs/guidance/guide_vaccine_storage.pdf exploré en juillet 2015

{3} http://www.leem.org/sites/default/files/G%C3%A9raldine%20Vetterhoeffer%20-%202011.09.13_0.pdf exploré le 20 octobre 2015

{4} http://umvf.cerimes.fr/media/ressMereEnfant/VAC/2011/07_saluzzo/index.htm exploré le 21 octobre 2015

{5} http://www.sanofi.com/innovation/essais_cliniques/phases/phases.aspx exploré en mai 2015

{6} Adam J. Fleischhacker, Yao Zhao - Planning for demand failure: A dynamic lot size model for clinical trial supply chains – European Journal of Operational Research 211 (2011) pages 496–506

{7} BOUVENOT G. et VRAY M. - Essais cliniques théorie, pratique et critique - Médecine-Sciences Flammarion

{8} European Commission. Annex 13 Investigational Medicinal Products. EU Guidelines to Good Manufacturing Practise. Medicinal Product for Human and Veterinary Use, février 2010, volume 4

{9} JP. FAUVERGHE, R. COLIN, X. PERRIN, M. MOREL, JM. CAILLAUD, P. RECHAUSSAT, O. ARDOUIN, F. FAURE, G. REVENU - L'Essentiel du Management des Flux - Edition MGCM

{10} JP. FAUVERGHE, R. COLIN, X. PERRIN, M. MOREL, JM. CAILLAUD, P. RECHAUSSAT, O. ARDOUIN, F. FAURE, G. REVENU - Basics of Supply Chain Management - Edition MGCM

{11} Spriet A. et DUPIN-SPRIET T., Karger, Bonnes pratiques des essais cliniques des médicaments

{12} Template protocol for clinical trials investigating vaccines—Focus on safety elements – Vaccine 31 (2013) pages 5602–5620

{13} TONY ARNOLD J. R., N. CHAPMAN S. et M. CLIVE L., Introduction to Materials Management, Seventh Edition Pearson

{14} Ye Chen, Linas Mockus, Seza Orcun, Gintaras V. Reklaitis - Simulation-optimization approach to clinical trial supply chain management with demand scenario forecast – Computers and Chemical Engineering 40 (2012) pages 82–96

{15} Guide des bonnes pratiques cliniques – Edition 2015 (<http://www.arcatsante.org/a/essais/annexes/bonne.html>)

{16} http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R1_Guideline.pdf exploré en juillet 2015

{17} <http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/208/?sequence=19> exploré en août 2015

{18} <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000819256> exploré le 15 août 2015

{19} http://www.recherchecliniquepariscentre.fr/wp-content/uploads/2012/12/cours-bpc_20111202_final_cp_20121211_SPT.pdf exploré en juillet 2015

{20} http://www.sanofipasteur.com/fr/sanofi_pasteur/ exploré le 22 août 2015

{21} Guide des bonnes pratiques de fabrication Edition 2015 (http://social-sante.gouv.fr/fichiers/bos/2015/sts_20150012_0001_p000.pdf)

{22} <http://cosmepharm.free.fr/page6/page8/page8.php> exploré le 23 mars 2016

{23} Guide des bonnes pratiques de distribution – Edition 2014 (http://social-sante.gouv.fr/fichiers/bos/2014/sts_20140009_0001_p000.pdf)

{24} [http://ansm.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-de-distribution-en-gros/\(offset\)/5](http://ansm.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-de-distribution-en-gros/(offset)/5) exploré le 28 octobre 2015

{25} <http://devsante.org/base-documentaire/education-sanitaire/conservation-des-vaccins-chaine-du-froid> exploré le 14 juillet 2015

DEBRY Fiona

LA LOGISTIQUE DES ESSAIS CLINIQUES APPLIQUEE AUX VACCINS CHEZ SANOFI PASTEUR

Thèse pour le diplôme de docteur en pharmacie

Université de Picardie Jules Verne

2016

Mots clés

Essais cliniques – Logistique – Vaccins – Réglementations pharmaceutiques – Inspection

Résumé en français

La logistique des essais cliniques a un rôle de coordination sur plusieurs étapes : l'organisation de l'étude clinique, la production et le conditionnement jusqu'à la distribution sur les sites investigateurs, puis les retours et destructions des doses. Ce service doit respecter trois types de réglementation au niveau de la qualité et la distribution des vaccins, la sécurité des patients et le bon déroulement de l'essai. Un essai clinique se clôture par l'autorisation de mise sur le marché à la suite d'une inspection par les autorités de santé. Ce service demande donc de la coordination d'étapes, de la flexibilité pour les changements et de la rigueur pour la préparation aux inspections.

Key words

Clinical trials – Supply chain – Vaccines – Pharmaceutical regulations – Inspection

Résumé en anglais

The clinical supply chain has a coordinating role in several points: the clinical trial organization, production and packaging to distribution on investigator sites and returns and destructions doses. This department has to respect three types of requirements on the quality and distribution of vaccines, patient safety and test progress. A clinical trial is concluded by obtaining the license after an inspection the health authorities. This department requires steps coordination, flexibility for changes and rigor in preparation for inspections.

JURY

Président : Catherine DEMAILLY (Maitre de conférences)

Membres : Corinne TERLE (Docteur en Pharmacie et directrice de thèse)

Valérie LUTZ (Docteur en Pharmacie)