

Supply chain des médicaments pour essais cliniques

*une approche globale pour relever
le défi de l'optimisation et de la durabilité.*

Introduction	3
1 Des défis en cascade	4
2 Une approche globale pour une supply chain plus durable et plus économique	7
3 Des solutions technologiques et digitales	
Conclusion	14

Introduction

Dans la course acharnée à l'innovation que se livrent les laboratoires pharmaceutiques, l'étape des essais cliniques est absolument cruciale. Non seulement il faut démontrer que le médicament fonctionne, mais que son efficacité surpasse celle des traitements déjà sur le marché, et cela, bien sûr, sans engendrer d'autres maladies, trop d'effets secondaires, ou des risques supérieurs à ses bénéfices. Le premier à y parvenir prend par conséquent un avantage décisif sur ses concurrents, puisqu'il leur impose de reprendre tout le processus en tenant cette fois compte de son médicament. Pour les autres, il n'y a pas de lot de consolation : toutes les sommes, toutes les années, investies dans la R&D sont irrémédiablement perdues. Il ne suffit donc pas d'avoir mis au point la bonne molécule : il faut aussi être le plus rapide et le plus efficace pour le montrer.

Pour apporter les preuves nécessaires, on constitue dans le monde entier un panel de patients dont une partie reçoit le médicament candidat et l'autre un traitement existant, ou bien un placebo quand il n'y a pas d'équivalent. Particulièrement complexe d'un point de vue réglementaire et méthodologique – d'autant plus avec des traitements de plus en plus sur mesure –, ce processus est également un casse-tête logistique.

Tant d'un point de vue scientifique qu'éthique, il est en effet absolument indispensable de pouvoir garantir à chacun des patients qu'il disposera de la dose prévue, au moment prévu, où qu'il se trouve dans le monde.

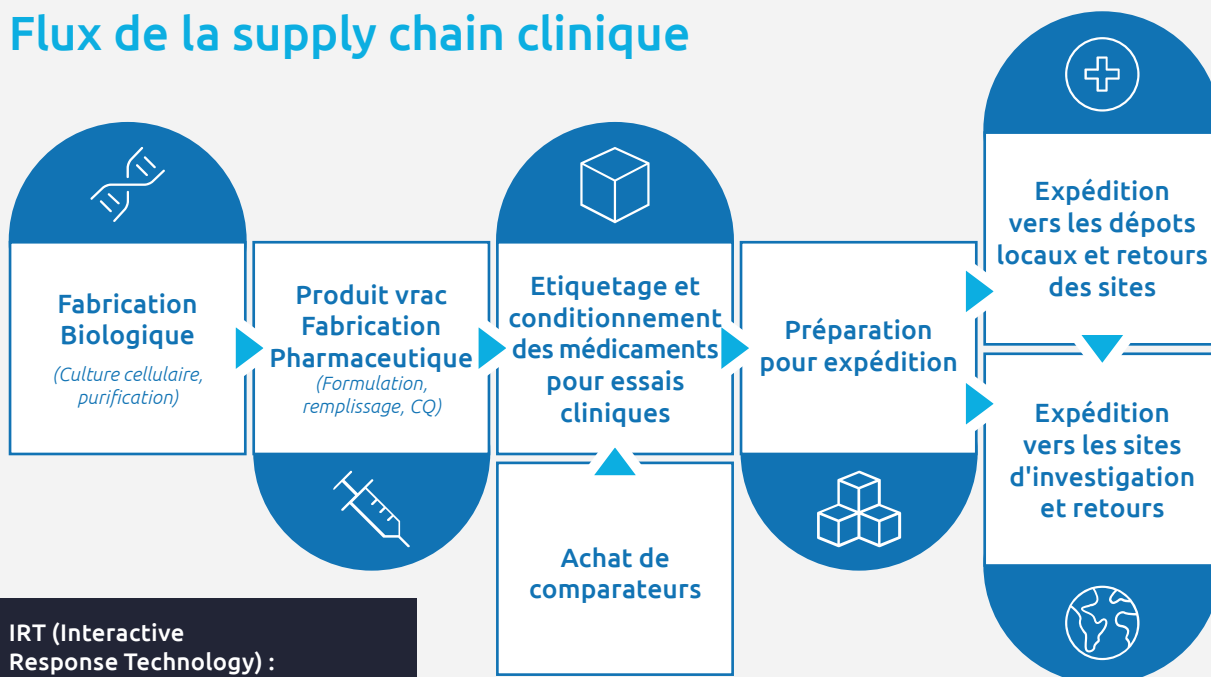
Pour ne pas s'exposer au risque d'une rupture qui retarderait, voire invaliderait, l'étude clinique, le réflexe des laboratoires a toujours été de constituer de larges stocks de sécurité à chacune des étapes du processus, de la fabrication jusqu'aux pharmacies des hôpitaux participants. Mais, outre son coût, cette stratégie occasionne des gaspillages importants (70 % des produits sont inutilisés) ainsi que de forts impacts environnementaux au niveau de la fabrication des médicaments, puis de leur transport et de leur stockage, majoritairement réfrigéré ou congelé. Sans parler de la question d'éthique que pose une telle pratique : dans un contexte de pénurie, il apparaît inacceptable de stocker des médicaments si c'est pour ensuite détruire tous ceux arrivés à péremption avant même leur utilisation dans les études pour lesquelles ils étaient prévus.

Pour toutes ces raisons, il est plus que jamais indispensable de changer d'approche. Afin de sécuriser et d'accélérer les essais cliniques tout en diminuant leur coût et leur impact environnemental, il convient de mobiliser toutes les expertises et toutes les solutions technologiques disponibles pour optimiser ce processus critique de bout en bout. Comment ? C'est ce que nous souhaitons développer dans ce document.

1 Des défis en cascade

De la fabrication et du conditionnement des médicaments jusqu'à la destruction des quantités inutilisées, le processus des essais cliniques enchaîne plusieurs étapes qui, chacune, posent leurs propres défis logistiques et ajoutent à la complexité globale.

Flux de la supply chain clinique



IRT (Interactive Response Technology) :
Outil gérant le recrutement et la randomisation des patients, ainsi que le suivi des envois sur sites et les retours.

Chimie, manufacturing et contrôle qualité (CMC)

En amont de la fabrication des médicaments tests, il est essentiel de pouvoir déterminer précisément les quantités nécessaires, sans risque de manque ni excès inutiles, et de se doter des capacités et des ressources adéquates pour produire les volumes prévus, dans les délais prévus, et dans le respect des exigences réglementaires et environnementales.

Conditionnement

En vue des essais cliniques, le laboratoire doit concevoir spécifiquement pour chaque étude un packaging qui ne permettra pas de distinguer le médicament test du médicament comparateur dans le cas d'étude en « aveugle ».

En particulier, le format de la boîte et le nombre de doses qu'elle contient sont capitaux : si l'on en met trop, on prend le risque d'un gaspillage trop important (le protocole impose aux patients de restituer les boîtes, finies ou non, à chacune de leur visite, ce qui n'est pas utilisé étant alors détruit) ; si l'on n'en met pas assez, on court le risque de multiplier le nombre de

boîtes pour couvrir les prescriptions, et donc de gaspiller de l'emballage et d'accroître les volumes d'envoi avec un impact négatif sur l'environnement. Dans le cas des traitements issus de la bioproduction, qui doivent toujours être conservés au froid, ce n'est pas non plus acceptable pour les patients et les hôpitaux dont les capacités de stockage réfrigéré sont limitées. De façon générale, l'optimisation du design du kit est très importante à la fois pour réduire l'empreinte environnementale et pour maintenir les patients dans l'étude, sachant qu'il n'est pas rare que certains d'entre eux démissionnent en raison des contraintes du protocole, au risque d'invalider toute l'étude s'ils ne sont plus assez nombreux.

D'une importance primordiale pour la traçabilité, l'étiquetage est un autre aspect à prendre en compte dans le design. Toutes les langues devant être disponibles pour le traitement, les notices classiques sont très consommatrices de papier. Pour limiter l'empreinte environnementale, des alternatives doivent être trouvées.

Enfin, l'emballage, ce sont du papier, du carton, du plastique, de l'aluminium, du verre : autant de matériaux dont il faut minimiser la consommation et le poids pour réduire l'empreinte environnementale. On peut aussi se tourner vers des matériaux alternatifs, présentant les mêmes performances et plus respectueux de l'environnement.

Optimisation du protocole

Les modalités du protocole auront une influence importante sur la logistique comme sur l'observance. Elles dépendent aussi, bien sûr, de la nature de la maladie et du traitement.



Faire revenir le patient plus fréquemment est une contrainte qui peut le décourager, mais c'est aussi le moyen de lui donner des quantités plus précises de médicaments, de diminuer les risques qu'ils soient mal conservés (notamment s'ils doivent rester au froid) et de vérifier que la posologie est respectée. Il y a donc un équilibre délicat à trouver entre commodité et contrôle. Les modalités de mise à disposition des traitements dans les hôpitaux, définies dans le protocole, ont aussi un impact majeur sur la consommation de traitements et le nombre d'envois dans les pays et dans les établissements.

Calcul des besoins cliniques

La difficulté de cette étape tient au grand nombre de paramètres à prendre en compte, aux incertitudes qui les entourent et à la nécessité d'anticiper très à l'avance (généralement 6 mois) les commandes de production. Quel sera le design d'étude définitif ? Combien de patients participeront en définitive à l'étude ? Dans quels pays se trouveront-ils ?

Les conditions économiques, sanitaires et géopolitiques permettront-elles de disposer partout de suffisamment de médicaments comparateurs ?

La dimension internationale des essais cliniques impose de prendre en compte les réglementations de chaque pays participant. Or, celles-ci peuvent présenter des différences importantes, par exemple concernant les dates de péremption. Ainsi, en Chine, on ne peut utiliser pour les études cliniques que des médicaments qui seront périmés sous moins d'un an, ce qui engendre de très fortes contraintes logistiques et de gestion.

L'un des enjeux est donc de bien cibler la liste des pays participants (certains ont du mal à recruter, d'autres sont connus pour la lourdeur de leurs réglementations ou leurs lenteurs administratives...), de challenger les prévisions de patients, cela afin de fiabiliser les hypothèses et de minimiser les difficultés et les risques d'aléas tout en conservant à l'étude sa fiabilité et son caractère de représentativité.



Approvisionnement des médicaments comparateurs

Il faut s'assurer que les patients témoins, traités avec un médicament déjà disponible, pourront bien recevoir les doses nécessaires. Pour cela, on passe par plusieurs fournisseurs, de manière à sécuriser les traitements tout en évitant les risques de dépendance et de rupture. Ici, l'enjeu est de constituer des stocks suffisamment importants pour ne pas ralentir le recrutement de patients, retarder le démarrage de l'étude ou nuire à son bon déroulement, et néanmoins suffisamment restreints pour ne pas grever les quantités disponibles pour le reste de la population dans un contexte de pénurie.

Distribution

Il faut s'assurer que tous les établissements de santé participants recevront les justes quantités du médicament testé et des comparateurs tout au long de l'étude, et non pas uniquement en masse avant son démarrage comme c'est souvent la pratique. Gare cependant à l'impact

environnemental et au coût de trop nombreuses expéditions (surtout s'il faut ensuite rapatrier les doses non utilisées pour les détruire). Tout ceci nécessite d'optimiser la chaîne de distribution en déterminant, notamment, le nombre et la localisation des dépôts internationaux ainsi que la fréquence et le volume des envois.

Résultats

Les défis de la chaîne logistique des essais cliniques ne s'arrêtent pas à la prise du médicament. Le plus souvent, il faut aussi gérer les échantillons biologiques (prélèvements sanguins, par exemple) qui seront analysés pour suivre les paramètres physiologiques du patient, l'efficacité du traitement ainsi que ses éventuels effets secondaires. Le processus logistique qui s'engage alors est extrêmement délicat car il faut aller vite pour réaliser des analyses au plus tôt tout en prenant grand soin des échantillons (contraintes de température) et en respectant les diverses réglementations qui s'appliquent tout au long de la chaîne : sur la manipulation et la destruction des échantillons biologiques, sur la gestion des déchets médicaux, sur la confidentialité des données personnelles et de santé.



2 Une approche globale pour une supply chain plus durable et plus économique



Face aux multiples enjeux qui jalonnent la chaîne logistique, l'une des difficultés majeures tient à l'organisation cloisonnée de la plupart des grands laboratoires. Chacun gère l'étape dont il a la responsabilité sans nécessairement tenir compte des contraintes des autres ou partager les siennes, que ce soit en amont ou en aval. Le recours fréquent à la sous-traitance n'aide pas non plus à mieux collaborer, les intérêts des prestataires ne coïncidant pas toujours avec ceux du laboratoire.

Par ailleurs, les enjeux des essais cliniques ont énormément évolué ces dernières années. En effet, par le passé, le faible coût de la production n'incitait pas à intégrer une logique économique à l'équation, ce qui n'est plus du tout le cas avec la bioproduction, beaucoup plus onéreuse (voir encadré). Les questionnements éthiques induits par les pénuries de médicament ainsi que les préoccupations environnementales, géopolitiques et réglementaires sont elles aussi assez nouvelles.

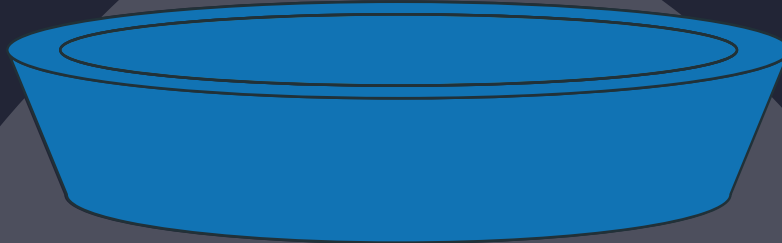
On passe donc d'une situation où seule comptait la sécurisation de l'essai, ce qui pouvait se régler facilement par une accumulation de stocks intermédiaires, à une situation complexe, où de nombreux paramètres doivent être pris en compte.

Pour y répondre, il est indispensable d'avoir une vision globale de la supply chain, depuis la fabrication des principes actifs jusqu'à l'administration des médicaments aux patients. Cela permet de mettre en place un pilotage stratégique et global, le plus souvent absent aujourd'hui, lequel va permettre de coordonner les mesures prises sur chaque étape.

70%

Niveau très élevé de gaspillage

Augmentation massive des coûts



1

Optimisation de bout en bout de la chaîne d'approvisionnement clinique



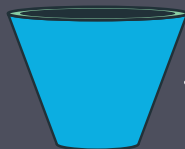
2

Gestion des ressources



3

Éthique



4

Réduire les émissions de CO₂ et l'empreinte carbone



Accroissement de la dépendance

Augmentation du volume d'études cliniques d'année en année

11%



Augmentation de la complexité

Goulots d'étranglement dans l'approvisionnement



Rareté des ressources spécialisées et hautement qualifiées

CMC : décloisonner pour piloter

Un même produit pouvant être utilisé dans le cadre de différents essais cliniques (pour différents types de cancer, par exemple), avoir une vision globale permet de synchroniser ces études de manière à consolider les productions, avec des économies d'échelle significatives à la clé. Décloisonner l'information permettra aussi de piloter de manière agile le plan de production tout au long de l'étude, en fonction des besoins exacts, en tenant compte, par exemple, du nombre de doses prises par les patients – d'abord prévisionnel, puis ajusté exactement aux besoins des patients recrutés pour les études –, des prescriptions des médecins, ou encore des dates de péremption.

Packaging : standardiser et mutualiser

Plutôt que créer et produire un packaging pour chaque étude, comme cela se pratiquait couramment, on va chercher à standardiser les kits, boîtes et étiquettes pour les mutualiser entre différents essais tout en veillant à ce que les kits de chaque étude restent bien identifiables pour éviter toute confusion dans les pharmacies hospitalières. Ceci permet de réduire tout à la fois les coûts, les délais et l'impact environnemental. Des approches de green packaging permettent aussi de concevoir des emballages éco-responsables, plus économes en matériaux et plus aisément réutilisables et/ou recyclables.

Pour minimiser l'empreinte environnementale des notices, on peut substituer au papier traditionnel un système d'e-labelling, utilisant un QR code apposé sur la boîte du traitement. Cette solution a pour autre avantage de réduire les délais des opérations de packaging car il n'est plus nécessaire de commander les notices spécifiques à chaque étude.

Protocole et calcul des besoins cliniques : anticiper et planifier

Au moment de définir les contours de l'étude, ce sont naturellement les aspects médicaux et scientifiques qui priment, mais anticiper dès ce stade les contraintes opérationnelles et logistiques facilitera considérablement sa planification et sa mise en œuvre. Ceci nécessite d'impliquer tous les acteurs, chacun détenant sa part d'expertise pour aboutir au meilleur choix. L'ajustement des modalités de mise à disposition des traitements dans les hôpitaux définies dans le protocole permettra en particulier de couvrir les besoins des patients sans gaspiller trop de ressources, ni générer trop d'envois par avion et/ou camion.

Distribution : préparer et exécuter

Par la suite, on suivra le recrutement des patients de manière à estimer au plus tôt leur nombre final, et ainsi dimensionner l'ensemble des ressources. En particulier, on pourra optimiser la répartition des stocks dans les différents pays en fonction des établissements participants pour être à la fois plus réactif et plus vert. Au-delà des médicaments, la préparation et l'exécution logistiques doivent concerner tout le matériel et les dispositifs médicaux dont pourront avoir besoin les établissements de santé pour le bon déroulement de l'étude. Là encore, on pourra intégrer des approches durables de réutilisation et de recyclage (containers isothermes...).

L'optimisation de la supply chain des médicaments pour essais cliniques nécessite donc d'aborder chaque étape avec une connaissance précise de ses enjeux, mais aussi de pouvoir les embrasser dans leur globalité, avec une communication fluide et transparente, de manière à les articuler de façon cohérente et efficace. Cette vision d'ensemble permet notamment de rationaliser le choix et le

pilotage des sous-traitants, et de contractualiser leurs objectifs en ligne avec les intérêts du laboratoire pharmaceutique. Elle permet surtout de réduire drastiquement les gaspillages – nous constatons couramment des chiffres de -30 % à -40 %. En contribuant à lever les obstacles et les goulets d'étranglement, c'est enfin un puissant levier d'accélération : chez certains clients, nous sommes parvenus à réduire de moitié le délai de mise en place des études, un gain déterminant dans un environnement aussi compétitif.

Des enjeux exacerbés par les biomédicaments

Produits à partir d'une source biologique (cellule, bactérie...), les biomédicaments et les produits biologiques vivants permettent, en complément des médicaments de synthèse, de diversifier les traitements et de répondre à des besoins médicaux jusque-là insatisfaits : vaccins, immunothérapie, thérapies géniques, cellulaires ou tissulaires... Pour les laboratoires, les biomédicaments représentent un enjeu colossal, à la hauteur de leurs immenses promesses thérapeutiques. En revanche, les opérations de bioproduction exacerbent les enjeux tout au long de la supply chain des essais cliniques : les produits sont coûteux à fabriquer, délicats à transporter, difficiles à conserver (souvent à très basse température)... Il est donc d'autant plus important d'optimiser toute la chaîne logistique afin de minimiser le gaspillage, de réaliser des économies d'échelle et, en définitive, de favoriser le développement et la viabilité économique de ces nouvelles thérapies.



3 Des solutions technologiques et digitales

Pour faciliter l'échange d'informations tout au long de la chaîne et la coordination des différentes étapes, on s'appuie nécessairement sur des outils numériques, adaptés aux spécificités et aux enjeux du laboratoire.

L'IRT

L'Interactive Response Technology (IRT) est l'outil de gestion spécialisé que l'on retrouve au cœur de tous les essais cliniques. Il sert à gérer, d'une part, le panel de patients pour qu'il soit le plus représentatif possible et, d'autre part, la distribution des médicaments tout au long de l'étude. Il permet, par exemple, d'équilibrer les populations recevant le médicament testé et les comparateurs, et d'éviter les biais, volontaires ou non, dans le recrutement des patients et leur affectation à l'un ou l'autre groupe. C'est aussi l'IRT qui gère les stocks de médicaments avec des fonctionnalités avancées comme la mise en quarantaine de produits douteux dans l'attente d'un contrôle qualité (ce qui évite de les jeter et d'en recommander, peut-être inutilement).

L'IRT reste un outil extrêmement complexe que les laboratoires ne maîtrisent pas toujours et dont ils n'utilisent pas toujours pleinement les possibilités. Pire, des paramétrages inappropriés peuvent se traduire par des inefficiences et des gaspillages supplémentaires. L'une des premières optimisations consiste donc à le paramétrer et le configurer spécialement pour chaque étude afin de prendre en compte les particularités du protocole, du produit, et toute autre contrainte opérationnelle identifiée en amont.

L'optimisation de la supply chain

Malgré sa richesse, l'IRT ne dispose pas de moteur d'optimisation. Capgemini s'attache aujourd'hui à combler ce manque en apportant son expertise sur le choix et l'utilisation des outils du marché, et en aidant les laboratoires à en faire un usage optimal. Aujourd'hui, pour aller plus loin dans cette démarche d'accompagnement et de création de valeur, Capgemini travaille à l'adaptation à leurs enjeux propres d'une solution de gestion de crise issue du monde automobile. Ce projet constitue un bon exemple de la cross-fertilisation que permet la présence de Capgemini dans tous les secteurs d'activité.

Le packaging

La technologie s'invite aussi dans le packaging pour apporter des solutions innovantes permettant de gagner du temps et de réduire les impacts environnementaux. Déjà évoquées, les étiquettes digitales (e-labeling) évitent notamment d'avoir à imprimer des notices papier dans les langues des différents pays concernés. Elles allègent ainsi les contraintes et les impacts d'une production physique tout en facilitant le suivi et la traçabilité. Enfin, elles permettent de faire évoluer le contenu de la notice sans créer de délais supplémentaires en raison des opérations de réétiquetage nécessaires par le passé.

Les promesses de l'IA générative

Comme de nombreux secteurs, les essais cliniques pourraient être bouleversés par l'arrivée de l'IA générative. Dans un environnement extrêmement complexe et réglementé, sa capacité sans précédent à identifier les bonnes informations et à les présenter de façon digeste et instantanée pourrait être extrêmement précieuse pour le clinical supply manager et l'aider à prendre plus vite de meilleures décisions. Les équipes de Capgemini travaillent d'ores et déjà sur un POC de ce domaine.



Rédactrices

Sabrina Ioudarene-Benni,
Life Sciences Portfolio Delivery Lead,
Capgemini Engineering

Caroline Micheletti-Candau,
Lead Engineer / Architect - Pre-Sales Office,
Capgemini Engineering

A propos de Capgemini Engineering

Leader mondial des services d'ingénierie et de R&D, Capgemini Engineering met en œuvre une connaissance sectorielle approfondie et la maîtrise des dernières technologies digitales et logicielles pour accompagner la convergence des mondes physique et numérique. Conjugée à l'ensemble des capacités du Groupe, Capgemini Engineering aide ses clients à accélérer leur transformation vers l'Intelligent Industry. Capgemini Engineering compte plus de 55 000 ingénieurs et scientifiques dans plus de 30 pays, et opère dans des secteurs tels que : Aéronautique, Spatial, Défense, Naval, Automobile, Ferroviaire, Infrastructure & Transports, Energie, Utilities & Chimie, Sciences de la Vie, Communications, Semiconducteurs & Electronique, Industrie & Biens de consommation, Logiciel & Internet.

Capgemini Engineering fait partie du groupe Capgemini, partenaire de la transformation business et technologique de ses clients, les accompagne dans leur transition vers un monde plus digital et durable, tout en créant un impact positif pour la société. Le Groupe, responsable et multiculturel, rassemble 340 000 collaborateurs dans plus de 50 pays. Depuis plus de 55 ans, ses clients lui font confiance pour répondre à l'ensemble de leurs besoins grâce à la technologie. Capgemini propose des services et solutions de bout en bout, allant de la stratégie et du design jusqu'à l'ingénierie, en tirant parti de ses compétences de pointe en intelligence artificielle, en cloud, et en data, ainsi que de son expertise sectorielle et de son écosystème de partenaires. Le Groupe a réalisé un chiffre d'affaires de 22,5 milliards d'euros en 2023.

Get the future you want*

Plus d'informations sur www.capgemini.com

* Capgemini, le futur que vous voulez