

FLEXmag

Octobre
2013

N°06

Le magazine du groupe Technoflex

**La pandémie
silencieuse**

Focus

**Le Japon toujours
en quête d'innovation**

**Médicament injectable :
le parcours
d'un combattant**

TECHNOFLEX

L'essor des moyens thérapeutiques développés entre les découvertes de Pasteur et notre époque a permis l'émergence d'industries de la Santé fortement appuyées sur la Recherche et l'Innovation, qui poursuivent leurs efforts pour augmenter qualité et espérance de vie. Mais avec les enjeux économiques générés, elle a aussi entraîné le développement de contrefacteurs visant à profiter du souhait légitime de chacun à la santé pour réaliser des profits illégaux, mettant sans états d'âme la santé ou la vie de leurs victimes en danger.

Longtemps cantonnée aux pays pauvres, pour des produits de première nécessité (anti-paludéens, antibiotiques,...) cette criminalité s'est fortement développée avec l'arrivée d'internet, et cette fois-ci principalement sur des médicaments "de confort" à destination des pays développés.

Plus inquiétant encore, on a vu récemment arriver sur les marchés européens ou américains des produits injectables contrefaits ! Plus technique, plus difficile à contrefaire "rentablement", le segment du médicament en poche souple présente heureusement des caractéristiques plus sécurisantes. C'est le propos du Focus de ce N°6 de Flexmag.

C'est bien pour garantir la sécurité du patient que les procédures de développement d'un nouveau médicament sont aussi encadrées et complexes. Quand il est conditionné en poches souples, les mêmes contraintes s'appliquent... plus quelques spécificités que nous vous présentons dans la partie "Business".

Enfin, Technoflex, toute internationale qu'elle soit, n'oublie pas son implantation forte au Pays Basque, et s'investit dans l'école d'ingénieurs toute proche de l'Estia : nous vous en parlons dans notre rubrique "Profils".

Bonne lecture !



Olivier Chesnoy
Président du Directoire

FLEXmag un monde d'échange :

2 - Éditorial

3 - Brèves - Agenda

4 - Focus :

La pandémie silencieuse

6 - Business :

Médicament injectable : le parcours d'un combattant

7 - Perspectives :

Le Japon toujours en quête d'innovation

8 - Profils

L'ESTIA : un vivier d'ingénieurs et d'entrepreneurs

Camille Azais, apprenti ingénieur



Photo de couverture :
Conception et réalisation de prototype /
Emmanuel Arnault (R&D Technoflex)

FLEXmag

Le magazine du groupe Technoflex
Zone Artisanale de Bassilour
64210 BIDART - France

Site internet : www.technoflex.net
E-mail : flexmag@technoflex.net

Directeur de la publication : Olivier Chesnoy
Rédacteur en chef : Sylvie Ponlot

Impression : Varela + 34 943 45 89 25

Crédit photos : Sylvie Ponlot,
© pogocini - Fotolia.com

Conception, réalisation :
GENESIS + 33 (0)1 47 51 80 07

Traduction : Hancock Hutton

Numéro 06 – octobre 2013

Flexmag est imprimé
sur papier certifié FSC® Mix



La révolution de la nanomédecine :

Le caractère novateur de la nanomédecine permet la fabrication de médicaments qui interagissent de l'échelle cellulaire jusqu'à l'échelle moléculaire. La nanomédecine améliore considérablement tous les domaines de la médecine : le dépistage, le diagnostic et la thérapeutique. Les nanoproducts ou nanostructures accomplissent des tâches beaucoup plus précises et parfois impossibles jusqu'alors. Capables d'atteindre spécifiquement les tissus malades, les nanomédicaments emploient des doses moins importantes de principe actif ce qui doit réduire leurs effets toxiques. Grâce à leur petite taille, ils visent et ciblent précisément les cellules malades sans détruire les cellules saines environnantes. Déjà utilisés dans le traitement du cancer, le diabète et les maladies infectieuses, les nanomédicaments vont ouvrir de nombreux horizons et permettent d'espérer de grandes avancées en neurologie et dans la médecine régénérative.

EASE, l'usine-école innovante :

Début 2016, le nouveau centre de formation EASE (European Aseptic and Sterile Environment Training Center) ouvrira ses portes sur le Campus universitaire d'Illkirch (Communauté urbaine de Strasbourg). Totalement innovant, ce centre de formation dédié aux métiers de la production en salles blanches servira prioritairement les industries de la santé. Conçu par et pour les industriels pharmaceutiques, il facilitera la formation en alternance de main-d'œuvre qualifiée dans des conditions industrielles réelles de production en milieu aseptique. Doté d'une capacité d'accueil de plus de 4000 étudiants, EASE répondra à toutes les exigences exprimées dans les Bonnes Pratiques de Fabrication Pharmaceutique. EASE est le centre européen du réseau BTEC International dont il est co-fondateur avec BTES-US (Raleigh, Caroline du Nord).

Agenda

4^e trimestre
2013

Salon / Lieu

Stand
Technoflex

12 - 15
octobre



Denver,
États-Unis

Stand
2026

22 - 24
octobre



Francfort,
Allemagne

Stand
41F69

20 - 22
novembre

COMPAMED



Düsseldorf,
Allemagne

Hall 8B
Stand F10

03 - 06
décembre



Mumbai,
Inde

Stand
A33



La pandémie silencieuse

Sylvie Ponlot

Aujourd'hui 1 médicament sur 10 serait falsifié. Ce chiffre peut même atteindre 7 sur 10 dans certains pays émergents. Les contrefaçons concernent aussi bien les princeps que leurs génériques. Avec 700 000 décès attribués par an, la contrefaçon de médicaments est devenue une véritable pandémie mondiale.

Pangea V & VI, des opérations coordonnées par Interpol simultanément dans 99 pays dont la France, ont permis le démantèlement de circuits de fabrication et la saisie de millions de médicaments contrefaits. Produits en Asie pour la plupart, puis exportés vers l'Europe, les faux médicaments intègrent la chaîne de distribution légale d'un pays par le biais d'un grossiste. Aujourd'hui, le trafic se répand large-

ment dans les pays industrialisés grâce à internet. Devenu le principal mode de distribution, il attire des millions d'internautes. Ils achètent chaque jour des médicaments en ignorant que 50 % d'entre eux sont des contrefaçons. Les achats en ligne sont motivés par le gain de temps, le souci d'économie, ou pour obtenir sans prescription médicale un médicament nécessitant une ordonnance.



Un réel problème sanitaire

Au-delà des pertes financières pour l'industrie pharmaceutique, c'est avant tout la sécurité des patients qui est au cœur des inquiétudes. Dans le meilleur des cas, le principe actif est absent ou sous-dosé. Le médicament est alors inefficace et le patient ne sera pas soigné. Dans le cas contraire, un surdosage entraîne inévitablement des effets indésirables importants. Certains trafiquants n'hésitent pas, pour simplifier la contrefaçon, à incorporer des substances toxiques (peinture au plomb, cire, arsenic, acide borique...) susceptibles d'entraîner la mort du patient. En outre, les conditions de fabrication insalubres sont également responsables de graves dommages. Particules et bactéries contaminent largement les sites de production clandestine.

Le conditionnement en poche, un frein à la contrefaçon

Jusqu'en 2010 seules les formes sèches étaient contrefaites, mais aujourd'hui des produits injectables font également leur apparition. Destinés à traiter des pathologies lourdes (cancer, maladies cardio-vasculaires et infectieuses), certains flacons illégaux se sont ainsi retrouvés dans des cabinets médicaux aux États-Unis¹. Cependant, selon l'IRACM (Institute of Research Against Counterfeit Medicines) aucune solution injectable conditionnée en poche souple n'a été contrefaite à ce jour. Le remplissage des contenants souples implique des installations et un matériel sophistiqués. Un bec de remplissage est nécessaire pour introduire la solution dans la poche et

la fermeture se fait par le biais d'un connecteur (twist-off, site d'injection, luer,...) soudé. L'ensemble ne pourra en effet être parfaitement étanche qu'en faisant une thermo-soudure du connecteur sur le tube, ce qui nécessite des équipements spécialisés. Enfin, les médicaments injectables en poche présents sur le marché sont systématiquement suremballés. Ce processus rend le conditionnement en poche plus difficile à mettre en œuvre pour les trafiquants et protège de la contrefaçon.

¹ Flexmag N°4 : Le boom des contrefaçons P3



"Laboratoires" clandestins

Les chiffres accablants des médicaments contrefaits :

- **1 médicament** sur 10 serait un faux (FDA)
- Responsables de **700 000 morts/an** (IPN – 2009)
- Un trafic de **75 Mds de dollars** (OMS – 2010)
- **7 millions** de doses illégales saisies par les Douanes européennes (CE – 2009)

CE : Commission Européenne
FDA : Food and Drug Administration
IPN : International Policy Network
OMS : Organisation mondiale de la Santé

Médicament injectable : le parcours d'un combattant

Sylvie Ponlot

De la recherche sur les molécules à la commercialisation du médicament injectable, 12 à 13 années de développement sont nécessaires. La "gestation" du médicament en poche, elle, connaît les mêmes quatre phases que les médicaments classiques, plus quelques spécificités. Éclairage sur un itinéraire semé d'embûches.

Une fois la recherche exploratoire et les tests précliniques sur les molécules achevés, les essais cliniques de la phase I débutent sur des volontaires sains. Ils permettent de déterminer la dose maximale tolérée chez l'homme et son mode d'administration. La phase II évalue la relation dose-effets, définit la posologie et détecte les effets indésirables à court terme. Elle marque également le début du développement de l'emballage primaire. Pour être compatible avec le produit et assurer sa parfaite stabilité, le matériau de la future poche doit respecter de nombreux paramètres. On cherche à éviter toute interaction avec le produit qui constituerait une menace pour la qualité du médicament injectable et donc pour la sécurité du patient.

Point clef : la matière première de la poche. Elle est soumise à une étude des **extractibles** et des **relargables**,

puis à une évaluation de la toxicité et des risques. À ce stade, chez Technoflex, la R&D vérifie aussi que la compatibilité entre la poche et le bec de remplissage est optimale (diamètre, remplissage aseptique ou non,...).

D'autres facteurs, hormis ceux directement liés à la composition du médicament qui entrent dans sa formulation, peuvent affecter la stabilité du produit en contact avec le contenant. C'est le cas de la température ambiante et de l'humidité. L'étude de stabilité qui est menée doit aussi tenir compte des basses températures ainsi que des cycles de congélation-décongélation, notamment pour les biotechnologies et les dérivés sanguins. Pour certaines préparations¹, il est également indispensable de considérer les effets d'une exposition à la lumière.

La phase III pourrait être appelée la phase de "l'essai comparatif". On confronte les propriétés du médicament avec un placebo ou un médicament existant. Seule la preuve d'un rapport bénéfice-risque acceptable permet l'obtention de l'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché). À ce stade des essais, l'emballage primaire du médicament injectable est abouti : polypropylène, EVA ou PVC selon la nature du contenu.

Qualité/Réglementaire

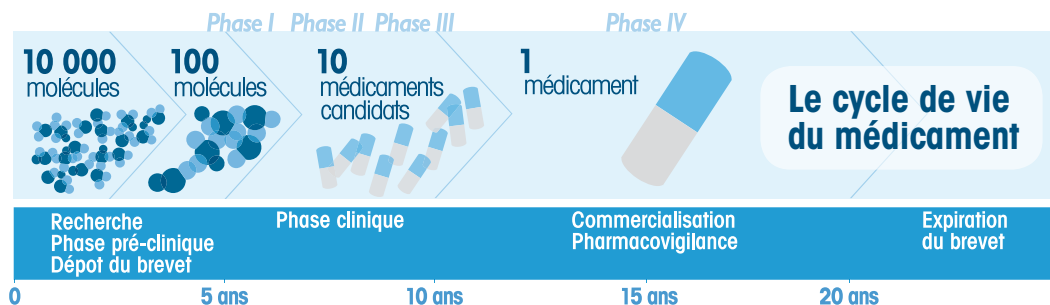
Extractibles et relargables

Les extractibles désignent les composés qui peuvent être extraits des matières plastiques par des solvants de propriété physico-chimiques différentes dans des conditions agressives.

Les relargables font référence aux composés qui peuvent être libérés par les matières plastiques dans le produit pharmaceutique dans des conditions normales d'utilisation.

L'ultime phase débute lorsque le médicament est commercialisé. C'est celle de la pharmacovigilance. On continue ainsi d'approfondir la connaissance du médicament dans les conditions réelles d'utilisation.

Développer des médicaments injectables de qualité et efficaces est l'objectif de la recherche thérapeutique. C'est un parcours complexe et de longue haleine. L'expertise de tous les acteurs du développement est nécessaire à l'émergence de traitements innovants pour la santé des patients.



Le Japon toujours en quête d'innovation

Une population vieillissante et une forte espérance de vie font du Japon un pays où le développement des dépenses de santé devrait croître encore fortement. Encore dominé à presque 60 % par les compagnies nationales, le marché du médicament japonais se classe ainsi en seconde position derrière les États-Unis. Cette dynamique et les efforts du gouvernement pour promouvoir l'innovation incitent les laboratoires à s'y implanter. Toute compagnie qui mène des activités de R&D au Japon bénéficie de fait de déductions fiscales avantageuses. En outre, les prix de ces médicaments innovants ne subissent pas l'inévitable baisse déclenchée par l'arrivée de leurs génériques.

Les dernières années ont également vu les laboratoires japonais mettre en place une politique d'acquisition de sociétés extérieures, augmentant ainsi leur présence à l'international. En

s'implantant sur les marchés matures ou émergents, ils ont su anticiper et compenser les pertes liées aux expirations de brevets. Certains se tournent aujourd'hui vers l'oncologie et renforcent leurs portefeuilles de nouveaux produits. Ainsi de nombreux anticancéreux et de nouvelles molécules issus de la recherche japonaise sont en phase II et III de développement ou en cours d'approbation. Les demandes d'AMM de ces prochains médicaments seront déposées simultanément sur les marchés japonais, européen et américain.

Les actions mises en place par le gouvernement conjuguées aux stratégies de développement des laboratoires ont permis à l'archipel de maintenir une part de marché et une croissance stables, contrairement aux pays occidentaux. Nul doute que l'Empire du Soleil Levant va rester attractif dans les prochaines années.

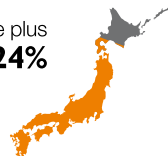


Un marché hautement surveillé

Depuis une dizaine d'année, les organismes de réglementation japonais sont parvenus à ramener les délais d'obtention d'une AMM à 13 mois. Les laboratoires déposent leur demande auprès du Pharmaceutical & Medical Devices Agency qui examine l'efficacité, la sécurité et la qualité du nouveau produit. Le Ministère de la Santé rend ensuite sa décision en concertation avec le Conseil des Affaires Pharmaceutiques, Alimentaire et du Système Sanitaire. Si aujourd'hui les firmes étrangères lancent directement leurs nouveaux produits sans passer par un intermédiaire local, certains industriels préfèrent l'alternative consistant à nouer des alliances stratégiques.

Le Japon en quelques chiffres :

- **128 millions** d'habitants
- Espérance de vie :
Hommes **79 ans**
Femmes **86 ans**
- Population de moins de 15 ans : **13%**
- Population de plus de 64 ans : **24%**
- Age médian : **45 ans**



L'ESTIA : un vivier d'ingénieurs et d'entrepreneurs

Sylvie Ponlot

Créée à l'initiative de la CCI de Bayonne en 1996, l'École Supérieure des Technologies Industrielles Avancées est la première école d'ingénieurs du Pays Basque (côté français). Elle accueille aujourd'hui plus de 170 étudiants. Grâce aux partenariats académiques diplômants avec l'École d'Ingénieurs de Bilbao et trois grandes universités anglaises, l'enseignement est trilingue et permet aux futurs ingénieurs d'obtenir un diplôme français et européen. Les disciplines enseignées recouvrent trois fonctions industrielles principales : conception numérique et innovation, mécatronique et systèmes embarqués, organisation et gestion industrielle. Le cursus pédagogique fait alterner enseignement théorique et stages pratiques.

Dynamiser et favoriser l'insertion des moins de 26 ans est un des engagements de Technoflex. La R&D de Technoflex accueille ainsi régulièrement en stage des étudiants de la 1^{re} à la 3^e année. En fonction de leur niveau d'étude, les stagiaires travaillent sur des modules de renforcement mécanique proposés par Technoflex et/ou abordent la gestion de mini projets. Ils sont supervisés par un responsable la R&D, un professeur expert et des tuteurs externes. Le stage de troisième année, d'une durée de 6 mois fait partie intégrante du mémoire présenté par l'étudiant.

ESTIA ENTREPRENDRE, le département de l'école dédié aux nouvelles technologies, s'est doté d'un incubateur et d'une pépinière d'entreprises innovantes. *"L'incubateur accompagne la future structure pendant les phases initiales de son développement : validation de la faisabilité du projet, élaboration d'un business plan, développement du produit, identification des futurs clients,.... Il accueille actuellement 15 entreprises"* souligne Jean-Roch Guirese, directeur de



l'ESTIA. "Dès que le projet est lancé, la nouvelle entreprise intègre la pépinière. Elle y trouve accompagnement et suivi pendant la phase de

démarrage, indispensables pour assurer sa pérennité". Une formule réussie ! Les 10 dernières années ont vu naître plus de 70 entreprises générant ainsi près de 700 emplois dont 75% d'ingénieurs.

Fortement impliquée dans son implantation locale, Technoflex s'investit également dans la Fondation d'Entreprise ESTIA, dont elle a été co-fondatrice, et qui regroupe des entreprises soucieuses de développer la convergence entre formations supérieures et recherche appliquée. C'est pour l'entreprise l'occasion de faire découvrir les métiers de la plasturgie et de la santé aux jeunes ingénieurs et de jouer pleinement son rôle social. Cinq ingénieurs ESTIA apportent aujourd'hui leur savoir faire à Technoflex.



Camille Azais,
apprenti ingénieur

« Depuis 2010, je suis une formation à l'ESTIA pour obtenir les diplômes d'Ingénieur en Organisation & Gestion Industrielle et d'Ingénieur Industriel de l'École de Bilbao. Venant des classes préparatoires Mathématiques et Physiques, option informatique, je n'avais encore jamais travaillé en entreprise. J'ai choisi d'effectuer mes deux années d'apprentissage à Technoflex. Outre sa proximité avec l'ESTIA, Technoflex a l'avantage d'être une entreprise à dimension humaine, mais surtout de posséder une grande composante informatique. Eric Pariès, mon maître d'apprentissage, m'a confié plusieurs projets de développement. J'ai ainsi développé et paramétré l'intégration des résultats des contrôles de nos produits de façon à les intégrer à notre GPAO (gestion de production assistée par ordinateur). J'ai également assuré le développement et le paramétrage d'applications de gestion du stock des magasins et formé les utilisateurs à ces nouveaux outils. Il a fallu aussi assurer la migration de la gestion des formations et des habilitations de la GPAO vers un nouvel outil SharePoint. Ces projets ont tous pour objectif d'optimiser l'utilisation du système d'information industriel de Technoflex. »

