

Année 2015

N° 064

THÈSE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Thomas LACOMBE

Présentée et soutenue publiquement le 25/09/2015

La gestion de projet dans l'industrie biopharmaceutique: application au développement et à l'industrialisation des bioprocédés de production d'anticorps monoclonaux dans une société de biotechnologie.

Président:

- Mr Christos Roussakis, Professeur de Biologie cellulaire et génétique moléculaire.

Membres du jury:

- Mr Jean-Michel ROBERT, Professeur de chimie thérapeutique.

- Mr Arsia AMIR-ASLANI, Directeur du programme Advanced Master "Biotechnology & Pharmaceutical Management" à Grenoble Ecole de Management.

- Mme Monica MALERBA, Project Manager, Novimmune.

SOMMAIRE

Remerciements	4
Tables des figures et tableaux.....	5
Abréviations	8
I- Introduction: contexte industriel	10
1. Biotechnologies: définition et évolution dans le domaine de la santé.	10
2. Dynamique industrielle de l'industrie pharmaceutique	11
2.1 Evolutions et contexte actuel.....	11
2.2 Financement des entreprises biopharmaceutiques	14
3 Intérêts de la gestion de projet dans la recherche et développement pharmaceutique.	16
II- La gestion de projet : présentation de la discipline.	20
1. Historique	20
2. Contexte et définitions	20
3. Evaluation et sélection des projets d'un portfolio.	22
4. Différentes approches de gestion de projet.	25
4.1 Approche traditionnelle.....	25
4.2 Autres approches	27
5. Structures organisationnelles.....	29
6. Acteurs du projet :	30
6.1 Chef de projet: un rôle d'influence au sein d'équipes multidisciplinaires.	30
6.2 Equipe projet	31
6.3 Parties prenantes ou « stakeholders ».	31
7. Gérer un projet	31
7.1 Phase d'initiation du projet	32
7.2 Phase de planification du projet.	32
7.3 Phase d'exécution.....	32
7.4 Phase de suivi et contrôle	33
7.5 Phase de clôture.....	33
8. Outils et techniques de gestion de projet.....	34
8.1 Outils stratégiques	34
8.2 Outils de planification.	34
8.3 Outils de communication :	43
8.4 Autres outils	43
III- Application de la gestion de projet dans un contexte de développement pharmaceutique.....	46
1. Contenu d'un projet R&D et contexte de gestion de projet.	46
1.1 Projet R&D pharmaceutique : de la molécule au médicament.	46
1.2 Durée et coûts des projets de développement des médicaments.	54
1.3 Organisation structurelle des entreprises biopharmaceutiques et impact sur les pratiques de gestion de projet.	54
1.4 Différents niveau de gestion de projet dans l'industrie biopharmaceutique.	55
2. Planification des projets et gestion de la capacité dans un contexte de développement pharmaceutique multi projet.....	59
2.1 Gestion des risques et de l'incertitude sur des projets R&D pharmaceutiques.....	59
2.2 Planification d'un projet R&D pharmaceutique.....	61
2.3 Gestion de la capacité dans les entreprises biopharmaceutiques	62
3. Gestion de projet au niveau fonctionnel: application aux activités CMC pour le développement d'anticorps monoclonaux.....	63
3.1. Présentation des activités CMC et de leur contexte pour une NEB.	64
3.2 Challenges dans la planification et la gestion des ressources d'un projet CMC.....	65

IV- Etude de cas dans le département Bioprocess R&D à Novimmune.	67
1. Présentation de l'entreprise	67
1.1 Novimmune	67
1.2 Présentation des programmes de développement à Novimmune	69
1.3. Présentation du département Bioprocess R&D.	71
1.4 Des challenges différents selon le stade de développement.....	72
2. Gestion des projets CMC dans le département Bioprocess R&D.	76
2.1 Définition du contenu des projets.....	76
2.2 Planification des projets	82
2.3 Outils de communication	87
2.4 Gestion des ressources et de la capacité.	87
3. Optimisation de la gestion des ressources et de la capacité dans le département Bioprocess R&D.	90
3.1 Processus initial d'allocation et de gestion des ressources génériques.	90
3.2 Challenges et limites du processus d'allocation des ressources génériques.	92
3.3 Principales variables à prendre en compte pour permettre l'individualisation de la gestion des ressources.	92
3.4 Implémentation du changement dans le département	95
4. Impact du nouveau processus d'allocation des ressources nominatives	104
Conclusion et perspectives.....	107
Références.....	109
Annexes.....	112

Remerciements

Cette thèse est le fruit de mes travaux et recherches réalisés dans le cadre de mon stage de Master Spécialisé à Novimmune, société biopharmaceutique implantée à Genève.

Je tiens donc à remercier Marie KOSCO-VILBOIS, CSO à Novimmune, Keith WILSON, chef du département Bioprocess R&D et Monica MALERBA, Project Manager dans le département Bioprocess R&D pour m'avoir donné l'opportunité de réaliser ce stage au sein de Novimmune.

Je remercie Monica MALERBA, Laura DI GRAZIA et Aiala LORENTE-TRIGOS pour leur accueil au sein de l'équipe de gestion de projet du département Bioprocess R&D et pour leur disponibilité pour partager leurs expériences et connaissances en gestion de projet et en production de mAb.

Je remercie également tous mes collègues de Novimmune qui ont rendu ce stage aussi enrichissant.

Mes remerciements s'adressent particulièrement à Arsia AMIR-ASLANI et Pete HARPUM, Professeurs dans le Master Spécialisé « Management des entreprises biotechnologiques » à Grenoble Ecole de Management pour leurs soutiens et conseils durant ce stage.

Je remercie aussi ma petite amie qui m'a accompagné, soutenu et supporté durant ce stage.

Je tiens à remercier sincèrement mon frère et ma sœur pour ces belles années d'études et tous les bons moments partagés, ainsi que mes parents pour leur soutien et leurs conseils précieux durant mon cursus universitaire.

Enfin, je remercie le professeur Jean-Michel ROBERT pour avoir accepté d'être mon directeur de thèse et tout le corps professoral de la faculté de Pharmacie de Nantes pour avoir rendu ces études aussi intéressantes.

Thomas Lacombe

Tables des figures et tableaux

Figure 1: Vagues successives d'alliances sur les plateformes technologiques entre les grands groupes pharmaceutiques et les entreprises biotechs. (Source 9)

Figure 2: Dépense R&D et nombre de nouvelles molécules approuvées entre 1995 et 2006. (Source 16)

Figure 3: Relation entre la gestion de portefeuille, de programme et de projet et les objectifs stratégiques au sein d'une entreprise pharmaceutique. (Inspiré de la source 17)

Figure 4 : Exemple d'arbre décisionnel pour une molécule en développement clinique. (Source 19)

Figure 5: Représentation du triangle des triples contraintes caractéristique de l'approche traditionnelle de gestion de projet.

Figure 6: Principaux domaines de connaissance nécessaire pour gérer un projet selon la méthodologie du PMBOK.

Figure 7: Cycle de vie du projet selon la méthodologie de gestion de projet du PMBOK.

Figure 8 : Etapes standard de gestion et de contrôle d'un projet. (Source 17)

Figure 9: Représentation des relations possible entre 2 tâches successives A et B.

Figure 10: Représentation d'un diagramme de Gantt dans le logiciel MS Project.

Figure 11: Processus général de gestion de la capacité dans un environnement R&D (Source: HARPUM.P, « The planning and management of capacity in R&D », Mannaz consulting, 2009)

Figure 12: Processus standard de gestion des risques et opportunités.

Figure 13: Matrice de hiérarchisation des risques et opportunité.

Figure 14: Exemple de matrice RACI permettant de déterminer les rôles et responsabilités des acteurs d'un projet.

Figure 15: Représentation schématique des grandes étapes d'un projet de développement pharmaceutique

Figure 16: Représentation schématique d'une équipe projet R&D pharmaceutique (inspiré de la source 14)

Figure 17: Application du processus « Stage Gate » au développement pharmaceutique. (Inspiré de la source 44)

Figure 18: Représentation d'une équipe projet dans une fonction CMC (Inspiré du département Bioprocess R&D à Novimmune).

Figure 19: Organisation générale de Novimmune

Figure 20: Organisation matricielle faible à Novimmune.

Figure 21: Représentation schématique de l'organisation du département the Bioprocess R&D.

Figure 22: WBS d'un projet CMC dans le département Bioprocess R&D.

Figure 23: Modélisation du flot des activités d'un projet CMC dans le département Bioprocess R&D.

Figure 24: Exemple de planning projet obtenu à l'aide du logiciel MS Project

Figure 25: Exemple de feuille de route utilisé dans le département pour communiquer le déroulement des activités avec les différentes parties prenantes du projet et visualiser les principaux jalons.

Figure 26: Exemple de diagramme de Gantt détaillé pour le suivi des activités PCS du programme 1.

Figure 27: Capture d'écran de MS Project présentant les noms des ressources génériques du département.

Figure 28: Capture d'écran du pool de ressource obtenu grâce à MS Project.

Figure 29: Graphique d'utilisation des ressources pour le département Bioprocess R&D pour l'année 2014.

Figure 30: Processus d'allocation des ressources dans un environnement R&D multi projet selon M.H.A.HENDRIKS et.al⁵¹

Figure 31: Organigramme du département Bioprocess R&D.

Figure 32: Tableau Excel utilisé pour lister les activités « overhead et estimer le temps qui leurs sont dédiés selon le grade de la ressource

Figure 33: Fichier MS projet listant les activités overhead du département et comptabilisant les ressources associées.

Figure 34: Capture d'écran de la WBS d'une campagne de production dans le cadre des études PCS. En jaune, l'activité « Analytics » de contrôle analytique de la qualité du mAb et les ressources génériques ANA-PV et BIOANA qui y sont allouées.

Figure 35: détail de l'activité PQA appelée "Analytics" dans le projet 1.

Figure 36: matrice d'allocation des ressources ANA-PV à l'activité « Analytics ».

Figure 37: Base de donnée des estimations de durée de chaque test analytique par intervalle d'échantillons, ici 0-10 échantillons.

Figure 38: Matrice d'estimation des ressources ANA-PV.

Figure 39: WBS d'une campagne de production après allocation des ressources nominatives. En jaune, les activités PQA analytiques et bioanalytiques

Figure 40: Pool de ressource avec le nouveau processus d'allocation nominative des ressources.

Figure 41: Présentation de l'interface MS Project permettant d'afficher la liste des activités d'une ressource et son graphique d'utilisation sur une échelle de temps choisie.

Tableau 1: différentes étapes et source de financement pour une start-up de biotechnologie.

Tableau 2: questions de la gestion de capacité et outils permettant d'y répondre.

Tableau 3: principales méthodes analytiques utilisées pour évaluer la qualité et activité des mabs.

Tableau 4: présentation des principales questions inhérentes au processus de changement d'allocation des ressources et ses principaux livrables attendus.

Abréviations

A280	Absorbance at 280nm wave length
ADN	Acide désoxyribonucléique
AMM	Autorisation de Mise sur le marché
AQ	Assurance Qualité
CAR-T	Chimeric Antigen Receptor-T
CHO	Chinese Hamster Ovary
CQA	Critical Quality Attributes
CLG	Cell Line Generation
CLSS	Cell Line Stability Study
CMC	Chemistry Manufacturing and Control
CMO	Contract Manufacturing Organization
CMC	Chemistry Manufacturing and Control
CPM	Critical Path Methodology
CPP	Critical Process Parameter
CRO	Contract Research Organization
DLT	Dose Limite Toxique
DP	Drug Product
DR	Dose Recommandée
DS	Drug Substance
DSP	Down Stream Processes
ESTM	Exploratory Science and Translational Medicine
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
ERP	Entreprise Resource Planning
FACS	Fluorescence-activated cell sorting
FDA	Food and Drug Administration
FFF	Field Flow Fractionation
FMAT	Fluorometric Microvolume Assay Technology
GS	Glutamine synthase
GMP	Good Manufacturing Practice
GLP	Good Laboratory Practice
HCP	Host Cell Protein
HLH	Hemophagocytic lymphohistiocytocysis
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
ICH	International Conference on Harmonization
(ic)IEF	(Imaging capillary)Isoelectric focusing
IgG	Immunoglobuline G
IMPD	Investigational Medical Product Dossier
IND	Investigational New Drug
IPMA	International Project Management Institution
LCS	Lead Candidate Selection
LSRT	Laboratory Scale Run Through
OCDE	Organisation de coopération et de développement économique
M&A	Merger & Acquisition

mAb	Monoclonal Antibody
MCB	Master Cell Bank
MS	Mass Spectrometry
MSX	Methionine Sulphoximine
NEC	Nouvelle entité chimique
NEB	Nouvelle entité Biologique
NPV	Net Present Value
PCS	Process Characterization Study
qPCR	quantitative Polymerase Chain Reaction
PERT	Programme Environment Review Technique
PK/PD	Pharmaco-kinetic / Pharmacodynamic
PMBOK	Project Management Body of Knowledge
PMI	Project Management Institute
PPD	Process Purification Development
PPQ	Process Performance Qualification
PQA	Product Quality Analysis
QbD	Quality by Design
QC	Quality Control
R&D	Research and Development
RCPS	Resource Constraint Project Scheduling Problem.
REP	Réunion Equipe Projet
RP-HPLC	Reverse-Phase-HPLC
SDS-PAGE	Sodium dodecyl sulfate polyacrylamide gel electrophoresis
SEC-HPLC	Size Exclusion Chromatography
UE	Union Européenne
UF/DF	Ultra Filtration/Diafiltration
USP	Up Stream Processes
WBS	Work Breakdown Structure

I- Introduction: contexte industriel

1. Biotechnologies: définition et évolution dans le domaine de la santé.

Les biotechnologies regroupent l'ensemble des disciplines utilisant des procédés cellulaires ou biomoléculaires afin de développer des produits et services dans divers secteurs économiques tels que l'agriculture, l'industrie ou la santé. L'OCDE définit les biotechnologies comme « l'application de la science et de la technologie à des organismes vivants, de même qu'à ses composantes, produits et modélisations, pour modifier des matériaux vivants ou non vivants aux fins de la production de connaissances, de biens et de services ». Cette thèse se concentre sur l'application des biotechnologies au domaine de la santé. Plus spécifiquement, nous allons étudier le cas des organisations biopharmaceutiques définies par l'OCDE comme des sociétés dédiées aux biotechnologies dont les activités prédominantes sont la recherche et le développement de produits pharmaceutiques.

L'industrie biopharmaceutique a commencé dans le milieu des années 1970, début des années 1980, quand les premières expérimentations de clonage par la méthode de l'ADN recombinante ont permis l'industrialisation de la production et la commercialisation de protéines naturelles. A titre d'exemple, l'insuline recombinante fut la première protéine recombinante commercialisée en 1982 par l'entreprise californienne Genentech. Plus tard, le développement de la biologie moléculaire a permis des avancées technologiques dans le domaine de la recherche médicamenteuse et avec l'avènement du séquençage du génome humain a contribué à une meilleure compréhension des voies de signalisation des maladies permettant le développement de protéines synthétiques ou hybrides comme les immunocytokines, les thrombolytiques synthétiques ou les anticorps monoclonaux¹.

Ces vingt dernières années, les biotechnologies sont devenues une discipline prédominante dans la recherche et développement de produits pharmaceutiques si bien que l'industrie pharmaceutique qui s'est longtemps concentrée sur la recherche et développement de nouvelles entités chimiques (NEC) se concentre désormais sur le développement de nouvelles entités biologiques (NEB). En effet, en raison de leurs mécanismes d'actions plus ciblés et souvent mieux tolérés, les NEB représentent un fort potentiel pour délivrer des solutions thérapeutiques innovantes contre les maladies humaines. L'exemple le plus caractéristique pour illustrer cet engouement de la R&D pharmaceutique pour les NEB est celui des anticorps monoclonaux, dit mAbs (monoclonal antibodies).

¹ LEWIS P., "Recombinant protein drugs, Book review", *Br J Clin Pharmacol*, 53(4): 411, Apr 2002.

Les premiers mAbs ont été développés en 1975 par Georges Köhler *et.al* par la technologie de l'hybridome. Cependant, leurs applications thérapeutiques furent limitées chez l'homme en raison de leurs natures murines qui engendrent une réponse immunologique les neutralisant une fois administrés. Par la suite, le développement de l'ingénierie génétique a permis de développer des anticorps chimériques mieux tolérés chez l'homme. Aujourd'hui, l'utilisation de lignées de cellules de mammifères telles que les cellules CHO et les techniques d'humanisation des anticorps permet la production industrielle de mAbs humanisés voire entièrement humains avec des profils pharmacocinétiques et de tolérances similaires à des immunoglobulines humaines faisant de ces NEB des agents thérapeutiques de choix contre le cancer ou autres maladies auto-immunes. Le premier anticorps thérapeutique fut approuvé en 1986 par la FDA et depuis, de nombreux autres ont atteint le marché dans de nombreuses indications. En Novembre 2014, 47 mAbs ont été approuvés et commercialisés aux Etats-Unis et en Europe. Au rythme actuel des approbations par la FDA qui est d'environ 4 nouvelles entités chaque année, il est estimé que 70 mAbs seront sur le marché d'ici 2020 avec des ventes mondiales estimées à 125 milliards de dollars².

Aujourd'hui, de nouveaux formats d'anticorps sont développés comme les fragments d'anticorps, les nanobodies, les anticorps bispécifiques ou les mixtures d'anticorps pour élargir les indications de ces agents thérapeutiques tout en augmentant leurs spécificités et efficacités. Les immunothérapies connaissent aussi actuellement un intérêt grandissant dans l'industrie pharmaceutique. Avec des technologies comme les vaccins thérapeutiques ou les Chimeric Antigen Receptor T-cells (CAR-T cells), les biotechnologies sont au service du système immunitaire du patient qui est modifié, éduqué, pour combattre des maladies comme le cancer ou des maladies infectieuses. L'industrie pharmaceutique peut bénéficier de ces avancées technologiques dans le domaine des biotechnologies pour relever les nombreux challenges auxquelles elle est confrontée et augmenter la productivité de sa R&D pour répondre aux besoins grandissants des patients dans de nombreuses indications³.

2. Dynamique industrielle de l'industrie pharmaceutique

2.1 Evolutions et contexte actuel

Ces 20 dernières années, l'industrie pharmaceutique a été confrontée à différents challenges qui l'ont mené à un changement de dynamique et de modèle économique. Dans un contexte de compétition grandissante avec les médicaments génériques, de temps de développement très long, d'expiration de brevet des principaux médicaments blockbusters, de pressions grandissantes des gouvernements sur le taux de remboursement, l'un des défis majeurs

² JONES D. *et al.*, "The therapeutic monoclonal antibody market", *mAbs*, Volume 7, Issue 1, p 9 – 14, 2015

³ GAO J. *et al.*, "Advances in the Development of Cancer Immunotherapies", *Trends in Immunology*, vol 34, issue 2, p 90–98, Feb 2013.

de l'industrie pharmaceutique est d'augmenter la productivité de sa R&D⁴. Avec l'évolution des biotechnologies et de ses applications dans le domaine de la santé, les grands groupes pharmaceutiques se sont alors progressivement tournés vers cette discipline prometteuse comme nouvelle source d'innovation. En conséquence, de nombreuses fusions et acquisitions (M&A pour Merger & Acquisition) se sont opérées ces dernières années afin que les groupes pharmaceutiques puissent rapidement acquérir de nouvelles technologies et savoir-faire en matière de biotechnologies, comblant ainsi leur déficit d'innovation. En effet, avec une approche de drug discovery principalement basée sur la chimie, les grands groupes pharmaceutiques n'avaient initialement pas l'expertise ni les ressources nécessaires pour se lancer dans la R&D biotechnologique. Cependant, à l'inverse des petites sociétés biopharmaceutiques spécialisées dans ce domaine, les grands groupes pharmaceutiques ont l'expertise et les moyens nécessaires pour le développement clinique et la soumission aux instances réglementaires des candidats médicaments⁵. Ce nombre croissant de M&A dans l'industrie du médicament a permis aux grands groupes pharmaceutiques de devenir plus compétitifs grâce à la reconfiguration de leurs ressources, compétences et technologies, leur permettant de redéfinir leurs stratégies et domaines d'expertises dans un environnement très compétitif et d'évolutions technologiques rapides⁶. Pour illustrer cette tendance qui est toujours d'actualité aujourd'hui, nous pouvons citer l'exemple du groupe Suisse Roche qui a acquis la société biopharmaceutique californienne Genentech en 2009, alors leader mondial de la R&D biotechnologique dans le domaine de la santé. L'offre publique d'achat (OPA) du géant Américain Pfizer sur l'autre géant Anglais AstraZeneca en 2014 illustre l'apogée de ces transactions stratégiques avec toujours le même objectif d'augmenter la productivité de la R&D pharmaceutique. Cependant, les M&A ne sont pas le seul moyen pour que les groupes pharmaceutiques puissent augmenter la productivité de leur R&D et assurer leur viabilité et leur succès économique. Les coûts grandissants de la R&D pharmaceutique et les faibles chances de retour sur investissement poussent de plus en plus les entreprises pharmaceutiques à partager les risques en s'engageant dans des accords de co-développement, des alliances stratégiques leur permettant de partager des plateformes technologiques ou des accords de commercialisation avec des sociétés biopharmaceutiques. La figure 1 illustre cette tendance montrant les vagues successives d'alliances pour des plateformes technologiques entre groupes pharmaceutiques et sociétés de biotechnologies.

⁴ PAUL S.M. *et al.*, "How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry's grand challenge", *Nature reviews Drug Discoveries*, Vol 9, p 203-214, 2010.

⁵ PISANO G.P., "R&D Performance, Collaborative Arrangements, and the Market-for- Know-How: a Test of the "Lemons" Hypothesis in Biotechnology", *Harvard Business School*, 1997.

⁶ AMIR-ASLANI A. *et al.*, "Mergers and Acquisitions Dynamics in the Biotechnology Industry", *International Journal of Pharmaceutical Medicine*, 21 (2): 147-156, 2007.

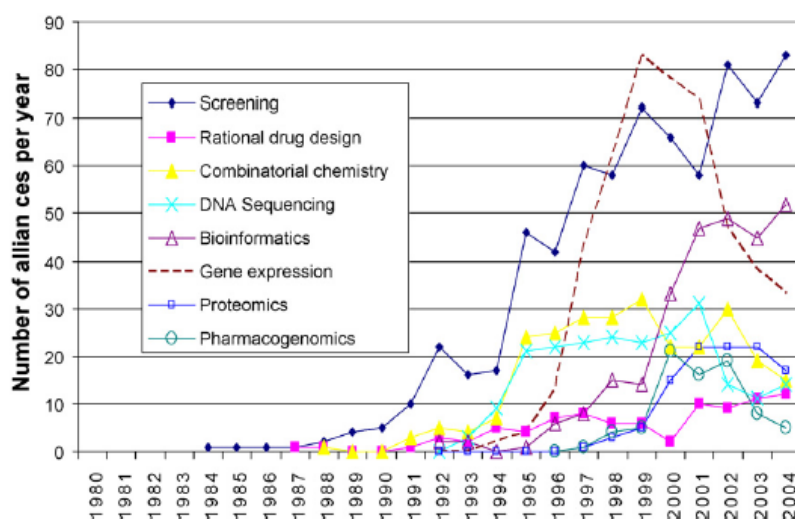


Figure 1: vagues successives d'alliances sur les plateformes technologiques entre les grands groupes pharmaceutiques et les entreprises biotech. (Source ⁷)

Ces alliances stratégiques et accords de commercialisation permettent également aux groupes pharmaceutiques d'acquérir des candidats médicaments en phase avancée de développement, leur évitant ainsi des coûts importants de R&D tout en minimisant les risques d'échec. Un bon exemple pour illustrer cela est l'accord de co-développement et de commercialisation signé en Avril 2015 d'un montant de 1,275 milliard de dollars entre la société de biotechnologie française Innate Pharma et Medimmune, le bras R&D biotechnologique du géant AstraZeneca pour un anticorps en développement en immuno-oncologie⁸.

L'émergence des biomarqueurs ces dernières années est également une évolution scientifique majeure qui bouleverse le modèle économique de l'industrie pharmaceutique. En effet, en permettant une stratification des patients selon leur profil génétique et en permettant de prédire le taux réponse au traitement, l'avènement des biomarqueurs a créé un changement de paradigme dans l'approche thérapeutique en passant d'une approche de traitement de masse avec les médicaments blockbusters vers une approche de médecine plus personnalisée⁹.

Enfin, en parallèle de toutes ces évolutions, le développement des CMO (Contract manufacturing organization) et CRO (Contract Manufacturing Organization) a permis aux entreprises biopharmaceutiques de pouvoir développer une expertise dans un domaine spécifique de la chaîne de valeur pharmaceutique (ex. Drug Discovery) tout en externalisant les autres.

⁷ M.HOPKINS *et al.*, « The myth. Of the biotech révolution: an assessment of technological, clinical and organizational change », *Research Policy*, vol.36,no.4, pp.566-589, May 2007.

⁸ www.innate-pharma.com, communiqué de presse, Avril 2015.

⁹ AMIR-ASLANI A. *et al.*, "The future of drug discovery and development: Shifting emphasis towards personalized medicine", *Technological Forecasting & Social Change*, vol 77, issue 2, p203-217, 2010.

Globalement ces 20 dernières années, l'industrie pharmaceutique a subi un changement de dynamique industrielle où les biotechnologies ont pris une place prépondérante. Le modèle d'entreprise historique intégrant l'ensemble de la chaîne de valeur avec une R&D principalement tournée vers la chimie et commercialisant des molécules blockbusters (Modèle FIPCo pour Fully Integrated Pharmaceutical Company) a changé pour un modèle « Open innovation » avec des entreprises plus spécialisées et dans un environnement économique davantage tourné vers la coopération. Cependant, M.Hopkins *et.al* (M.Hopkins *et.al*, 2007⁷) nuancent une « révolution biotech » dans l'industrie du médicament, la qualifiant même de mythe. Les auteurs mettent plutôt en évidence l'aspect incrémental du changement technologique que représente l'avènement des biotechnologies dans le développement de nouveaux médicaments. Selon eux, elles ont notamment permis grâce à la génomique, d'augmenter le nombre de cibles potentielles mais à ce jour on ne peut pas parler de révolution d'un point de vue clinique. L'amélioration de la productivité R&D passerait plutôt par une meilleure utilisation et allocation des ressources et un changement organisationnel au sein des entreprises. Les auteurs s'accordent cependant sur le fait qu'un secteur purement « Biotech » a émergé ces dernières années.

Etant donné des temps de développement très longs et des taux de d'attrition très élevés pour amener une molécule sur le marché, de nombreuses entreprises biopharmaceutiques se retrouvent sans source de revenu à partir d'un produit commercialisé, et ce sur des périodes pouvant atteindre 10 à 20 ans. Il est donc nécessaire pour ces sociétés de développer des stratégies et modèles d'entreprises qui leurs permettront de financer leurs projets pour les amener le plus loin possible dans le cycle de développement du médicament.

2.2 Financement des entreprises biopharmaceutiques

Contrairement aux grands groupes pharmaceutiques ou entreprises biopharmaceutiques établies bénéficiant d'une source de revenu issue de médicaments commercialisés tels que Genentech ou Amgen, le principal challenge pour une jeune société biopharmaceutique dans l'économie d'aujourd'hui est de s'assurer une source de revenu au travers de financements qui lui permettront de survivre dans un environnement très compétitif et hautement réglementé. Avant la crise économique de 2008, de nombreuses sociétés biopharmaceutiques se sont développées, particulièrement aux Etats-Unis grâce à de nombreuses levées de fonds d'investissements de capitaux risques et un nombre croissant d'alliances R&D avec des groupes pharmaceutiques¹⁰. A

¹⁰ LAZONIC W. *et al.*, "US biopharmaceutical finance and the sustainability of the biotech business model", *Research Policy*, vol 40, p 1170– 1187, 2011.

partir de cette date, les activités de capital investissement par des capitaux-risqueurs (Venture capitalists) se sont raréfiées ce qui a conduit à une compétition accrue entre les sociétés biopharmaceutiques pour lever des fonds auprès de ces capitaux-risqueurs ou de grands groupes pharmaceutiques.

Selon le niveau de maturité de la société biopharmaceutique, différents modes de financements sont possibles. Pour une start-up de biotechnologie, les capitaux d'amorçage proviennent de fonds privés pouvant inclure le fondateur lui-même ou sa famille et collaborateurs, des investisseurs providentiels (Business angels) ou des subventions gouvernementales. Ces financements permettent à la start-up de se développer jusqu'à ce que des investisseurs institutionnels (capitaux risqueurs, compagnie d'assurances, fonds de pension) soient intéressés d'investir dans la société biopharmaceutique ou que des groupes pharmaceutiques souhaitent établir une alliance de co-développement ou de commercialisation sur un candidat médicament. Dans ce cas, la société biopharmaceutique pourra alors s'assurer une source de revenu au travers de jalons de paiements, de paiements de royalties sur la propriété intellectuelle, des plateformes technologiques etc. Ce stade est généralement atteint quand la société biopharmaceutique a réussi à atteindre et valider un essai clinique de phase 2 pour un candidat médicament, c'est à dire que la preuve de concept est établie et que le risque d'échec est nettement diminué. En conséquence, une start-up de biotechnologie possédant un pipeline de molécules à un stade précoce de développement est bien plus risquée qu'une société biopharmaceutique à un stade plus avancé avec un pipeline plus important constitué de candidats à différents stades de développement. Il est donc crucial pour les jeunes entreprises biopharmaceutiques de réussir à développer un pipeline équilibré afin de rester attractif aux yeux des investisseurs ou partenaires potentiels.

L'ultime objectif pour un investisseur qui mise sur une société biopharmaceutique est de trouver une voie de sortie afin d'obtenir un retour sur investissement. Etant donné la durée importante du cycle de développement d'un médicament, ce retour sur investissement ne peut avoir lieu avant 10 à 20 ans. Ces voies de sorties incluent soit une introduction en bourse, c'est à dire que l'entreprise devient publique et des parts peuvent être achetées et vendues sur les marchés, soit une fusion acquisition où une partie ou la totalité de l'entreprise peut être vendue à un autre groupe pharmaceutique acquéreur. Tous ces modes de financements ne sont pas incompatibles mais sont au contraire bien souvent couplés afin d'augmenter les sources de revenus. Le tableau 1 récapitule l'ensemble de ces mécanismes de financement.

Phase d'investissement	Stade de développement du pipeline	Investisseurs
Initial	Recherche – Préclinique	Fondateurs et collaborateurs Investisseurs providentiels

		Subventions gouvernementales
Intermédiaire	Préclinique Clinique phase I/II	Capital-risqueurs Compagnies d'assurances, fonds de pension... Alliances R&D avec des groupes pharmaceutiques : jalons de paiements, paiements de royalties sur la propriété intellectuelle...
Avancé	Clinique phase II/III	Introduction en Bourse Fusion Acquisition (M&A)

Tableau 1: différentes étapes et source de financement pour une start-up de biotechnologie.

La situation optimale pour une start-up biopharmaceutique souhaitant garder son intégrité serait de pouvoir commercialiser un médicament avec ses propres ressources ce qui est quasiment impossible pour un médicament indiqué contre une maladie à forte prévalence. En effet, dans ce cas, les coûts de développement des phases II et III ainsi que les coûts liés aux approbations réglementaires seraient trop élevés pour une société biopharmaceutique aux ressources limitées. En conséquence, une stratégie fréquemment employée par les sociétés biopharmaceutiques est de se concentrer sur des marchés niches. En effet, développer un médicament indiqué dans une maladie orpheline est moins long et moins coûteux grâce à un développement clinique plus rapide lié à un nombre de patients à recruter plus faible, et à un processus d'approbation réglementaire allégé (Assistance à la rédaction des protocoles, frais de soumission réduits etc.). E. Fagnan *et al.*¹¹ ajoute "les projets de développement de médicaments orphelins ont fréquemment des taux de succès plus élevés et des délais d'accès au marché plus court tout en gardant la possibilité de générer des revenus sur le long terme comparable aux médicaments non-orphelins malgré des populations cibles bien moindre ». En conséquence, les médicaments orphelins ont des taux d'échec plus faible que les autres médicaments et grâce à une exclusivité commerciale de 10 ans accordée par les instances réglementaires européennes, ils représentent un avantage compétitif certain pour les entreprises qui les développent et espèrent pouvoir les commercialiser.

3 Intérêts de la gestion de projet dans la recherche et développement pharmaceutique.

La R&D est un élément crucial dans une entreprise afin d'assurer son succès économique et sa pérennité par le développement de nouveaux produits qui répondront à la demande des clients tout en améliorant l'efficacité de ses procédés. Dans l'industrie pharmaceutique, la R&D a

¹¹ FAGNAN D.E. *et al.*, "Financing drug discovery for orphan Diseases", *Drug Discovery Today*, Vol 19, issue 5, p533-538, 2014.

pour but de découvrir des traitements innovants afin de répondre à la demande des patients et combler des besoins médicaux non satisfaits tout en atteignant les objectifs stratégiques de l'entreprise. Cependant, pour rester compétitif dans un environnement économique, réglementaire et politique très exigeant, les entreprises biopharmaceutiques doivent réduire les durées de développement, abandonner rapidement les projets peu prometteurs, améliorer la capacité de recrutement des patients dans les essais cliniques, améliorer le processus d'élaboration des protocoles, contrôler les coûts de développement, assurer le maintien de la qualité, concentrer de ressources limitées dans les aires thérapeutiques à forts besoins médicaux et accroître significativement la productivité de leur R&D¹².

La solution adoptée par la majorité des entreprises pharmaceutiques pour atteindre ces objectifs a été d'adopter des méthodes de gestion de projet (Project management) dans leurs activités. D'après la célèbre institution de gestion de projet américaine *Project Management Institute* (PMI), la gestion de projet se définit comme l'application des connaissances, compétences, outils et techniques aux activités du projet afin d'atteindre les objectifs de celui-ci. Un projet est défini comme « *une entreprise temporaire menée dans le but de créer un produit, un service ou un résultat unique* »¹³. La nature temporaire d'un projet indique qu'il possède une date de début et de fin définie. Le fait qu'il soit unique indique qu'il ne s'agit pas d'une opération répétitive, même si le résultat peut l'être. Quand le projet est terminé, les objectifs de celui-ci ont été atteints. La R&D peut être classifiée comme un projet de part son aspect unique et temporaire.

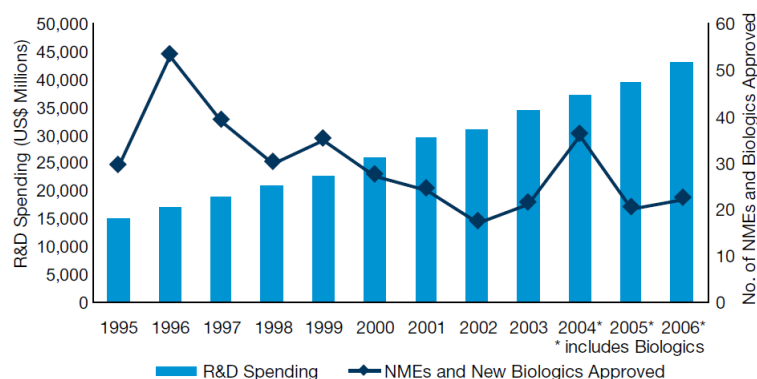
Historiquement, une des raisons principales qui a justifié l'implémentation de la gestion de projet dans le développement pharmaceutique est liée au fait que les temps de développement de médicaments ont augmenté de façon consistante jusqu'à la fin de années 1980, ce qui devint alors une tendance inquiétante pour l'industrie pharmaceutique. Le recrutement d'experts en gestion de projet et en planification a alors été considéré comme la meilleure façon de renverser cette tendance et essayer d'accélérer l'arrivée sur le marché de nouveaux médicaments.

Ces deux dernières décennies, malgré les nombreux facteurs qui auraient pu allonger le temps de mise sur le marché des nouveaux médicaments, l'implémentation de la gestion de projet dans l'industrie pharmaceutique peut être considérée comme un élément stabilisateur du temps de développement des nouveaux médicaments¹⁴. Toutefois, pendant la même période, les coûts de développement ont continué d'augmenter alors que le nombre de nouveaux médicaments obtenant une AMM a diminué comme représenté sur la figure 2.

¹² KAITIN K.I. *et al.*, "Deconstructing the Drug Development Process: The New Face of Innovation", *Clin Pharmacol Ther*; 87(3): 356–361, 2010.

¹³ PMI, *Project Management Body of Knowledge*, Fourth edition, 2008.

¹⁴ HYNES M.D III, "Project and capacity management: an application to drug development", *Computers and Chemical Engineering*, vol 33, N°12, p1994 – 1998, 2009.



Sources: FDA/CDER Data, PhRMA data, PricewaterhouseCoopers analysis
 Note: Data on R&D spending for non-PhRMA companies are not included here, because they are not available for all 11 years

Figure 2: dépenses R&D et nombre de nouvelles molécules approuvées entre 1995 et 2006¹⁵.

La gestion de projet en R&D est une discipline qui peut répondre aux besoins de l'industrie pharmaceutique en terme de réduction des coûts et de contrôle des risques de développement. Ceci est d'autant plus important aujourd'hui si on considère le prix des nouveaux médicaments, la pression des gouvernements sur le remboursement et l'accès aux médicaments dans les pays émergents.

Développer un nouveau médicament est un processus long et coûteux impliquant de nombreux professionnels et parties prenantes, caractérisé par un degré de complexité et d'incertitude important, nécessitant donc des pratiques de management adaptées pour relever ces défis et assurer le succès des entreprises biopharmaceutiques qui les développent. La gestion de projet consiste à déterminer un plan de travail pour chaque projet en y identifiant rigoureusement toutes les phases, les principales activités de ces phases et les tâches qui les composent. Cela consiste également à gérer et allouer des ressources limitées sur les projets de développement clés afin de pouvoir établir une prévision des besoins en ressources, établir le budget et contrôler les dépenses dans le but final d'aider les entreprises biopharmaceutiques à mieux gérer l'avancée des projets de leur portfolio dans le respect des temps et coûts impartis et au niveau de qualité exigé. Dans une industrie faisant face à des changements technologiques rapides, organiser les activités par projets est une façon pour les entreprises pharmaceutiques de rester flexible et de s'adapter rapidement aux changements¹⁶. De plus, le temps d'accès au marché pour les médicaments en développement étant devenu un élément déterminant pour le succès des entreprises biopharmaceutiques, développer des méthodes de planification performantes, contrôler les délais et évaluer les risques tout en assurant la qualité du produit sont devenus des éléments critiques. En répondant à ces défis, la gestion de projet est censée contribuer à un accès

¹⁵ PwC, "Which path will you take", *Pharma 2020: The Vision*, p6, 2015.

¹⁶ DUNSON T.R. in HARPUM P., *Portfolio Program and Project management in pharmaceutical and biotechnology industries*, Wiley, 2010, Part I, Chap 1, p 3-4.

des nouveaux médicaments au marché de façon plus fiable et dans le respect des coûts, délais et de la qualité.

II- La gestion de projet : présentation de la discipline.

1. Historique

La gestion de projet a été introduite au début des années 1950 par des entrepreneurs de l'armée Américaine qui cherchaient un moyen efficace d'accélérer le développement de nouvelles technologies¹⁶. D'autres secteurs industriels comme la construction ou l'aérospatial avec des environnements complexes et incertains, faisant face à des contraintes de temps et de coûts de développement importants ont implémentés la discipline de la gestion de projet dès le début des années 1960. En considérant la complexité des projets R&D pharmaceutiques et les conséquences financières d'une arrivée tardive d'un nouveau médicament sur le marché, il paraîtrait censé qu'il en soit de même dans l'industrie du médicament. Cependant, l'implémentation de la gestion de projet dans l'industrie pharmaceutique a été plus lente comparée à d'autres industries, et elle ne s'est réellement mise en place que vers la fin des années 1980 quand la maîtrise des coûts et durées de développement ont commencé à devenir critiques pour faire face à une compétition et une pression sur les marges grandissantes¹⁷. T. Cookes-Davies *et.al* (2003)¹⁸ ont montré que les domaines industriels précurseurs dans l'implémentation de la gestion de projet tels que la défense ou l'industrie pétrochimique ont un niveau de maturité en gestion de projet plus élevé en comparaison aux industries l'ayant implémenté plus tardivement comme l'industrie pharmaceutique. Aujourd'hui, la gestion de projet est une discipline reconnue dans diverses industries comme le meilleur moyen de faire avancer le travail dans le respect des coûts, des délais et de la qualité du produit final.

2. Contexte et définitions

Pour comprendre la place et le rôle de la gestion de projet dans une entreprise, il est essentiel de comprendre comment elle s'inscrit dans celle-ci. Une entreprise dans l'industrie pharmaceutique possède un portefeuille de produits au stade R&D aussi appelé portfolio. Un portfolio est défini comme un groupe de programmes ou larges projets, indépendants ou non, et dont le but est de répondre à un groupe d'objectifs stratégiques. Afin d'exister et de progresser dans un environnement très risqué, coûteux et hautement compétitif, les entreprises biopharmaceutiques doivent adopter une stratégie claire, effectuer des analyses financières et évaluer les risques afin d'établir un portfolio composé de différents programmes ou projets de

¹⁷ HARPUM P. "Portfolio Program and Project management in pharmaceutical and biotechnology industries", Wiley, 2010.

¹⁸ COOKES DAVIES T. et al., "The maturity of project management in different industries: An investigation into variations between project management models", *International Journal of Project Management*, Vol 21, p471-478, 2003.

développement de candidats médicaments. La gestion du portfolio permet de traduire stratégiquement les objectifs souhaités par l'entreprise. Elle permet d'avoir une vision globale de tous les projets actifs, d'aligner les ressources de l'entreprise avec les exigences d'un environnement très compétitif et changeant. Les managers de portfolio en étroite relation avec les chefs de projets et la direction ont pour mission de :

- Sélectionner les programmes et projets à mettre en œuvre.
- Gérer et allouer les ressources à allouer sur les différents projets actifs.
- Gérer et équilibrer les projets dans le portfolio en fonction du risque qu'ils représentent pour l'entreprise.
- Favoriser la communication entre les différentes parties prenantes (équippers projets, chefs de projets, direction, partenaires etc.).
- Créer, entretenir ou réévaluer la vision stratégique de l'entreprise.
- Favoriser la bonne gestion des programmes et projets dans le temps.

Un programme est un groupe de projets interdépendants dont le but est de répondre à un seul objectif stratégique. Un projet est constitué d'un groupe d'activités permettant d'aboutir à un livrable majeur. La gestion de portfolio englobe donc l'ensemble des projets et s'inscrit à l'échelle d'une entreprise alors que la gestion de projet se focalise sur la gestion d'un seul projet. Chaque projet dans chaque programme dans chaque portfolio doit être aligné avec la stratégie de l'entreprise. Les décisions du choix de quels programmes et projets entreprendre et de comment privilégier l'attribution des ressources doivent découler de la stratégie d'entreprise. La relation entre ces différents processus au sein d'une entreprise pharmaceutique est présentée dans la figure 3.

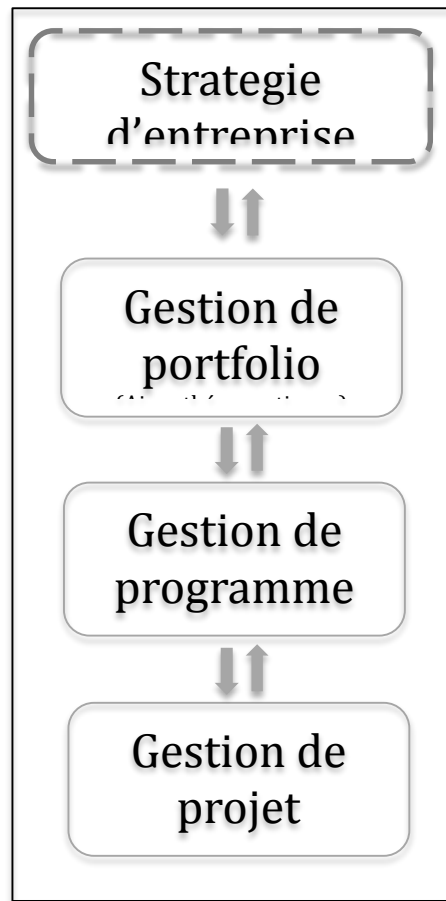


Figure 3: Relation entre la gestion de portefeuille, de programme et de projet et les objectifs stratégiques au sein d'une entreprise pharmaceutique. (Inspiré de la référence 17)

3. Evaluation et sélection des projets d'un portfolio.

La sélection des projets d'un portfolio est une étape critique quand on considère les nombreux challenges des entreprises biopharmaceutiques tels que les ressources et budgets limités ainsi que l'incertitude et la complexité caractéristique des projets R&D. Les pressions pour diminuer les temps et les coûts de développement ainsi que pour maximiser le retour sur investissement des investisseurs nécessitent des méthodes de gestion de portfolio et d'évaluation des projets robustes¹⁹. Ceci est d'autant plus vrai que la principale source de revenu des entreprises biopharmaceutiques provient d'accords sur la propriété intellectuelle ou d'accords de co-développement pour lesquels il est essentiel d'estimer la valeur du projet. Les principales méthodes d'évaluation des projets sont de deux types : les méthodes financières et les méthodes non financières. Les méthodes les plus communément utilisées sont décrites ci-après²⁰.

¹⁹ A.RAJAPAKSE *et.al*, « modelling of the biopharmaceutical drug development pathway and portfolio management », *Computers & chemical engineering*, vol 29, no6, p1357-1368, May 2005.

²⁰ E.W.LARSON *et.al*, « Project Management, the managerial process », Fifth édition, 2011.

- **Méthodes financières :**

Les méthodes d'évaluation financières sont les plus couramment utilisées. Cependant elles nécessitent des estimations fiables des futurs flux de trésorerie (Cash flows) liés aux projets. Le modèle le plus fréquemment utilisé est celui de la NPV (Net Present Value en anglais), qui permet d'évaluer la rentabilité d'un futur investissement sur un projet particulier et rapportant la différence des dépenses et recettes futures à leur valeur actuelle (Notion de valeur temps de l'argent). La formule permettant de calculer la NPV est présentée dans la figure 3.

$$NPV = I_0 + \sum_{t=1}^n \frac{F_t}{(1+k)^t}$$

Où : I_0 = Investissement initial (valeur négative)

F_t = entrée de trésorerie net à la période t (valeur positive)

k = taux de rendement

Ce modèle utilise le taux de rendement minimum que la direction désire obtenir pour calculer la valeur actuelle de tous les futurs flux de trésorerie. Si la NPV est négative l'investissement n'est pas rentable et le projet est rejeté. Si la NPV est positive, le projet possède le taux de rendement minimum requis, il est alors éligible pour entrer en développement. Bien évidemment, plus la NPV sera haute plus le projet aura de la valeur aux yeux de la direction ou des investisseurs et partenaires potentiels.

Une autre approche financière couramment utilisée consiste à calculer le temps de retour sur investissement. Cette méthode simple permet de facilement identifier les projets les plus risqués (longue période de retour sur investissement). L'inconvénient majeur de cette méthode est qu'elle ignore la valeur temps de l'argent et considère les flux de trésorerie pendant la période d'investissement seulement.

Bien que l'aspect financier soit un élément majeur dans le choix des projets, l'incertitude et le risque d'échec inhérents aux projets R&D doivent être pris en compte pour optimiser la prise de décision et nuancer ces modèles financiers qui ne reflètent pas toujours l'importance de l'aspect stratégique. Pour cela, les méthodes non financières sont un outil précieux.

- **Méthodes non financières.**

- Arbres décisionnels et analyses de scénarios:

La technique d'analyse par arbres décisionnels est appropriée pour évaluer les projets R&D et favoriser la prise de décision tout en prenant en compte les risques d'échecs et de succès, les

probabilités de flux de trésorerie, les estimations de ventes etc. Comme illustré sur la figure 4, le projet est divisé en plusieurs étapes (étapes du développement souvent), et pour chaque étape, ces données sont analysées et peuvent être intégrées dans le calcul de la NPV permettant de calculer une eNPV (expected NPV, c'est à dire une NPV pondérée par les probabilités de chaque événement) pour les différents scénarios envisagés et d'établir des jalons Go/NoGo sur le projet²¹.

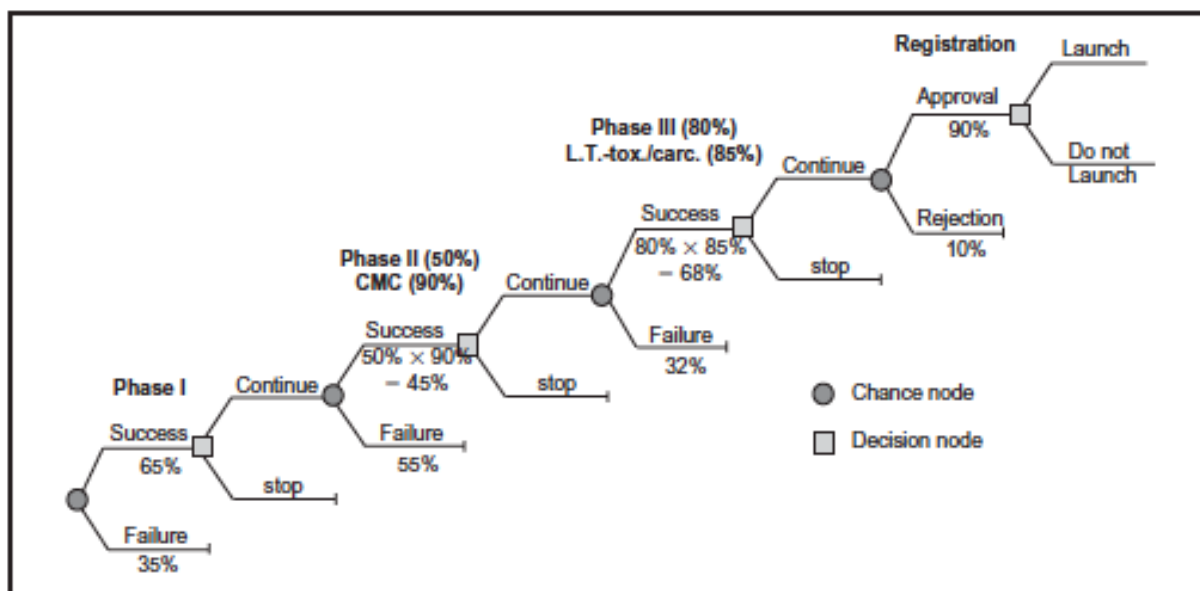


Figure 4 : exemple d'arbre décisionnel pour une molécule en développement clinique. (Source 19)

➤ Méthode de la check-list

Cette méthode est couramment utilisée dans les analyses de portfolio. Elle consiste en une liste de questions sur différents aspects des projets du portfolio (stratégie, planning, risques, partenaires etc.) permettant de revoir leurs principales caractéristiques, leurs points faibles et points forts et de déterminer leur acceptation ou non. L'inconvénient de cette méthode est que le jugement est subjectif ce qui peut mener à des disparités dans l'évaluation rendant la comparaison entre projets difficile. C'est pour cette raison que l'approche utilisant des scores a été mise en place.

➤ Méthode des scores

Cette méthode utilise des critères de sélection qualitatifs ou quantitatifs pondérés. Ces critères incluent entre autre la probabilité de succès technique ou commercial, l'alignement avec la stratégie de l'entreprise, la rentabilité du projet etc. Chaque critère est évalué par un score permettant d'établir un score final pondéré pour le projet. Les projets peuvent alors être comparés selon leurs scores.

²¹ K.M. BODE-GREUEL *et.al*, Determining the value of drug development candidates and technology platforms, *Journal of commercial Biotechnology*, vol 11. no 2. 155-170. Jan 2005.

➤ Autres méthodes non financières

Tous ces modèles sont un support à la décision mais il est important de préciser que la décision finale du choix des projets appartient à la direction de l'entreprise et au gestionnaire de portfolio. C'est pour cela que l'on peut citer comme approche alternative de sélection le jugement personnel ou même l'intuition.

4. Différentes approches de gestion de projet.

Selon les pays ou les industries, différents standards et approches existent pour gérer un projet. L'approche traditionnelle de gestion de projet est la plus commune et consiste à se concentrer sur les trois principales contraintes qu'un projet doit satisfaire : le respect des délais, des coûts et de la qualité. Les approches alternatives intègrent d'autres facteurs essentiels pour délivrer un projet tels que les facteurs humains, l'incertitude ou la complexité des projets et des activités. Différents guides pratiques et corps de connaissances de ces différentes approches ont été publiés par des institutions ou des associations internationales de gestion de projet. La partie suivante présente plus en détail ces différentes approches et propose une revue de ces standards et corps de connaissance.

4.1 Approche traditionnelle

L'approche traditionnelle est basée sur la théorie des triples contraintes: coûts, délais, contenu (qualité). La figure 5 montre l'interdépendance de ces contraintes sur lesquelles le chef de projet doit concentrer ses efforts afin d'influencer l'avancée et la performance du projet et atteindre les objectifs fixés pour le produit final dans le respect de la qualité.

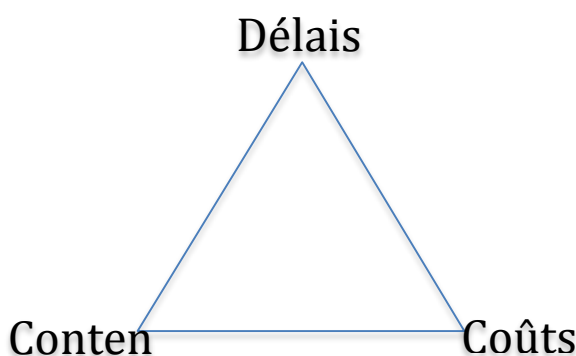


Figure 5: Représentation du triangle des triples contraintes caractéristique de l'approche traditionnelle de gestion de projet.

Aujourd'hui cette approche a évolué et intègre d'autres contraintes comme les risques, les ressources humaines, la communication etc.

Le livre PMBOK (Project Management Body of Knowledge) est un standard de pratique internationalement reconnu proposé par l'institution américaine PMI (Project Management Institute). Il propose une méthodologie tel un mode opératoire avec des règles, instructions et procédés à suivre afin de gérer efficacement un projet selon l'approche traditionnelle et la gestion de ses contraintes. La figure 6 présente les principaux domaines de connaissances requis selon le PMBOK pour gérer efficacement un projet.

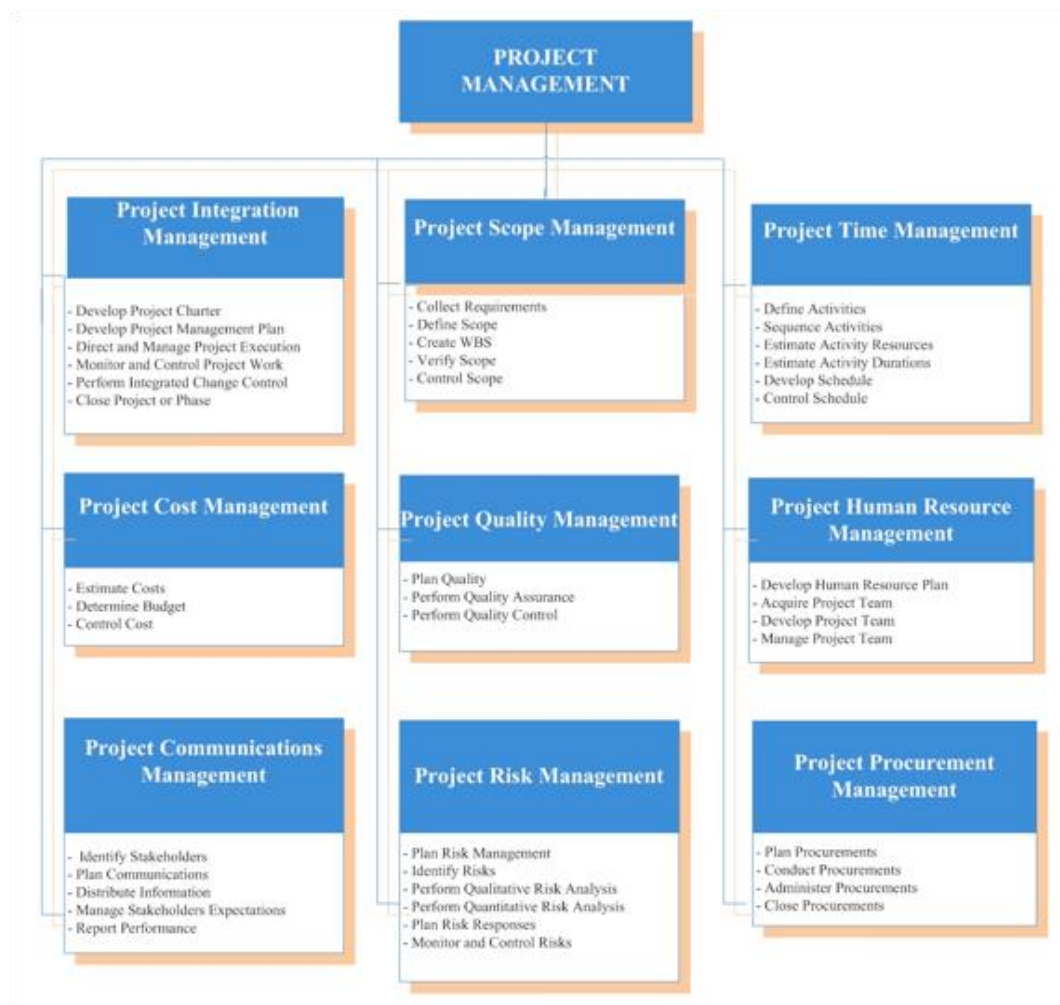


Figure 6: principaux domaines de connaissance nécessaire pour gérer un projet selon la méthodologie du PMBOK.

Prince2 (Projects In Controlled Environments, version 2) est une autre méthodologie pour gérer un projet selon l'approche traditionnelle. Cette méthodologie générique basée sur des processus à suivre pour gérer des projets a été introduite en 1996 dans diverses industries. Principalement utilisée au Royaume-Uni, cette méthodologie suit des principes, thèmes et processus spécifiquement établis pour planifier, suivre et contrôler l'avancement d'un projet.

L'approche traditionnelle avec la méthodologie PMBOK est communément utilisée dans diverses industries car elle assure une approche avec des processus robustes et applicables à des projets de toutes tailles. Cependant, cette méthode sous-entend que les activités des projets sont facilement délimitables, prévisibles et linéaires dans leur déroulement. Dans ce cas, il est aisé de planifier les activités en détail et suivre l'avancement du projet sans changement de feuille de route et en accord avec les délais, budgets et coûts. Cette approche considère également une relation hiérarchique linéaire entre les tâches du projet, connu sous le nom du modèle « waterfall », mais elle ne considère pas la complexité et l'incertitude inhérente à certains projets de R&D, ni l'environnement du projet et les facteurs humains qui peuvent avoir un impact déterminant sur le succès d'un projet. Ces dernières limitations de l'approche traditionnelle ont amené à une évolution de la discipline et à l'apparition de nouvelles approches de gestion de projet.

4.2 Autres approches

Les industries d'aujourd'hui étant confrontées à des environnements changeant avec des projets R&D de plus en plus complexes et faisant face à des pressions grandissantes sur les coûts et délais, les limites de l'approche traditionnelle ont favorisé l'émergence de nouvelles approches de gestion de projet.

1. Approche Agile

Agile est une approche itérative de gestion de projet, initialement conçue pour l'ingénierie informatique et le développement de logiciels. Cette approche a été officiellement écrite en 2001 par un groupe d'auteurs dans « *Manifesto for agile software development* ». Cette approche est caractérisée par son adaptabilité au changement durant le cycle de vie du projet et à différents type de projets d'une manière générale. Contrairement à l'approche traditionnelle basée sur le suivi de procédures pour planifier et contrôler l'avancement d'un projet, cette approche se focalise sur la réalisation des tâches en assurant la collaboration et la communication entre les membres de l'équipe projet. L'objectif principal de cette méthode est de maîtriser les changements pouvant intervenir durant le cycle de vie du projet. En conséquence, cette approche suit une méthodologie itérative.

2. Approche holistique

L'approche holistique de gestion de projet élargie le triangle de la triple contrainte délais, coûts, qualité, à d'autres facteurs essentiels pour délivrer un projet de manière efficiente. A titre

d'exemple, Pinto J.K. *et al* (1989)²² ont identifié 10 facteurs de succès critiques pour délivrer un projet R&D. Cookes-Davies T. (2002)²³ a identifié 12 "vrais" facteurs de succès pour gérer des projets dans diverses industries. L'auteur insiste sur la dimension humaine attachée à chacun de ces facteurs qui incluent entre autre l'analyse de risque, les procédés de contrôles des responsabilités et du cadre du projet, la coopération entre l'équipe de gestion de projet et les métiers impliqués, l'établissement d'un portfolio et des programmes/projets en adéquation avec la stratégie d'entreprise, la disponibilité de données projet permettant d'évaluer sa performance et une politique d'amélioration continue établie. Employer une approche holistique intégrant tout ces facteurs peut aider les entreprises à relever les défis que représente la gestion de projet en pratique²⁴.

L'Association Internationale de Project Management (IPMA) propose une approche holistique pour délivrer des projets. Contrairement au PMBOK de PMI, la méthodologie de l'IPMA met en évidence l'importance de l'expérience personnelle et de l'attitude du chef de projet pour bien gérer un projet²⁵. Elle se concentre davantage sur les qualités requises pour gérer un projet plutôt que sur des processus à suivre comme dans le PMBOK.

3. Approche projets complexes

L'approche de gestion de projets complexes peut être utilisée quand l'incertitude et le manque d'informations sont importants, ce qui est le cas des projets R&D tels que le développement de médicaments. Les projets complexes sont définis comme des projets ne pouvant être complètement spécifiés et planifiés à l'avance à cause du manque d'informations sur le projet. Dans ce contexte, la gestion des données et du savoir devient primordial et requiert le développement d'une procédure robuste de coordination du savoir émergent et d'adaptation du processus de planification²⁶.

Toutes ces approches de gestion de projet proposent des méthodologies et principes différents pour délivrer un projet. Cependant, elles ne sont pas incompatibles mais plutôt complémentaires pour délivrer un projet dans les meilleures conditions. Ainsi, même si l'approche traditionnelle du PMBOK est la plus communément utilisée dans diverses industries, les projets de recherche et développement de nouveaux médicaments peuvent bénéficier d'une combinaison de ces

²² PINTO J.K. *et al*, "Critical success factors in R&D projects", *Research-technology management* vol 32, p31 – 33, 1989.

²³ COOKES DAVIES T., "The real success factor on projects", *International Journal of Project Management* vol 20, p185–190, 2002.

²⁴ CLARKE A., "A critical use of key success factors to improve the effectiveness of project management", *International Journal of Project Management*, Vol 17, No 3, p 139 – 145, 1999.

²⁵ PENG G. *et al*, "Development and comparative analysis of the project management bodies of knowledge", *Management Science and Engineering*, Vol.1 No.1, 2007

²⁶ AHERN T., "Complex project management as complex problem solving: A distributed knowledge management perspective", *International Journal of Project Management* vol 32, p1371–1381, 2014.

approches et méthodologies pour définir la meilleure pratique dans un environnement R&D incertain et complexe.

5. Structures organisationnelles

Les entreprises biopharmaceutiques peuvent avoir différentes structures organisationnelles en fonction de leur taille, nombre de projets et niveau de maturité. Cela a un impact direct sur le rôle et l'autorité du chef de projet et peut amener à différentes pratiques de gestion de projet R&D médicament. Le paragraphe suivant présente les différentes structures organisationnelles et montre l'impact que cela a sur la place de la gestion de projet dans l'entreprise et le rôle du chef de projet²⁰.

- Structure fonctionnelle

Dans ce type d'organisation verticale, les activités sont organisées par fonctions ou unités métiers. Les chefs d'unités, ou experts métier, reportent directement à la direction de l'entreprise et sont responsables du travail et de la gestion du personnel et du budget au sein de leur unité. Le rôle et l'autorité du chef de projet dans ce cas est limité et consiste à coordonner les activités d'un projet entre les différents métiers. Il n'est pas responsable de l'allocation des ressources ni du suivi du budget.

- Structure par projet

Avec ce type d'organisation, les activités de l'entreprise sont divisées par projet, il n'y a pas d'unités métiers. Chaque projet comporte une équipe projet constituée des différents experts nécessaires au projet. L'équipe projet reporte directement à un chef de projet qui a l'autorité et le pouvoir de décision et qui est en charge de l'allocation des ressources et du suivi du budget. Les employés dans ce type d'organisation travaillent continuellement sur des projets. Quand l'entreprise n'a plus de projets, il n'y a plus de travail pour eux.

- Structure matricielle.

Ce type d'organisation est un mixte entre les deux précédentes et tend à maximiser les points forts et avantages de chacune d'elles. Les structures matricielles peuvent être sous divisées en matrice faible, équilibrée ou forte selon qu'elles soient à dominante fonctionnelle ou projet. Dans une organisation matricielle faible, l'expert métier a le plus d'autorité et gère le budget et l'allocation des ressources alors que le chargé de projet a un rôle de coordinateur avec peu d'autorité sur les employés. Dans une matrice forte au contraire, le chef de projet a le plus d'autorité sur les

employés et est responsable de l'allocation des ressources et du suivi du budget des projets qu'il supervise. Souvent dans ce cas, le chef de projet réfère à un département de direction des projets qui supervise la gestion de l'ensemble du portfolio de l'entreprise. Entre les deux, on retrouve l'organisation matricielle équilibrée où les pouvoirs de décisions et l'autorité sont partagés entre l'expert métier et le chef de projet.

6. Acteurs du projet

6.1 Chef de projet: un rôle d'influence au sein d'équipes multidisciplinaires.

Le chef de projet est la personne assignée par une entreprise pour assurer le déroulement des projets dans le respect des contraintes initialement fixées et permettre l'atteinte des objectifs stratégiques de l'entreprise. Les deux principales qualités requises pour le chef de projet sont tout d'abord son expérience et ses connaissances en terme de gestion de projet et enfin ses qualités relationnelles et son aptitude à s'adapter aux changements et à influencer les différents acteurs du projet. Ses principales responsabilités incluent la définition et la planification des activités, l'allocation des ressources nécessaires (humaines, matérielles ou financières), la détermination et le suivi du budget, l'analyse et la gestion de risques, le suivi de l'avancement des activités et des déviations par rapport au plan initial. Gérer un projet consiste donc à coordonner les activités en assurant la communication entre tous les acteurs projet afin d'assurer l'avancée des activités dans le respect du cahier des charges et du planning. Pour cela le chef de projet dispose d'un certain nombre d'outils pour l'aider dans ses activités. Créer et maintenir à jour un planning projet est une des missions principales du chef de projet. Le chef de projet n'est pas un acteur isolé, au contraire il interagit en permanence avec une équipe projet constitué de tous les experts métiers impliqués. Il n'est pas nécessairement un expert dans toutes les disciplines mais il doit avoir les connaissances fondamentales qui lui permettront d'interagir avec son équipe et de mener à bien ses fonctions. En outre, avec bien souvent un haut niveau d'expertise et de spécialisation des différents acteurs de l'équipe projet, le chef de projet doit savoir quelles compétences sont requises pour les tâches afin d'y allouer les ressources adaptées. Suivre l'avancement des activités, les comparer au plan initial et formaliser les délais, mettre en œuvre et transmettre les mesures préventives ou correctives au reste de l'équipe font parties des activités de routine du chef de projet. Bien que le chef de projet ait bien souvent peu d'autorité sur le reste de l'équipe, il doit avoir d'excellentes qualités relationnelles, de communication et de négociation afin d'assurer l'avancée du projet en étroite collaboration avec toute son équipe. Avec son bagage scientifique et ses connaissances approfondies des différentes étapes du cycle de vie du médicament et de son contexte réglementaire, le pharmacien possède un profil idéal en tant que chef de projet R&D au sein d'équipes pluridisciplinaires.

6.2 Equipe projet

Il existe différents types d'équipes. Premièrement, l'équipe fonctionnelle qui est une équipe permanente dont les membres réalisent des activités opérationnelles dans un domaine d'expertise donné. Ensuite, l'équipe projet qui est constituée du chef de projet ainsi que de l'ensemble des experts métiers impliqués sur le projet et chargés de son exécution. L'équipe projet est temporairement créée durant la phase d'initiation du projet afin d'atteindre un objectif précis. Dans une organisation matricielle, les membres des équipes fonctionnelles sont représentés dans l'équipe projet par leurs responsables experts métiers. Ils peuvent être amenés à travailler sur plusieurs projets en même temps. Le nombre de personnes impliquées dans l'équipe projet dépend de sa taille et du nombre de domaines d'expertises impliqués pour atteindre l'objectif fixé. Parfois, l'équipe projet peut faire intervenir des membres externes à l'organisation comme d'autres entreprises, des consultants externes etc. L'équipe projet a un rôle exécutif, elle réalise les travaux en accord avec le cahier des charges et le planning tout en rendant des comptes au chef de projet qui coordonne les activités et fait le lien avec la direction.

6.3 Parties prenantes ou « stakeholders ».

Les parties prenantes du projet sont les gens ou les organisations qui sont activement impliquées sur le projet et dont les intérêts peuvent être affectés positivement ou négativement. La principale partie prenante d'un projet est le client. Il est à l'origine du projet, c'est lui qui définit son cadre et le résultat final du projet lui est destiné. Il a l'autorité sur le déroulement du projet et un poids important dans le processus de prise de décision. Les autres parties prenantes incluent la direction qui approuve les financements et les priorités dans l'entreprise, des sous-traitants réalisant une partie du travail, d'autres chefs de projets ou experts métiers en compétition pour les ressources, des instances gouvernementales ou réglementaires qui peuvent impacter le déroulement du projet etc.

7. Gérer un projet

La gestion d'un projet est souvent décomposée en une succession d'étapes selon la méthodologie du PMBOK. Cette décomposition, aussi appelée « cycle de vie du projet », consiste en 5 étapes majeures comme représentées sur la figure 7. Le paragraphe suivant va présenter ces principales étapes.

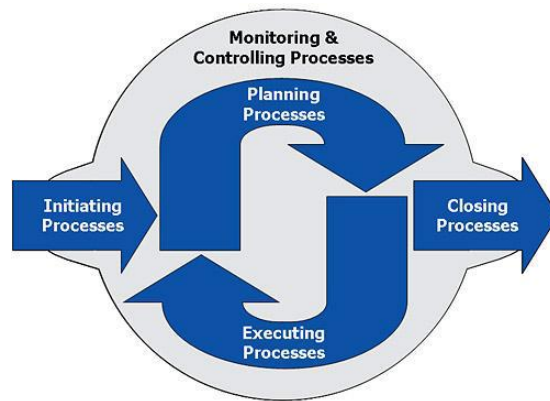


Figure 7: Cycle de vie du projet selon la méthodologie de gestion de projet du PMBOK.

7.1 Phase d'initiation du projet

Pendant la phase d'initiation, les principales parties prenantes sont identifiées et les principaux objectifs du projet sont définis. Un cahier des charges ou « Business Case » est établi avec le donneur d'ordre (le client ou le sponsor principal du projet). Ce document est un pré requis nécessaire à l'initiation d'un projet. Son contenu est décrit dans la partie suivante.

7.2 Phase de planification du projet.

La phase de planification a pour but d'établir une feuille de route pour le projet où le cadre du projet est fixé, les principaux livrables pour atteindre les objectifs sont définis et les principaux jalons stratégiques sont fixés. Durant cette étape, la totalité du travail à réaliser est estimée. Pour cela, les principaux livrables sont listés et classés hiérarchiquement dans une Work Breakdown Structure (WBS). Cela permet de déterminer le cadre du projet tout en sous divisant le travail en sous tâches plus facilement gérables et dont les durées, les coûts et les ressources nécessaires sont plus facilement estimables. Une fois ces estimations faites, un planning et un budget sont établis et les activités peuvent commencer. Durant l'étape de planification les principaux risques pouvant impacter l'avancée du projet sont également identifiés.

7.3 Phase d'exécution

Cette phase correspond au lancement des travaux dans les différentes fonctions impliquées et à la coordination entre les différents acteurs dans le respect du cahier des charges et du planning. L'équipe projet se réunit de façon régulière pour assurer le suivi et le contrôle du projet.

7.4 Phase de suivi et contrôle

Le suivi et le contrôle du projet ont pour but d'évaluer sa progression et sa performance par rapport au cahier des charges, au planning et aux objectifs fixés. Cela consiste à suivre les actions, contrôler les changements et comparer l'avancement réel par rapport au prévisionnel, ce qui permet d'implémenter des mesures préventives ou correctives. Durant cette étape, le planning, la disponibilité et l'allocation des ressources sont révisées de façon régulière afin de s'assurer de la précision de la feuille de route permettant ainsi un processus de prise de décision optimum. Les prévisions des dépenses peuvent également être réévaluées de façon régulière en fonction de l'avancement des travaux.

7.5 Phase de clôture

A la fin du projet, les objectifs stratégiques ont été atteints. Le fruit du projet est délivré au client qui peut recevoir une formation ainsi que tous les documents annexes. L'équipe projet peut tirer les principales leçons de son expérience et finaliser les aspects administratifs et réglementaires. L'équipe projet est ensuite dissoute et les ressources allouées sur le projet sont libérées pour d'autres projets.

Afin de faire face aux changements fréquents sur les projets R&D, ce cycle de vie n'est pas linéaire mais plutôt un processus itératif de suivi et de contrôle tout au long du projet. La figure 8 résume de façon plus détaillée les principales étapes de gestion d'un projet.

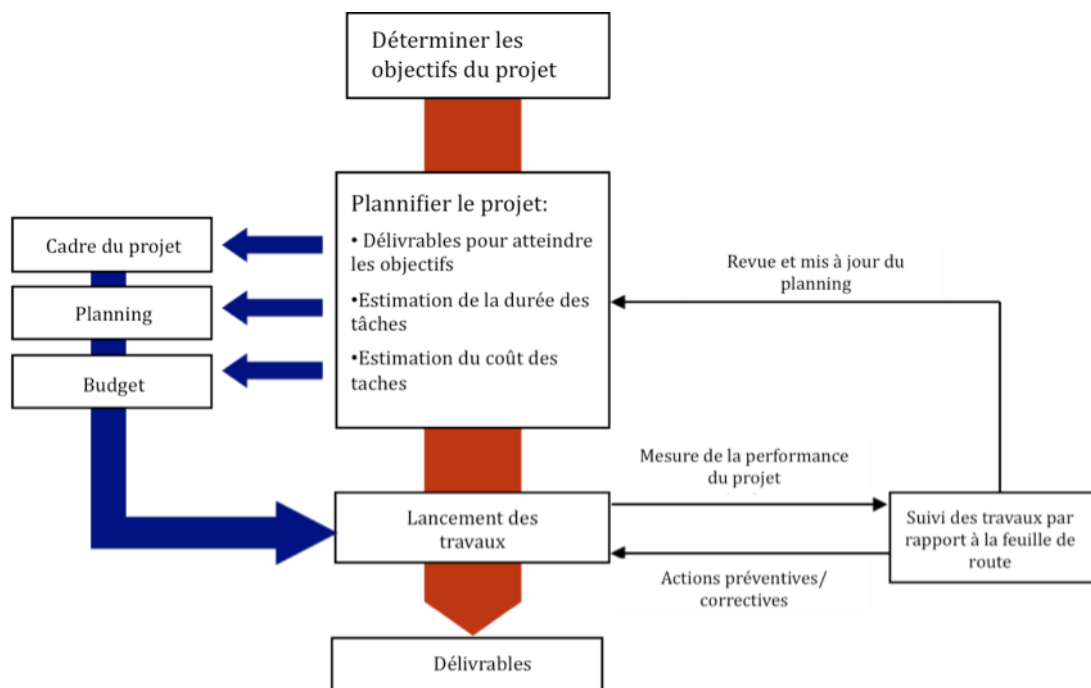


Figure 8 : étapes standard de gestion et de contrôle d'un projet. (Source HARPUM.P¹⁷)

8. Outils et techniques de gestion de projet.

Comme nous avons pu le voir, un projet amène plusieurs personnes à travailler ensemble dans un objectif commun. Tous les intervenants doivent disposer de l'information nécessaire pour leur travail et avoir à chaque instant une vision globale de l'état du projet. Pour cela, un système cohérent de gestion et de partage de l'information doit être mis en place. Nombres d'outils et de techniques de gestion de projet ont été mis au point à cette fin ces dernières années et permettent d'échanger des informations pour être, chacun à son niveau de responsabilité, en mesure de prendre les bonnes décisions.

8.1 Outils stratégiques

Le Cahier des charges ou « Business Case » est un outil stratégique essentiel pour justifier l'existence du projet à son initiation et durant toute la durée du projet. Il définit les objectifs d'un projet et justifie les raisons pour lesquelles il a été initié. Il reflète de manière détaillée, l'ensemble des activités et des résultats des différents métiers du projet. Pour un projet de développement de médicament cela comprend les activités de développement non clinique (PK/PD, Toxicologie), les activités de développement pharmaceutique (CMC, analytique DS/DP etc.), les activités de développement clinique, développement du packaging et les activités d'industrialisation. Il comprend également l'état du marché et de la concurrence dans lequel le produit s'inscrit avec des données économiques et commerciales mais aussi les bénéfices attendus, les différents critères de Go/NoGo, les coûts prévisibles (coûts internes, coûts externes, coût de revient industriel etc.) et enfin une analyse des risques potentiels. C'est donc un document stratégique pour l'entreprise et le chef de projet est chargé de le mettre à jour et de s'assurer que les différents métiers rédigent leurs parties respectives. Ce document sert de support au chef de projet pour présenter le projet à la direction qui prendra les décisions stratégiques concernant le portfolio de l'entreprise. Un document semblable a été mis au point par la FDA, le « Target Product Profile » ou TPP. Ce document est le résumé du programme de développement d'un nouveau médicament. Sa création n'est pas obligatoire mais il permet de faciliter la communication entre le sponsor et la FDA.

8.2 Outils de planification.

a) Planification des tâches

- Organigramme de tâches ou WBS

L'organigramme des tâches dit WBS (Work Breakdown Structure) est le premier outil auquel le chef de projet a recours afin de définir le cadre du projet et l'ampleur du travail à exécuter pour atteindre les objectifs. La WBS est une décomposition hiérarchique du travail à réaliser dans le cadre du projet. Le haut de la WBS doit permettre de visualiser rapidement l'objectif final du projet c'est à dire ses principaux livrables. Elle doit rendre compte du travail à fournir pour chacun de ces livrables. Pour cela, chaque livrable est sous divisé en lots de travaux appelés « worckpackage » eux même sous divisés jusqu'à obtenir une liste de tâches. Ces listes de tâches peuvent ensuite être séquencées en fonction de leurs relations. Il existe différents types de relation entre les tâches, comme présenté dans la figure 9.

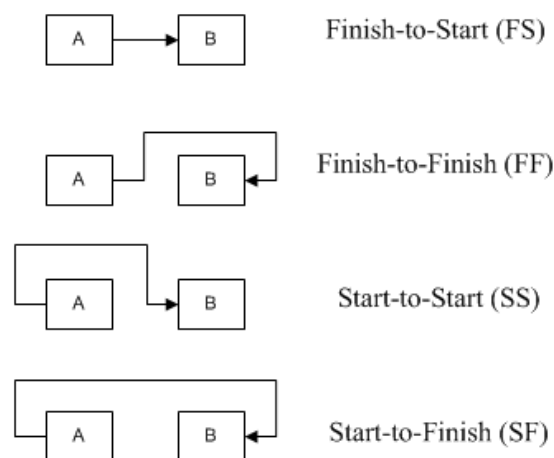


Figure 9: représentation des relations possible entre 2 tâches successives A et B.
 Finish-to-Start (FS) : la tâche B ne peut pas commencer tant que son prédécesseur A n'est pas terminé.
 Finish-to-Finish (FF) : La tâche B doit finir en même temps que son prédécesseur A
 Start-to-Start (SS) : La tâche B ne peut commencer tant que son prédécesseur A n'a pas commencé
 Start-to-finish (SF) : La tâche B ne peut se terminer tant que son prédécesseur A n'a pas commencé

Une fois les tâches séquencées, les ressources peuvent être alloués et un coût y être associé permettant ainsi la planification des ressources et des coûts.

➤ Diagramme de Gantt

Le diagramme de Gantt est un outil fréquemment utilisé en gestion de projet pour visualiser la succession des activités au cours du temps. Chaque lot de travail ou tâche de la WBS est représenté par une barre sur une échelle de temps. Cela permet de rapidement visualiser les dates de début et de fin, la durée de la tâche et son lien avec d'autres tâches. Un diagramme de Gantt est illustré dans la figure 10.

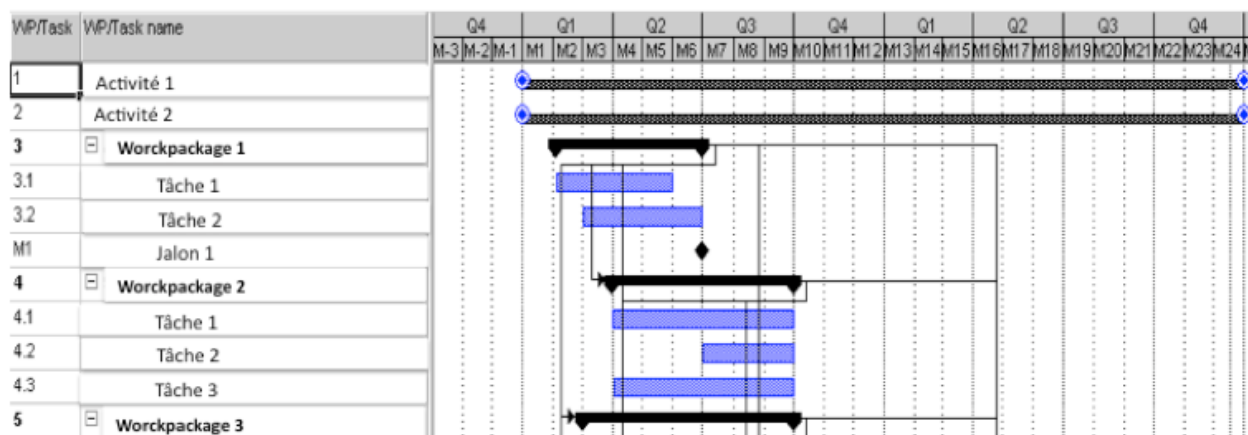


Figure 10: Représentation d'un diagramme de Gantt dans le logiciel MS Project.

➤ PERT/CPM

La planification de larges projets tels les projets de construction a été largement étudiée dans la littérature. Selon Hira N. Ahuja (1994)²⁷, il existe deux méthodes pour planifier un projet. La première consiste à planifier les activités projets avec un nombre de ressources limitées. La durée du projet est alors variable et dépend de la disponibilité des ressources. Cette méthode permet de produire un planning qui n'utilisera pas plus de ressources que celles disponibles. Cependant la durée du projet n'est pas nécessairement optimale.

La deuxième consiste à planifier le projet selon la méthode du chemin critique (CPM en anglais pour Critical Path Method) en considérant les ressources comme illimitées. Cette méthode est couramment utilisée en gestion de projet dans différentes industries. La première étape consiste en l'élaboration d'une WBS. Le chef de projet avec l'aide des membres de l'équipe projet peut alors séquencer et hiérarchiser les tâches en y ajoutant les liens de succession et enfin, estimer leur durée. Ensuite, une analyse du réseau de tâches permet au chef de projet de déterminer le chemin critique. L'analyse du réseau de tâche la plus connue est la méthode PERT (Programme Evaluation and Review Technique). Cette méthode consiste à élaborer un diagramme de flux permettant de déterminer la durée du projet en estimant la durée la plus probable de chaque tâche. Pour cela, le réseau de tâches est représenté graphiquement par des boîtes et des flèches. Chaque tâche est représentée sous forme d'une boîte indiquant les dates au plus tôt (date à laquelle la tâche peut être terminée au plus tôt) et au plus tard (date à laquelle la tâche peut être terminée au plus tard sous peine de retarder l'ensemble du projet). En analysant le réseau selon le scénario idéal (dates au plus tôt), le scénario le pire (dates au plus tard) et le scénario le plus probable, il est possible d'estimer la durée moyenne la plus probable pour chaque tâches. Ainsi, l'analyse du réseau PERT permet de déterminer le chemin critique du projet définit comme l'enchaînement des tâches

²⁷ AHUJA H.N. *et al.*, *Project Management: Techniques in Planning and Controlling Construction Projects*, second edition, 1994, chapter 9.

menant à la durée du projet la plus courte. Les activités critiques sont définies comme celles étant sur le chemin critique du projet. Les tâches qui ne sont pas sur le chemin critique peuvent être décalées sans impacter la durée finale du projet. Ce décalage s'appelle « la marge » dans laquelle les activités non critiques peuvent être planifiées. (La marge est nulle pour les activités critiques). Avec cette méthode de planification, la durée du projet est fixe et dépend du chemin critique. La principale limite de cette méthode est qu'elle ne prend pas en compte l'impact de la disponibilité des ressources lors de la planification des tâches. Si la ressource allouée à une tâche n'est pas disponible, la tâche doit être planifiée à nouveau et le chemin critique peut alors changer. Dans un environnement multi projet avec des ressources limitées pouvant être partagées entre différents projets ou différentes tâches, les conflits de tâches pour les ressources sont fréquents et peuvent avoir un impact significatif sur l'avancement des projets. Pour éviter cela, une méthode adaptée d'allocation et de planification des ressources doit être mis en œuvre. Les recherches dans ce domaine se sont penchées sur les méthodes de planification prenant en compte la contrainte des ressources²⁸.

➤ Planification sous contrainte des ressources.

Suivant les étapes de planification par la méthode du chemin critique, une seconde étape de nivellement est requise afin d'éviter les conflits de ressources et d'adapter la durée du projet selon la disponibilité des ressources. Selon le PMBOK, le nivellement des ressources est défini comme une technique selon laquelle les dates de début et de fin des activités sont ajustées en fonction de la disponibilité des ressources dans l'objectif d'équilibrer la demande et la disponibilité des ressources. Si aucun nivellement n'est effectué, la question est de savoir combien de ressources supplémentaires il faudra allouer au projet afin d'atteindre la date de fin ciblée. La gestion des contraintes de ressources est considérée comme un des challenges les plus difficiles dans le domaine de la gestion de projet²⁹.

➤ Méthode de la chaîne critique

La planification par la méthode de la chaîne critique a été développée comme une méthode alternative de planification de projet afin d'éviter les problèmes de dépassement de budget et de délais fréquemment rencontrés avec la méthode de planification du chemin critique. Selon le PMBOK, cette méthode d'analyse des réseaux de tâches modifie le planning du projet pour

²⁸ CHELAKA M.L. *et al*, "An efficient method for scheduling construction projects with resource constraints", *International Journal of Project Management*, Volume 19, Issue 1, p29–45, 2001.

²⁹ RABANI M. *et al*, "A new heuristic for resource-constrained project scheduling in stochastic networks using critical chain concept", *European Journal of Operational Research*, vol 176, p794–808, 2007.

prendre en considération le facteur limitant des ressources. Cette méthode est basée sur la théorie des contraintes inventée par E.M.Goldratt *et.al* en 1984 et comprend 5 étapes majeures³⁰:

- 1) Identifier la contrainte (i.e. une ressource)
- 2) Exploiter la contrainte, c'est à dire assurer son exploitation optimale. (i.e. une machine, ou un employé).
- 3) Subordonner tous les processus au processus contraint.
- 4) Elever la performance de la contrainte, c'est à dire optimiser son résultat.
- 5) Identifier les nouvelles contraintes apparues et répéter les étapes précédentes. (Amélioration continue).

La chaine critique est définie comme la plus longue chaine d'activités ayant des dépendances qui peuvent exister entre elles en raison de l'utilisation d'une ressource commune. Si ces activités étaient planifiées en parallèle, elles devraient donc être décalées pour devenir séquentielles en évitant ainsi le conflit de ressource. La planification selon cette méthode nécessite de réduire les estimations de durée des tâches (jusqu'à 50%) tout en ajoutant des périodes tampons aux tâches non critiques ainsi qu'à la fin du projet. Des ressources tampons sont aussi ajoutées sur les tâches de la chaine critique afin d'éviter les conflits potentiels. Ces tampons remplacent les périodes de marges dans la méthode du chemin critique. Cette méthode a pour but de mieux gérer l'incertitude inhérente aux activités du projet et d'établir des dates échéantes plus réalistes. Contrairement à la méthode du chemin critique se focalisant sur l'atteinte des jalons, cette méthode se concentre sur la précision des dates de début et d'estimations de durées des activités ainsi que la disponibilité des ressources³⁰.

La méthode de la chaine critique a connu un regain d'intérêt dans l'industrie des sciences de la vie même si elle n'est toujours pas la plus communément utilisée. En effet, selon Martin Powell (2010)³¹, cette méthode requiert de l'expérience pour être implémentée efficacement et elle est bien souvent difficile à mettre en place et à maîtriser dans le cas de projets complexes comme ceux de développement de médicaments.

➤ Optimisation des plannings par des outils de simulation et de programmation.

D'autres études visent à optimiser le processus de planification sous contrainte des ressources en utilisant des algorithmes stochastiques ou des méthodes heuristiques. Dans le domaine de la recherche opérationnelle, le problème de planification de projet sous contrainte

³⁰ RAND G.K., "Critical chain: the theory of constraints applied to project management", *International Journal of Project Management*, vol 18, p173±177, 2000.

³¹ POWELL M. in HARPUM P., *Portfolio Program and Project management in the pharmaceutical and biotechnology industries*, Wiley 2010, Part I, p131.

des ressources (RCPSp pour Resource Constraint Project Scheduling Problem) est le sujet le plus étudié avec pour objectif principal de minimiser la durée d'un projet tout en prenant en compte l'incertitude de ses activités et la disponibilité des ressources (Choi J., 2004³²; Hegazy T., 2011³³; Rabbani M., 2007²⁹). Cependant, ces études s'appliquent à des projets isolés et le problème d'allocation des ressources consiste à déterminer le nombre de personnes à allouer à chaque tâche sans prendre en considération leurs personnalités et leurs expériences. En outre, dans les projets R&D les ressources humaines sont souvent impliquées dans plusieurs équipes projets et peuvent être allouées à plusieurs projets simultanément. Pour des raisons techniques, stratégiques ou financières, les activités de chaque projet sont aussi souvent interrompues durant le cours des projets. La flexibilité des ressources doit donc être prise en compte durant l'étape de planification des projets R&D³⁴.

En conséquence, d'autres études se sont concentrées sur le problème de planification dans un contexte multi projet R&D en considérant le facteur limitant des ressources humaines. Lova A. *et al.* (2000)³⁴ ont développé un algorithme heuristique multi critère prenant en compte des paramètres tels que le retard moyen d'un projet par rapport à sa date cible ou le nivellement des ressources pour améliorer l'allocation des ressources et augmenter la flexibilité dans la planification multi projet R&D. Cet algorithme permet de trouver la meilleure allocation des ressources humaines aux projets tout en prenant en compte les caractéristiques individuelles des employés tel que leur domaine d'expertise et capacité d'apprentissage. Vishal A. *et al.* (2008)³⁵ a démontré l'intérêt d'outils de simulation et de programmation dans un contexte pharmaceutique en proposant un cadre permettant de suivre et d'améliorer le processus d'allocation des ressources aux activités de développement dans un pipeline pharmaceutique et de générer des plannings optimaux. Wang Y. *et al.* (2002)³⁶ a investigué une approche algorithmique pour la planification d'activités projets dans un contexte de développement de nouveaux produits. L'auteur affirme que même dans un environnement de développement de nouveaux produits faisant face à des contraintes de ressources limitées, divisibles et flexibles, la durée d'un projet peut être minimisée en allouant les ressources de façon appropriée de telle sorte qu'elles puissent se concentrer sur une activité jusqu'à son accomplissement final plutôt que de jongler sur plusieurs activités de différents projets à la fois.

³² CHOI J., "Dynamic programming in a heuristically confined state space: a stochastic resource-constrained project scheduling application", *Computers & Chemical Engineering*, Volume 28, Issues 6–7, 15, Pages 1039–1058, 2004.

³³ HEGAZY T., "Optimization of resource allocation and levelling using genetic algorithm", *Journal of construction Engineering and management*, Vol 125, issue 3, p 167 – 175, 1999.

³⁴ LOVA A. *et al.*, "Multi-objective Human Resources Allocation in R&D Projects", *European Journal of Operational Research*, vol 127, p408±424, 2000.

³⁵ VISHAL A. *et al.*, "A framework for addressing stochastic and combinatorial aspects of scheduling and resource allocation in pharmaceutical R&D pipeline", *Computers and Chemical Engineering*, Vol 32, p1000–1015, 2008.

³⁶ WANG Y. *et al.*, "Optimal Resource allocation in New Product Development projects: a control-theoretic approach", *IEEE Transactions on automatic control*, Vol. 47, No. 8, p 1267-1276, 2002.

b) Gestion de la capacité et planification des ressources

En gestion de projet, les ressources correspondent aux contributions nécessaires à la réalisation du travail pour réaliser une activité. Les ressources peuvent être des personnes (employés interne ou externe), des équipements, des matières premières, des fonds etc.

Selon M.D Hynes III *et al.* (2009)¹⁴, la gestion de la capacité consiste à mesurer les besoins en ressources pour exécuter un lot de travail donné et comparer cela au nombre effectif de ressources disponibles pour exécuter ce lot de travail. Le processus général de gestion de la capacité dans un environnement R&D est représenté dans la figure 11.

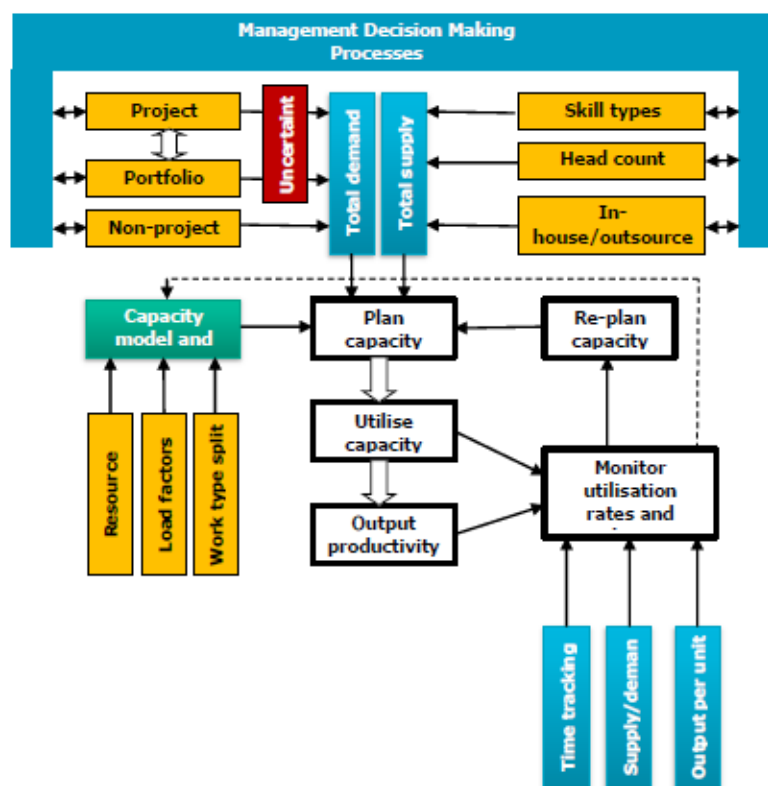


Figure 11: Processus général de gestion de la capacité dans un environnement R&D (HARPUM.P, « The planning and management of capacity in R&D », Mannaz consulting, 2009)

Cette figure montre d'un côté les éléments permettant de déterminer la demande en ressources (à gauche) avec les activités des projets et les activités non liées aux projets. A noter, la mise en évidence de l'incertitude de ces données, caractéristiques du contexte R&D. De l'autre côté, la disponibilité des ressources avec leurs nombres (head-count), leurs expertises (skills) et leurs appartenances (interne/externe). Ces données sont ensuite utilisées afin de permettre la planification et le suivi de l'utilisation des ressources dans l'entreprise et in fine aider la direction dans le processus de prise de décision. Ce schéma illustre également le fait que les données sur les ressources générées durant l'étape de suivi de l'utilisation et/ou issues des travailleurs eux-

mêmes (suivi des temps de travail) peuvent permettre aux entreprises de construire des modèles de gestion de leur capacité. La planification de la capacité est la partie de la gestion de la capacité qui couvre à la fois la planification des ressources humaines et la planification des ressources de production (machines) pour permettre une utilisation et un rendement optimal.

Pour des raisons de simplicité, cette thèse se concentrera sur l'aspect humain de la planification des ressources. Selon PMI, il y a deux aspects dans la gestion des ressources humaines en gestion de projet : un aspect administratif à visée quantitative, c'est à dire qui a pour but d'assurer qu'un nombre suffisant de personnes soient disponibles pour réaliser le travail (phase de planification du cycle de vie du projet), et un aspect plus comportemental qui se concentre sur les qualités relationnelles des individus et le développement de l'esprit d'équipe (phase d'exécution du cycle de vie du projet). Nous allons nous intéresser plus en détail à l'aspect quantitatif de la gestion des ressources. Gordon *et.al.* (1997)³⁷ ont étudié l'histoire et le développement de la gestion et la planification des ressources dans un projet et décrivent 5 processus majeurs dans ce domaine:

- **Agrégation:** vise à déterminer le nombre total de ressources requises par unité de temps au cours de la vie du projet.
- **Accumulation:** accumulation progressive du nombre de ressources requises tout au long de la vie du projet.
- **Allocation:** permet d'obtenir un planning réalisable pour accomplir le projet dans la limite des ressources disponibles.
- **Lissage:** permet d'obtenir un planning réalisable dans le respect des délais avec un niveau uniforme de besoin en ressources.
- **Nivelage:** permet de supprimer les pics et creux d'utilisation des ressources dans les plannings obtenus par les méthodes précédentes.

Les questions auxquelles la gestion de la capacité vise à répondre et les outils permettant de le faire sont représentés dans le tableau 2.

Questions	Outils
-----------	--------

³⁷ GORDON J. *et al.*, "Resource Scheduling", *International Journal of Project Management*, Vol. 15, No. 6, p. 359-370, 1997.

Quel travail doit être exécuté ?	- WBS avec un niveau de détail adapté
Qui va réaliser ce travail, avec quelle expertise ?	- Organigramme de l'équipe projet - Matrice d'allocation des ressources
Quand ce travail va-t-il être commencé et achevé ?	- Planification et nivellement du projet - Estimation des durées des activités projet/non-projet et du nombre de ressources requises.

Tableau 2: questions de la gestion de capacité et outils permettant d'y répondre.

Une étude commissionnée par la société Planview®³⁸ sur la gestion de la capacité dans un contexte de développement de nouveaux produits, a permis de mettre en évidence les principaux challenges dans ce domaine pour des entreprises avec différents niveaux de maturité, et conclut sur les principaux risques et opportunités qui y sont associés. Les résultats de l'étude montrent que les principales difficultés dans le domaine proviennent du manque de visibilité à la fois sur la capacité et les besoins de l'entreprise en ressource et de l'impact du changement constant des activités. Les deux principales causes identifiées sont les difficultés pour estimer les durées et ressources requises pour les activités des projets et le manque de maturité dans les processus de gestion de capacité. En conséquence, les risques associés incluent une perte de source de revenue et de part de marché pour l'entreprise qui manque des fenêtres d'opportunités, un état de crise constant et un gaspillage de ressources sur les mauvais projets et produits. Cette étude suggère qu'en améliorant les processus de gestion de capacité dans les entreprises, des opportunités existent pour réduire les coûts de développement, remplir les pipelines avec des produits prometteurs et rentables et surtout accélérer les temps de développement pour un accès au marché plus rapide.

c) Planification des coûts:

Une fois le planning établi et les ressources allouées sur les tâches, un coût peut être associé à chaque ressource et/ou à chaque lot de travail ce qui permet de déterminer le budget nécessaire pour couvrir l'ensemble des activités d'une année. Ces coûts correspondent aux coûts internes (ressources humaines et matériels) et aux coûts externes (relations contractuelles, ressources externes etc). Les coûts internes peuvent être standardisés pour faciliter leur estimation et leur gestion. Les coûts externes doivent être estimés lors de la négociation des contrats avec les partenaires externes. Les surcoûts potentiels liés aux démarches administratives ou changements de stratégies doivent également être estimés et planifiés. L'ensemble de ces coûts

³⁸ Planview ® Inc., "How to improve time to market with existing resources", *The product development view of the resource management and capacity planning, benchmark study*, 2013.

est ensuite échelonné dans le temps ce qui permet au chef de projet d'établir une ligne basale des dépenses liées au projet (Baseline). Grâce au suivi des factures de l'entreprise et à la réalisation de courbes cumulatives des dépenses, le chef de projet peut calculer les dépenses cumulées chaque mois. Il est alors possible de comparer les dépenses actuelles à celles planifiées et ainsi suivre la performance du projet et le respect du budget.

d) Logiciels de gestion de projet

Différents logiciels de gestion de projet existent comme MS Project, Planisware 5 ou Primavera, et permettent de lister, séquencer, gérer l'interdépendance entre les tâches afin de planifier les activités, y allouer les ressources nécessaires ainsi que leur coût. Cela permet notamment de déterminer les principaux jalons et le chemin critique du projet ainsi que d'y éditer les graphiques d'utilisation des ressources qui sont indispensables pour permettre un nivellement en cas de pic d'activité et de sur-utilisation des ressources. Cela permet également de suivre le budget du projet.

8.3 Outils de communication :

En interaction régulière, si ce n'est quotidienne, avec tous les acteurs impliqués dans le projet, le chef de projet doit être doté d'une bonne aptitude à communiquer l'information au sein de l'équipe projet. Pour cela, la réunion équipe projet (REP) est un outil crucial. Elle doit se préparer avec l'établissement d'un ordre du jour indiquant les points qui seront discutés ainsi que les personnes participantes et/ou absentes. La REP doit servir à faire «un point à date » de chaque lot de travail afin que tout le monde ait l'information la plus récente et surtout elle doit contribuer à l'avancement du projet en favorisant la prise de décision collégiale et en établissant les futures actions à réaliser pour chaque intervenant concerné. Enfin, la REP se conclut par la rédaction d'un compte rendu qui sera diffusé à l'ensemble de l'équipe projet et archivé pour une bonne traçabilité des actions. Afin de favoriser l'échange de l'information les chefs de projets et les équipiers projets peuvent partager l'information grâce à des zones d'échanges informatiques appelées « eroom ».

8.4 Autres outils

Bien d'autres outils existent pour gérer les différentes contraintes d'un projet. Nous citerons ici seulement les plus couramment utilisés à savoir les outils dédiés à la gestion des risques et des ressources.

La gestion des risques est particulièrement importante pour les projets faisant face à beaucoup d'incertitudes sur leurs activités tels les projets R&D. Pour cela des processus à suivre et des outils

dédiés comme le registre des risques et opportunités ont été développés. La figure 12 présente le processus standard de gestion des risques.

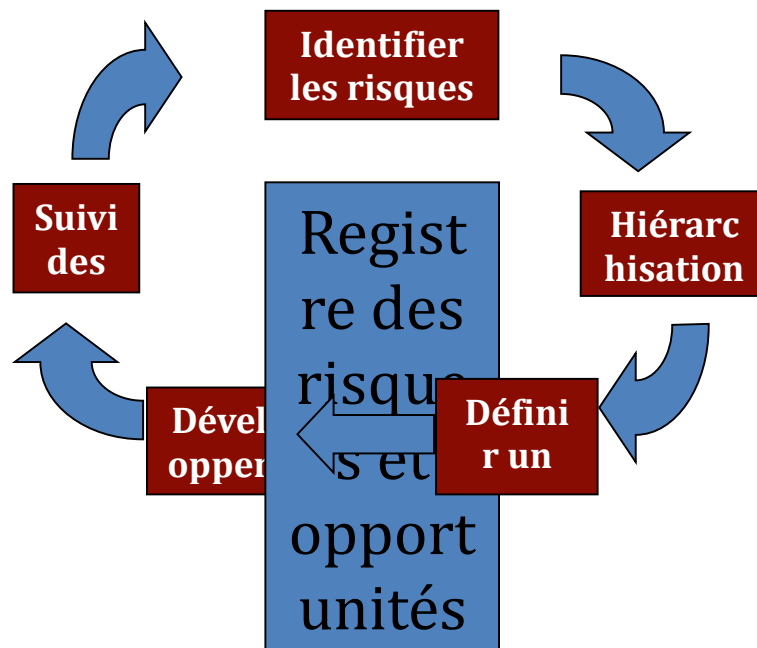


Figure 12: processus standard de gestion des risques et opportunités.

Ce cycle permet d'identifier et de hiérarchiser les risques/opportunités pouvant survenir sur le projet et de définir en avance, un plan d'action au cas où ils surviendraient. Il doit être réalisé avant chaque grande étape du projet et à chaque changement majeur dans le contenu du projet. Afin d'identifier les événements incertains du projet, des outils tels le brainstorming, des check-lists, des interviews, l'analyse des expériences passées, les analyses SWOT (Strength, Weakness, Opportunities, Threats) ou les analyses de Delphi peuvent être utilisés. Une fois les risques/opportunités identifiés, il est nécessaire de les hiérarchiser pour définir un plan d'action. Pour cela, un score (de 1 le plus faible à 5 le plus fort) doit leur être attribué en fonction de leur impact potentiel sur le déroulement du projet et une probabilité de survenue doit être estimée. L'impact peut être d'un point de vue financier (surcoût, perte de marchés etc.) ou d'un point de vue délais (retard du projet). Afin d'aider le processus de hiérarchisation, une matrice de gestion des risques/opportunités peut être utilisée comme présenté dans la figure 13.

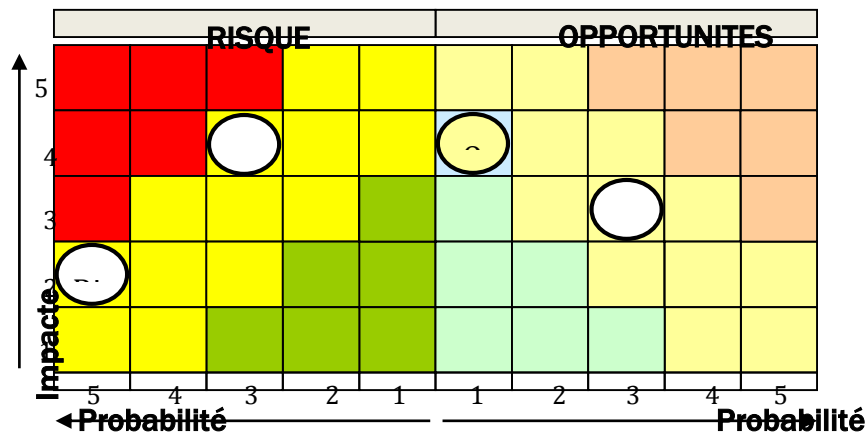


Figure 13: matrice de hiérarchisation des risques et opportunité.

Concernant la gestion des ressources, les outils fréquemment utilisés consistent en des matrices permettant d'identifier l'organisation hiérarchique ou les rôles et responsabilités de chacun dans l'entreprise, dans son département ou bien au sein du projet. Pour cela, l'organigramme ou la matrice d'allocation des ressources sont des outils fréquents en gestion de projet. Alors que l'organigramme des ressources (OBS en anglais pour Organizational Breakdown Structure) permet de visualiser rapidement la hiérarchie de l'entreprise ou des acteurs du projet, les matrices RACI (RACI pour Réalisateur, approubateur, consulté et informé) permettent de définir les rôles et responsabilités de chacun pour un projet ou une activité donnée. Un exemple de matrice RACI est présenté en figure 14.

RACI		Personne		
Activité X	Max	Tom	Alex	Fred
Tâche 1	A	R	C	C
Tâche 2	I	A	I	R
Tâche 3	A	A	R	I
Tâche 4	I	I	R	C
R: Réalisateur		A: Approubateur	C: consulté	I: Informé

Figure 14: exemple de matrice RACI permettant de déterminer les rôles et responsabilités des acteurs d'un projet.

III- Application de la gestion de projet dans un contexte de développement pharmaceutique

Aujourd'hui la gestion de projet est une discipline bien intégrée dans l'industrie du médicament avec bien souvent un département entier dédié à la gestion du portefeuille de projets R&D impliquant plusieurs chefs de projets par aires thérapeutiques. Cependant, cela n'était initialement pas toujours le cas et les projets de recherche et développement étaient gérés directement par les experts scientifiques leaders dans leurs domaines. Ils avaient alors la dure tâche de gérer à la fois leurs travaux de recherche mais également d'assurer l'avancement de projets de développement complexes. Bien souvent ils n'avaient pas le temps ni l'expérience en gestion de projet pour mener à bien des projets complexes dans un environnement multidisciplinaire. Cette situation a poussé les entreprises pharmaceutiques à la création de groupes dédiés apportant expertise et leadership en gestion de projet de développement de nouveaux candidats médicaments permettant aux scientifiques de se concentrer sur leurs travaux de recherche¹⁴.

Dans cette partie, l'étendue du contenu d'un projet R&D pharmaceutique sera d'abord présentée avant de discuter du rôle du chef de projet à différents niveaux et de la planification et gestion des ressources dans un contexte de R&D pharmaceutique.

1. Contenu d'un projet R&D et contexte de gestion de projet.

Développer un nouveau médicament est un processus long et coûteux impliquant plusieurs experts fonctionnels aux différentes étapes de développement. Le paragraphe suivant présente le contenu et les principales étapes d'un projet de développement pharmaceutique et la façon dont il peut être géré.

1.1 Projet R&D pharmaceutique : de la molécule au médicament.

a) Drug discovery et pré-développement

Plusieurs années de recherche sont souvent nécessaires pour l'identification d'une cible, le screening et la sélection de candidats potentiels appelés Hits. Selon leurs activités pharmacologiques et leurs toxicités aiguës déterminées à l'aide de tests in vitro, un ou plusieurs candidat « Lead » sont sélectionnés pour davantage d'investigations durant les étapes de pré-développement. Des candidats « backup » en cas d'échec du « Lead » sont aussi déterminés. Les candidats « followers » présentant des similitudes avec le lead mais destinés à une autre indication sont également investigués.

Les études de pré-développement ont pour but de compléter les données issues de la recherche avec des données toxicologiques et CMC préliminaires non réglementaires afin d'éliminer les risques liés au choix du candidat « Lead » final avant son entrée en phase de développement préclinique. Ces études de pré-développement peuvent durer jusqu'à 1 année.

b) Développement préclinique.

Une fois les études préliminaires achevées, débutent les études précliniques réglementaires qui ont pour but de déterminer les principaux effets toxiques du produit chez l'animal avant de l'administrer chez l'homme, mais surtout de prédire son comportement et son métabolisme dans l'organisme (PK/PD) ainsi que définir une dose de première administration chez l'homme. Plusieurs espèces animales sont utilisées en toxicologie, rongeurs (souris, le rat) et non rongeurs (chien ou encore le singe). Le choix de l'espèce pour les études de toxicologie se fait en recherchant les animaux ayant un profil métabolique le plus proche de l'homme. (Réalisation de profils métaboliques sur des lignées cellulaires de différents animaux).

Les études précliniques réglementaires sont à effectuer à différents stades du développement et sont un pré requis pour l'initiation (études 4 semaines avant le début de la phase 1 par exemple) et l'avancement (études 13 semaines en parallèle de la phase 2) des études cliniques pour définir le profil de tolérance du produit. A titre d'exemple, les études de toxicologie sur plusieurs semaines permettent d'évaluer la toxicologie suite à l'administration répétée du produit chez l'animal. Ces études sont nécessaires pour initier une étude clinique dans laquelle les sujets ou patients recevront plusieurs fois le produit (i.e. cycles de chimiothérapie). Les études précliniques sont donc réparties en « package réglementaire » tout au long du développement avant chaque début de phase clinique. Toutes ces études réglementaires sont effectuées en accord avec les BPL et décrites dans les guidelines de l'ICH. (ex. ICH-S9 Nonclinical Evaluation for Anticancer Pharmaceuticals). Elles comprennent notamment des études de pharmacologie de sécurité (cardiovasculaire, SNC, respiratoire etc.) des études de toxicité aiguë, toxicité par administrations répétées, des études de génotoxicité, de reprotoxicité etc.

Dans les pays membres de l'UE, ces études sont à documenter dans un IMPD « non clinique » (Investigational Medicinal Product Dossier) afin de les soumettre aux autorités compétentes qui évalueront la cohérence des données précliniques générées pour autoriser l'initiation et l'avancement du développement clinique. En parallèle, le protocole de l'essai clinique et un IMPD qualité regroupant l'ensemble des données CMC (Chemistry Manufacturing & Control) justifiant la qualité et la stabilité du produit sont également à déposer aux autorités compétentes. Aux Etats-Unis, ces éléments sont rassemblés dans une application IND (Investigational New Drug) auprès de la FDA. Une Brochure Investigateur (BI) informe les investigateurs de l'étude clinique des précautions à prendre à l'utilisation du produit. Celle-ci est à soumettre au comité d'éthique. Ce

n'est qu'avec l'accord des autorités compétentes et du comité d'éthique que la phase 1 pourra débuter. Parfois, les études préliminaires non réglementaires peuvent être pertinentes pour appuyer les données des études réglementaires, il est donc possible de documenter ces données dans l'IMPD non clinique.

D'un point de vue CMC, des lots non GLP/GMP à l'échelle du laboratoire sont produits pour les études précliniques. Les quantités de produit requises sont souvent faibles (environ 250g à 1 kg pour une NEC et quelques milligrammes à grammes pour une NEB selon l'activité de la molécule). Cela permet également de mettre en place la première voie de synthèse chimique pour une NEC ou de développer le procédé et sélectionner la meilleure lignée clonale pour une NEB. Une fois les études précliniques réalisées et validées par les instances réglementaires les études cliniques peuvent débuter.

c) Développement clinique

c.1 Etudes de phase 1

Les études de phase I, communément appelés « first-in-man study » correspondent à la première administration du candidat chez l'homme et ont pour objectif d'évaluer la tolérance du produit chez des volontaires sains (10 à 40 personnes environ selon l'indication) avant de pouvoir mener des études d'efficacité ou de supériorité dans les phases suivantes. Durant la phase I, la sécurité du produit est déterminée en suivant l'apparition de potentiels effets secondaires et en déterminant une dose recommandée (DR) pour une voie d'administration spécifique. Les premiers éléments PK sont également déterminés chez l'homme. A titre d'exemple, en oncologie on procède en escalade de dose par palier afin d'atteindre la Dose Limite Toxique (DLT), c'est à dire la dose à partir de laquelle un certain nombre de patients présente des effets indésirables non acceptables. La DLT correspond à une toxicité inacceptable d'un point de vue clinique définie sur le premier cycle d'administration avec des critères biologiques définis à l'avance. (Ex: neutropénie de grade 4 sur une durée supérieure à 7 jours). Une particularité des études cliniques pour une NEC ou une NEB en oncologie est que les études de phase 1 sont réalisées sur des patients et non sur volontaires sains. Ceci est dû à la grande toxicité de ces produits cytotoxiques qu'il ne serait pas éthique d'administrer chez des personnes saines. Une autre particularité est qu'il est possible de réaliser des phase I/II ce qui permet un gain de temps dans le développement du produit par simple amendement du protocole. Là encore, l'ensemble des données générées durant la phase I doivent être compilées dans un IMPD clinique et soumises aux instances réglementaires pour permettre l'initiation de la phase II.

D'un point de vue CMC, des lots pilotes sont produits en condition GMP afin de répondre aux besoins de l'étude. Ces lots de quantités plus importantes (plusieurs dizaines de kilos pour une NEC et quelques centaines de grammes pour une NEB) doivent faire l'objet d'une montée en échelle (scale-up) du procédé ce qui requiert bien souvent une adaptation de la voie de synthèse pour une NEC et une adaptation des étapes USP (Upstream Processes) et DPS (Downtown Processes) pour une NEB. Ces premiers lots GMP serviront également pour les études de stabilité des DS (Drug Substance) et DP (Drug Product) requises dans l'IMPD qualité et plus tard le dossier CTD.

c.2 Etudes de Phase 2.

La DR doit être définie pour commencer les essais de phase II qui ont pour objectif principal d'évaluer l'efficacité thérapeutique du produit sur un plus grand nombre de patients (50 à 300 patients) tout en continuant de générer des données de sécurité. La phase 2a a pour but d'évaluer l'efficacité du produit sur un petit nombre de patients (proof of concept) alors que la phase 2b évalue les paramètres PK/PD chez l'homme afin de déterminer la dose optimale et la posologie du traitement, son mécanisme d'action pharmacologique et sa métabolisation. Bien souvent ces études sont comparatives: un groupe de patients reçoit le candidat alors que l'autre groupe reçoit le placebo. En oncologie, cela se fait en déterminant le taux de rémission complète chez les patients traités. Etant donné un nombre de patients inclus plus important que la phase I, les quantités requises pour ces études sont plus importantes. (Centaines de kilos pour une NEC, quelques kilos pour une NEB). A ce stade, si la molécule présente une mauvaise tolérance ou un déficit d'activité pharmacologique, le projet peut être abandonné. Par contre, si la preuve de concept est établie, alors le projet prendra beaucoup de valeur aux yeux de l'entreprise et de potentiels partenaires et investisseurs bien que le risque d'échec en phase 3 soit toujours présent.

c.3 Etude de phase 3.

Les études de phase III sont menées sur une population de patients plus large (300 à plus de 1000 patients) lors d'études multicentriques afin de continuer de générer des données cliniques et de confirmer l'efficacité du traitement dans les conditions d'utilisation indiquées pour le produit en comparaison aux traitements actuels de référence s'il existe ou à un placebo le cas échéant. Durant la phase III, les sous populations répondant le mieux au traitement peuvent être identifiées et les principaux effets secondaires et interactions médicamenteuses sont également déterminés. Le procédé de fabrication pour la phase III doit être le même que celui qui sera utilisé pendant la commercialisation du produit. Pour cela, la voie définitive de synthèse pour une NEC

et des étapes USP et DSP pour une NEB doivent être validées. Réglementairement, 3 lots GMP avec le même procédé doivent être réalisés afin de prouver la robustesse de celui-ci pour son utilisation en routine après l'AMM.

Dans certain cas, en parallèle de la phase III, des études réglementaires supplémentaires peuvent être nécessaires comme une phase I avec la molécule radio-marquée afin de réaliser des études PK de distribution chez l'homme (volontaires sains à dose infinitésimale); selon la population cible du produit, des études de phases I chez les personnes âgées ou sur une population pédiatrique (PIP, Plan d'Investigation Pédiatrique) seront à réaliser; enfin des phases I chez des patients insuffisants rénaux et hépatiques ou chez la femme enceinte sont parfois requises. Pendant cette phase III, le dossier CTD (Common Technical Document) sera rédigé afin de compiler l'ensemble des données précliniques, cliniques, qualité et CMC générées pendant le développement. Le dossier CTD sera déposé aux instances réglementaires des pays visés afin d'obtenir l'autorisation de mise sur le marché (AMM).

d) Approbation réglementaire et mise sur le marché

Aux Etats-Unis, la soumission d'un dossier réglementaire (NDA pour New Drug Application ou BLA pour Biologics License Application dans le cas d'un biomédicament) auprès de la FDA permet, après revue et approbation, d'obtenir la permission de commercialiser un médicament sur le marché américain. Pour commercialiser un médicament en Europe, une autorisation de mise sur le marché (AMM) doit également être obtenue de la part des autorités réglementaires (EMA) après dépôt, revue et approbation du dossier technique du médicament.

Le contenu et le format de ces dossiers d'applications doivent suivre les règles définies par les autorités compétentes de chaque pays où le médicament doit être approuvé pour pouvoir être commercialisé. Cependant, afin d'harmoniser les démarches, l'ICH a mis au point un dossier commun (dossier CTD pour common technical document) pour les soumissions auprès des instances réglementaires des États-Unis, de l'Union Européenne et du Japon. Ce document regroupe l'ensemble des données de recherche, d'études précliniques, CMC, cliniques et des données d'assurance qualité afin de justifier que le médicament répond aux exigences réglementaires en terme de sécurité et d'activité thérapeutique pour pouvoir être commercialisé.

e) Pharmacovigilance

Suite à l'autorisation de mise sur le marché, une période de surveillance post-AMM appelée pharmacovigilance (PV) a pour but de suivre et de notifier les effets indésirables rares ou les effets indésirables à long terme liés à l'utilisation du médicament.

Un projet R&D pharmaceutique couvre l'ensemble de ces étapes, de la transition de la recherche en pré-développement jusqu'à l'obtention de l'AMM. L'ensemble du cycle de développement d'un médicament et la place de la gestion de projet sont représentés sur la figure 15.

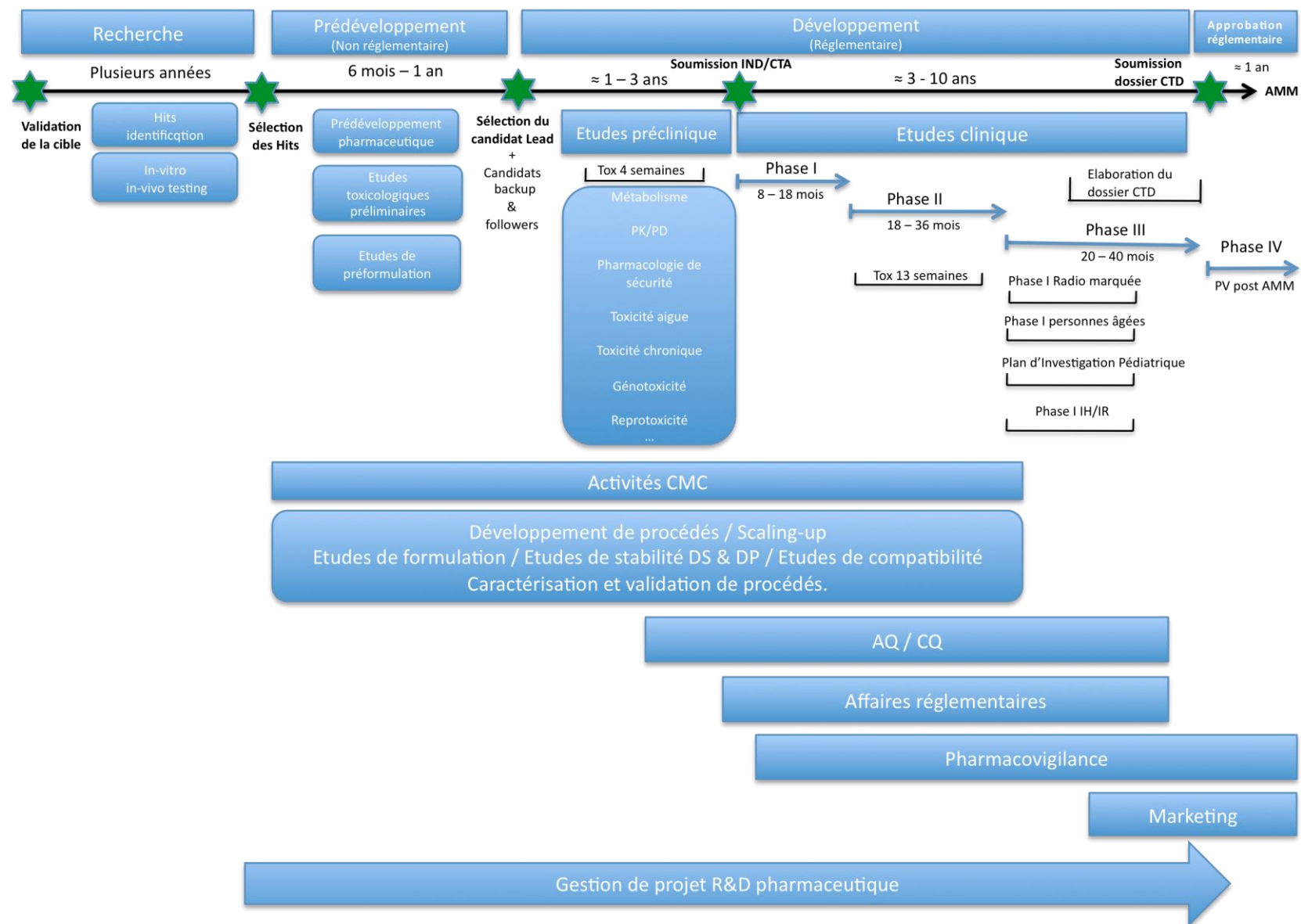


Figure 15: représentation schématique des grandes étapes d'un projet de développement pharmaceutique

1.2 Durée et coûts des projets de développement des médicaments.

Bien que les données de coûts et de durées de développement de nouveaux médicaments soient difficiles à évaluer en raison de la variation pouvant exister d'une molécule à une autre, il existe des estimations dans la littérature. *DiMasi J.A et.al. (2003)*³⁹, chercheur au centre d'étude du développement des médicaments à l'Université Tuft à Boston (Tuft Centre Study of Drug Development) ont largement étudié et publié sur le sujet du développement de nouveaux médicaments et de leurs challenges nombreux pour amener une molécule sur le marché. Il a montré que la durée moyenne de développement à partir du début des études cliniques (phase I) jusqu'à l'obtention de l'AMM est de 7,2 années. Cependant, l'auteur indique que des variations du temps de développement existe selon l'indication de la molécule. Par exemple, il indique qu'un médicament contre le cancer a une durée de développement estimée à 9 ans de la soumission de l'IND auprès de la FDA jusqu'à obtention de l'AMM. Si on rajoute la durée du pré développement et du développement préclinique, PhRMA⁴⁰ estime la durée totale de développement pour un nouveau médicament entre 10 et 15 ans.

En considérant en plus de ces temps de développement très longs, les faibles chances de succès estimées à 16% pour une molécule entrant en phase I, les coûts de recherche et développement de nouveaux médicaments sont inévitablement très élevés. Selon une nouvelle étude de *DiMasi J.A et.al. (2014)*⁴¹, développer un nouveau médicament jusqu'à obtention de l'AMM représente un coût estimé à 2,558 millions de dollars, en incluant les coûts liés aux nombreux projets qui ont échoués.

1.3 Organisation structurelle des entreprises biopharmaceutiques et impact sur les pratiques de gestion de projet.

Les entreprises biopharmaceutiques peuvent être à chaque extrême des structures organisationnelles précédemment présentées en fonction de leur taille et de leur culture. L'organisation matricielle permet à différents groupes fonctionnels de travailler sur plusieurs projets en même temps. Plus il y a de projets et de fonctions différentes impliquées, plus la matrice est grosse avec la place de la gestion de projet et devient importante⁴². Les grandes entreprises biopharmaceutiques ont bien souvent une culture de gestion de projet suffisamment mature pour avoir un département entier dédié à la gestion de projet R&D. Les sociétés de biotechnologies plus

³⁹ DIMASI J.A. et al., "The price of innovation: new estimates of drug development costs", *Journal of Health Economics* vol 22, issue 3, p141-185, 2003.

⁴⁰ PhRMA, 2014 Profile, Biopharmaceutical research industry.

⁴¹ DIMASI J.A., Tufts Center for the Study of Drug Development, Tufts University, Boston, Massachusetts, USA, 2014.

⁴² MORFIN E. in HARPUM P., *Portfolio Program and Project management in pharmaceutical and biotechnology industries*, Wiley, 2010, Part I, chap 2, p 26.

petites et souvent plus jeunes sont moins matures en terme de gestion de projet ce qui nécessite d'adapter les pratiques d'assurer une implémentation progressive tout en gardant de la flexibilité. En effet, une implémentation fructueuse de la gestion de projet dans une entreprise requiert un changement de mentalité de l'ensemble du personnel ainsi que l'engagement et le soutien de la direction. C'est pourquoi dans les petites entreprises souhaitant implémenter la gestion de projet, une approche « *laisser-faire* » sera préférée alors que pour un stade de développement plus avancé et une taille plus importante, une approche suivant des principes de gestion de projet plus élaborés sera nécessaire⁴³.

La culture de l'entreprise peut aussi avoir un impact sur les pratiques de gestion de projet en fonction du pouvoir et de l'autorité de chaque partie prenante. Dans l'industrie du médicament et de la science plus généralement, il est rare de voir des chefs de projet avoir plus de pouvoir et de poids dans la prise de décision que les experts métiers. Il est donc plus commun de trouver des structures matricielles faibles plutôt que des structures organisationnelles en mode projet¹⁷. Le chef de projet R&D dans l'industrie du médicament a donc peu d'autorité sur l'équipe projet, cependant, il a un rôle d'influence et de communication essentiel ce qui au final peut impacter la prise de décision et avoir un impact déterminant sur le progrès et la performance d'un projet.

1.4 Différents niveau de gestion de projet dans l'industrie biopharmaceutique.

Comme précédemment présenté, un projet de développement pharmaceutique inclut l'ensemble des activités exécutées par les différentes fonctions pour créer les livrables requis pour le nouveau candidat. Un chef de projet peut être responsable du projet dans sa globalité et assurer la coordination transversale entre toutes les équipes fonctionnelles impliquées. Cependant, les projets R&D pharmaceutique étant souvent tellement complexes et importants en terme de budget, temps de développement et ressources humaines requises qu'il n'est pas rare de voir des chefs de projet fonctionnels assurant la coordination au sein d'une équipe fonctionnelle. Un projet R&D fonctionnel peut être une étude clinique, une étude CMC, une soumission de dossier réglementaire etc. Dans ce contexte, un projet R&D pharmaceutique peut être assimilé à un programme divisé en sous projets fonctionnels, chacun étant géré par un chef de projet fonctionnel alors qu'un « Program manager » s'occupera de la gestion transversale de tous ces sous projets. Qu'importe le niveau auquel la gestion de projet est implémentée, le but reste le même: assurer le progrès des activités de développement et aboutir au livrable dans le respect

⁴³ TURNER R. *et al.*, "Project management in small to medium-sized enterprises: matching processes to the nature of the firm", *International Journal of Project Management*, vol 28, p744–755, 2010.

des délais, du budget et de la qualité du produit. Le paragraphe suivant compare le rôle du chef de projet global et fonctionnel.

1.3.1 Chef de projet « global »

Le chef de projet « global », ou chef de programme, est en interaction avec une équipe incluant l'ensemble des experts métiers impliqués dans le projet R&D. La figure 16 illustre la transversalité du poste de chef de projet et présente les différentes fonctions avec lesquelles il interagit.

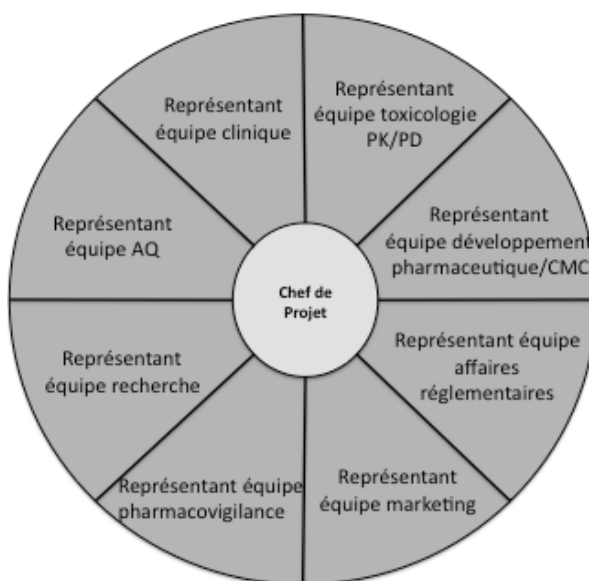


Figure 16: Représentation schématique d'une équipe projet R&D pharmaceutique (inspiré de M.D Hynes III¹⁴)

Dans ce cas, le chef de projet a une vision transversale sur les activités exécutées dans chaque fonction. Il a un rôle de communication important et est garant de la bonne circulation de l'information, du suivi et du contrôle de l'avancement des activités au sein de chaque fonction. Il est également en charge de l'exécution d'analyses de scénarios afin d'évaluer et de maîtriser les risques pouvant impacter l'avancement global du projet. Dans ce contexte, la méthode Stage Gate® est couramment utilisée pour prendre des décisions de Go/NoGo. Cette méthode développée par R.G.Cooper (20007)⁴⁴ consiste à diviser le projet en une succession d'étapes (Stage) et de points de contrôles (Gate) où les décisions sont prises par la direction et le chef de projet de passer à l'étape suivante (Go) ou d'arrêter le projet (NoGo) selon les informations disponibles. Dans un projet R&D pharmaceutique, un « Stage » peut être une étape du cycle de développement du médicament, comme les études précliniques, alors qu'un « Gate » correspondra au moment de prendre la décision de passer des études précliniques aux études cliniques ou de

⁴⁴ R.G COOPERS, « Managing Technology Development Projects » *IEEE Engineering Management Review*, vol. 35, no.1, 2007.

stopper ou retarder le projet afin de privilégier l'allocation des ressources sur des projets plus prometteurs. Ces étapes sont schématisées sur la figure 17.

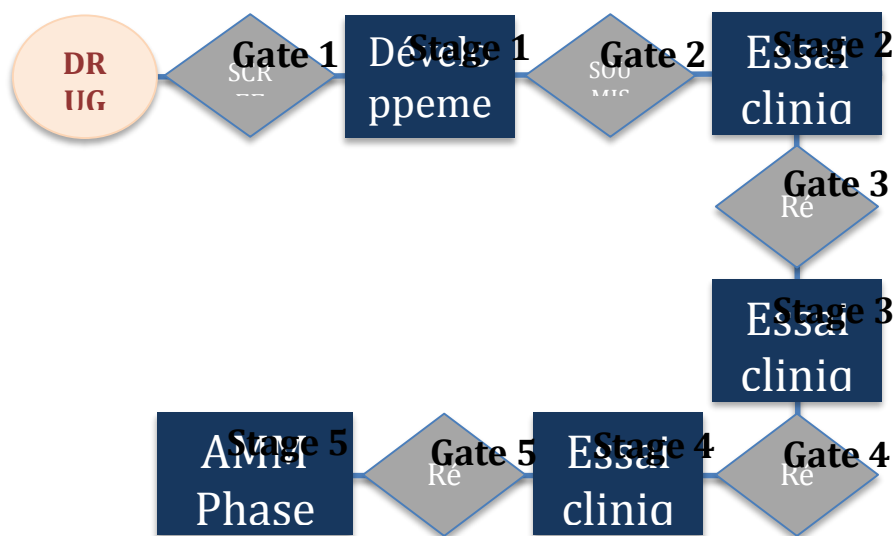


Figure 17: application du processus « Stage Gate » au développement pharmaceutique. (Inspiré de la source 44)

La direction prend ce type de décisions après avoir revu avec le chef de projet l'avancée des travaux et les principaux livrables obtenus après une étape et après avoir évalué et mesuré les ressources nécessaires et les risques et opportunités liés au passage à l'étape suivante. Pour cela, les analyses de scénarios et les arbres décisionnels sont des outils de support couramment utilisés pour aider à la prise de décision. Le chef de projet global est également en charge du suivi des dépenses, du contrôle du budget et des prévisions des dépenses pour l'ensemble des fonctions impliquées dans le projet. Ce type de poste est plus fréquent dans les grosses entreprises pharmaceutiques où la pratique de la gestion de projet est bien implémentée avec un département dédié et avec l'aide d'un service de planification et de gestion des ressources.

1.3.2 Chef de projet fonctionnel

Le chef de projet fonctionnel interagit avec une équipe composée des différents experts techniques au sein d'une fonction. (i.e fonction développement pharmaceutique et CMC.). Le contenu du projet fonctionnel est limité aux activités tombant dans le domaine d'expertise de la fonction concernée. Cela peut inclure des activités externalisées si l'expertise provient d'une CMO ou d'une CRO engagée pour certaines activités du projet. Un exemple d'équipe projet fonctionnel CMC est présenté dans la figure 18.

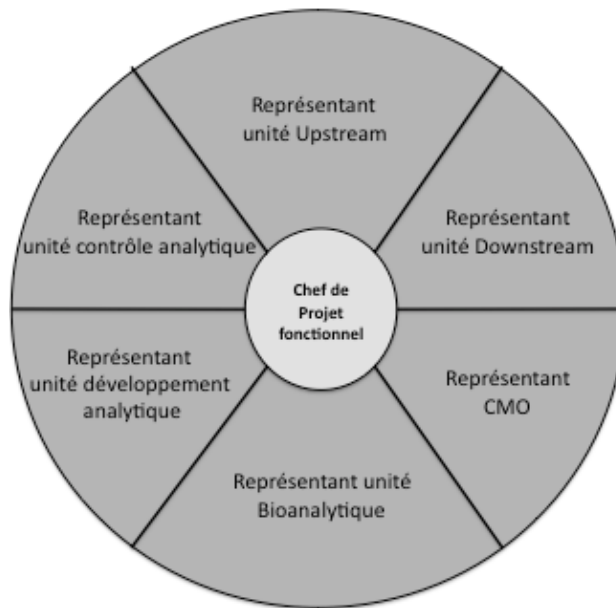


Figure 18: représentation d'une équipe projet dans une fonction CMC (Inspiré du département Bioprocess R&D à Novimmune).

Des outils et techniques de gestion de projets similaires à celles utilisées par le chef de projet global peuvent être utilisés au niveau fonctionnel. Cependant, le chef de projet aura aussi pour rôle de planifier et organiser les activités de chaque projet dans le département à un niveau de détail supérieur. Pour cela, il est chargé de l'élaboration des plannings et de plans de travail et doit s'assurer de leur précision et leur justesse afin de bien coordonner les activités. Il doit également s'assurer de la disponibilité et de la qualification des ressources à allouer aux projets afin d'assurer l'atteinte des jalons stratégiques du département sans compromettre les autres fonctions impliquées dans le programme. Le chef de projet fonctionnel a donc également un rôle de communication important puisqu'il doit communiquer les informations entre les différentes unités du département mais également avec les autres fonctions dont les activités sont bien souvent dépendantes (i.e production de matériel par la fonction CMC pour la fonction préclinique). Tout comme le chef de projet global, ses missions incluent également l'allocation et le suivi des actions lors des réunions équipe projet, la gestion et le suivi de l'utilisation des ressources ainsi que la détermination et le suivi du budget pour le département.

Ce type de poste est plus fréquemment rencontré dans les petites sociétés biopharmaceutiques où les ressources limitées et la charge de travail dans les différentes fonctions justifient une organisation par projet avec une personne responsable de la coordination des activités dans chaque fonction plutôt qu'à un niveau global. D'excellentes connaissances techniques seront requises pour ce type de poste.

2. Planification des projets et gestion de la capacité dans un contexte de développement pharmaceutique multi projet.

La planification d'un projet est un moyen de lier les tâches, les ressources et leurs chronologies dans le temps. Elaborer un plan de développement précis, réalisable et fiable est un élément critique pour une entreprise biopharmaceutique afin d'être en accord avec la stratégie d'entreprise, les investisseurs et les nombreux partenaires internes et externes. Pour cela, la méthode de planification des projets est primordiale et doit prendre en compte deux paramètres majeurs pour être efficace: l'incertitude et les ressources. Planifier efficacement les multiples projets d'un portfolio dans un environnement multi acteur est devenu un élément critique pour le succès des entreprises biopharmaceutiques.

Planifier un projet est un travail d'équipe impliquant l'ensemble des acteurs du projet pour définir le cadre des activités, séquencer les tâches et estimer les durées et ressources nécessaires à leur réalisation. Pour être précis, le plan de développement doit également prendre en compte les interdépendances entre les projets liées à l'utilisation de ressources communes et l'incertitude sur la durée et le résultat des activités de développement. Ces derniers éléments sont les plus difficiles à appréhender mais sont critiques pour élaborer un plan de développement fiable et permettre une prise de décision optimale. En effet, le plan de développement est un support pour la direction qui prend des décisions stratégiques basées sur l'avancée des travaux et sur les prévisions des activités à venir. C'est aussi un moyen pour elle d'informer ses partenaires et investisseurs de l'avancée des projets. Par exemple, quand des activités sont externalisées à une CMO et dépendent de l'avancement des activités en interne (ex. lancement d'une campagne de production d'un lot pilote) il est essentiel de pouvoir prévoir de façon confiante à quelle date réserver un créneau à la CMO afin d'éviter des pénalités financières de retard. Un plan de développement trop optimiste ou sous estimant la charge de travail peut avoir des conséquences néfastes pour l'entreprise qui risque de s'engager sur des délais qu'elle ne pourra pas tenir. Elaborer un plan de développement fiable et précis, prenant en compte la disponibilité des ressources, estimant de façon juste la charge de travail et les durées d'exécution des tâches est donc une nécessité pour les entreprises biopharmaceutiques et peut devenir un réel avantage compétitif. Cependant, cela peut devenir un réel challenge pour des sociétés faisant face à une charge de travail importante, des ressources limitées et une grande incertitude sur les activités.

2.1 Gestion des risques et de l'incertitude sur des projets R&D pharmaceutiques.

Une des caractéristiques des projets R&D pharmaceutiques réside dans le haut niveau d'incertitude des résultats des leurs activités. Gérer l'incertitude consiste autant que possible à combler l'écart entre informations disponibles et informations requises pour permettre une prise

de décision la plus sûre possible et permettre une gestion de projet adéquate. L'incertitude des activités est intimement liée aux risques et opportunités du projet car un événement incertain peut avoir un impact significatif sur le succès ou l'échec du projet. Les entreprises biopharmaceutiques investissent du capital dans des projets qui potentiellement ne leur rapporteront rien. En conséquence, la gestion des risques devient indispensable pour l'entreprise. C'est même une des responsabilités majeure, mais aussi une des plus difficile, du chef de projet. Selon R.Turner *et.al* (2010)⁴⁵ la gestion des risques est « l'essence de la gestion de projet ». Les chefs de projets doivent toujours se poser la question de savoir si les activités critiques vont être achevées à temps, dans le budget et dans le respect des standards qualité. Pour cela des techniques de gestion des risques existent et incluent l'identification et l'analyse des risques, leur planification, leur suivi et contrôle, le développement de plans de maîtrise et de limitation des risques etc.

Lors de la planification d'un projet, les évènements incertains et leurs impacts sur le projet doivent être pris en compte. Dans les projets R&D pharmaceutiques, l'incertitude peut être de 5 types⁴⁶:

- Risque stratégique (modèle économique, indication du médicament, population cible...)
- Risque de drug discovery (Plateforme technologique, modèles et prédictibilité des cibles...)
- Risques de développement (Profil toxicologique/tolérance/activité/productibilité/probabilité de succès des essais cliniques...)
- Risques commerciaux (valeur du produit, part de marché, avantage compétitif...)
- Risques réglementaires (ratio bénéfice/risque, qualité...).

Wang J. *et.al*⁴⁷ ont développé une approche en 3 étapes permettant une procédure de planification flexible dans un environnement R&D :

- 1) Identifier les risques critiques
- 2) Evaluer les différentes options appropriées
- 3) Evaluer la flexibilité du projet

Cette approche permet d'identifier les risques R&D critiques et de déterminer en avance les actions managériales adéquates.

⁴⁵ TURNER R. in HARPUM P., *Portfolio Program and Project management in pharmaceutical and biotechnology industries*, Wiley 2010, Part I, p 5.

⁴⁶ PASS D. *et al.*, "Unlocking the value of R&D: Managing the risks," *BioPharm*, vol. 15, n°6, p. 67-71, 2002.

⁴⁷ WANG J. *et al.*, "Flexibility planning for managing R&D projects under risk", *International Journal of Production Economics*, vol 135, p823-831, 2012.

L'utilisation de telles techniques et outils de gestion des risques comme des sessions de brainstorming, des analyses de scénarios ou des arbres décisionnels et l'implémentation de marge de sécurité dans le plan de développement doit aider le chef de projet à maîtriser les risques de retard, de surcoût, ou même d'échec du projet R&D.

2.2 Planification d'un projet R&D pharmaceutique.

Dans les sociétés biopharmaceutiques, l'approche CPM est souvent utilisée pour planifier les activités dans les meilleurs délais jusqu'aux jalons clés. (ex: début d'une phase clinique ou date de dépôt de l'IND ou du dossier CTD) et obtenir le projet le plus court possible. Cette méthode doit également permettre de générer des plannings des ressources et des dépenses réalistes. Cependant, cette méthode n'est efficace que si les ressources allouées sont dédiées au projet, ce qui est rarement le cas dans les organisations matricielles où les ressources sont limitées et souvent allouées sur différents projets. Si cette situation n'est pas prise en compte, la date de fin réelle du projet va inévitablement dépasser celle de donnée par la méthode CPM. Il est donc essentiel de mettre en place une méthode de gestion des ressources afin d'assurer le succès des projets.

De plus, le niveau d'incertitude important, la faible visibilité sur le contenu et la durée exacte de certaines activités de développements et les nombreuses activités non prévues nécessitent une approche de planification itérative. L'approche « Rolling wave » est souvent utilisée dans le secteur. Elle est similaire à la planification « Scrum » dans l'approche agile de gestion de projet pour le développement de logiciels. La principale caractéristique de cette approche est de planifier en détail les activités à court terme alors que les activités long terme ne sont pas détaillées et seulement identifiables par leurs titres. Au fur et à mesure de l'avancement du projet, le détail de ces activités se fait savoir et une mise à jour du planning est organisée permettant de planifier les étapes suivantes. Cette approche favorise l'adaptabilité et la flexibilité de la planification ce qui est essentiel dans un environnement R&D.

Selon la maturité de la gestion de projet dans l'entreprise, l'expérience du chef de projet et les outils à disposition, les méthodes de planification et algorithmes d'optimisations complexes précédemment présentés, peuvent être difficile à implémenter dans une jeune société biopharmaceutique. Cependant, cela montre l'importance de prendre en compte l'impact des ressources et de l'incertitude des activités dans l'élaboration des plans de développement.

Bien que la planification des projets soit primordiale dans un contexte de développement pharmaceutique, le fait que de nombreuses activités soient incompressibles et incertaines font que le processus de planification a un impact limité sur la réduction des temps de développement

des nouveaux médicaments⁴⁸. Cependant, optimiser la réalisation des activités par une meilleure utilisation et un meilleur suivi des ressources peut contribuer à réduire les durées et les coûts de développement permettant ainsi aux entreprises biopharmaceutiques d'atteindre leurs objectifs d'une manière plus efficiente. Le chef de projet a un rôle déterminant pour accélérer les projets en identifiant et allouant les personnes sur les activités planifiées ou non, en améliorant la productivité des ressources et en équilibrant la demande et l'apport en ressources sur les différentes activités de développement⁴⁹. Dans un environnement multi projet partageant des ressources limitées telles que dans les entreprises biopharmaceutiques, la gestion de la capacité prend tout son sens bien que son implémentation soit parfois difficile.

2.3 Gestion de la capacité dans les entreprises biopharmaceutiques

Dans ce paragraphe, la gestion des ressources fera référence aux processus d'identification, d'estimation et d'allocation des ressources humaines aux activités projets planifiées. La planification de la capacité fera référence à l'action d'évaluer la disponibilité des ressources et de prévoir les besoins en ressources pour s'assurer que l'entreprise possède les ressources nécessaires pour effectuer le travail et atteindre ses objectifs. Selon M.D Hynes III *et al.*(2009)¹⁴, équilibrer la demande et l'approvisionnement en ressource pour des livrables donnés et apporter l'expertise scientifique requise doivent être réalisés aussi bien à l'échelle d'un projet de développement qu'à l'échelle du portfolio tout entier.

Dans le but d'augmenter leurs chances de succès et gagner de l'intérêt face aux investisseurs et partenaires potentiels, les entreprises biopharmaceutiques ont tendance à avoir plus d'un seul candidat en développement. L'inconvénient est bien souvent que l'entreprise va se retrouver avec plus de travail que de ressources disponibles pour le réaliser. Dans cette situation, il devient primordial de mettre en place une pratique robuste de gestion des ressources et de la capacité afin d'éviter des conflits entre les projets résultant dans des plannings erronés ou du retard dans les projets. Beaucoup d'entreprises évoluant dans un environnement multi projet comme les entreprises biopharmaceutiques, ont du mal à estimer, allouer et prévoir les besoins en ressources. C'est même considéré comme le problème principal en gestion de projet⁵⁰. Il est en effet primordial pour une entreprise biopharmaceutique de savoir quelle charge de travail elle peut assumer et combien de temps il va falloir pour atteindre les jalons stratégiques qu'elle s'est fixé avec les ressources dont elle dispose. De plus, l'allocation de ressources humaines est vital

⁴⁸ DUNSON T.R in HARPUM P., Portfolio Program and Project management in the pharmaceutical and biotechnology industries, Wiley 2010, Part I, p 8.

⁴⁹ JOGLEKAR N.R. *et al.*, "Product development resource allocation with foresight", *European Journal of Operational Research*, vol 160, p72-87, 2005.

⁵⁰ ENGWALL M. *et al.*, "The resource allocation syndrome: the prime challenge of multi-project management", *International Journal of Project Management*, vol 21, p403-409, 2003.

pour un projet, surtout pour les projets R&D où le savoir des personnes est la ressource la plus précieuse⁵¹. En général, le niveau de ressources allouées sur une activité influence sa durée. Plus de ressources va généralement permettre de réduire la durée de l'activité. Cependant, un nombre de ressources limitées va avoir pour conséquence d'accélérer l'avancement de certains projets en dépit d'autres projets du portfolio³⁵. Privilégier l'allocation des ressources sur les projets, niveler leurs utilisations, identifier les activités non critiques qui peuvent être retardées ou les activités qui doivent être externalisées sont donc des éléments critiques pour faire progresser les projets de développement de nouvelles molécules. Une des caractéristiques de ces projets est l'incertitude inhérente aux activités de développement dont les résultats sont imprévisibles. En conséquence, il est très difficile de prédire la charge de travail, les changements inopinés, d'estimer les temps de retraitement de certaines activités ce qui rend la gestion des ressources particulièrement compliquée.

Cependant, selon Wang Y. *et al* (2002)³⁶, une avancée récente sur le sujet a été un changement de la vision des projets de développement de nouveaux produits comme un effort de créativité ingérable à une vision et une gestion de ces projets comme des processus standards et répétables. En effet, il est reconnu que des projets de développement différents ont souvent des similarités dans leurs activités et par conséquent, un plan de développement structuré peut être élaboré pour ces projets. Cela permet une approche plus méthodique d'allocation des ressources. Ceci est particulièrement important dans le cas des ressources humaines qui sont souvent les contraintes majeures dans ces projets et leur allocation efficiente a un impact significatif sur leur succès. Développer une telle approche méthodique pour gérer les ressources des projets de développement de médicaments en créant une base de données standardisées sur les ressources, les estimations de temps et de coûts s'avèrent donc comme une opportunité intéressante pour améliorer la gestion des ressources et de la capacité des entreprises biopharmaceutiques. Développer une méthode de gestion des ressources efficace peut devenir un atout stratégique pour ces entreprises. Morfin E. (2012)⁵² affirme qu'une méthode effective de gestion des ressources est une mission clé pour le chef de projet dans une société de biotechnologie mature, indépendamment de sa taille. Selon lui, une meilleure allocation et utilisation des ressources représente le plus grand retour sur investissement dans l'industrie biopharmaceutique.

3. Gestion de projet au niveau fonctionnel: application aux activités CMC pour le développement d'anticorps monoclonaux.

⁵¹ HENDRIKS M.H.A. *et al*, "Human resource allocation in a multi-project R&D environment", *International Journal of Project Management*, Vol. 17, No. 3, pp. 181±188, 1999.

⁵² MORFIN E. in HARPUM P., *Portfolio Program and Project management in the pharmaceutical and biotechnology industries*, Wiley 2010, Part I, p28.

A l'inverse des procédés de production commerciaux qui peuvent être standardisés et dont les plannings peuvent être optimisés à l'aide de modèles et d'algorithmes d'optimisation, les activités de développement de bioprocédés peuvent devenir difficiles à planifier dû à un niveau important d'incertitude sur les activités. Après avoir présenté les principales étapes de développement des bioprocédés de production d'un anticorps monoclonal nous présenterons les principaux challenges de gestion de projet dans ce contexte.

3.1. Présentation des activités CMC et de leur contexte pour une NEB.

Les activités CMC pour une NEB comme un mAb incluent les activités de développement des bioprocédés de production, la production des premiers lots de produit et le contrôle des DS et DP. Ces activités sont encadrés par un cadre réglementaire strict afin d'assurer la sécurité et l'efficacité du candidat. D'un point de vue CMC, développer une NBE peut s'avérer plus difficile et incertain qu'une NCE en raison des challenges techniques nombreux résultant de l'utilisation de lignées cellulaires vivantes pour leur production. De plus, les spécifications qualité du produit imposées par les agences réglementaires peuvent rapidement devenir plus complexes et coûteuses que pour une NCE⁵³. Dans le cadre d'un projet de développement pharmaceutique, la molécule doit être produite à plusieurs étapes du cycle de développement. Le principal challenge est donc de s'assurer que la molécule puisse être produite dans les délais en quantité suffisante et au niveau de qualité requis pour son utilisation en préclinique ou en clinique. Quand la molécule est indiquée dans une maladie orpheline, les activités CMC se retrouvent fréquemment sur le chemin critique du programme de développement en raison de l'allègement des contraintes réglementaires et d'essais cliniques plus courts grâce à un nombre de patient à recruter plus faible. D'une façon plus générale, en raison de l'incertitude sur le bioprocédé final et les coûts importants des activités de caractérisation et de validation du bioprocédé de production, nombreuses activités CMC ne peuvent commencer qu'à un stade avancé de développement (phase II/III) et peuvent facilement se retrouver sur le chemin critique du programme. De plus, d'un point de vue qualité, la récente approche innovante du « Quality by Design » (QbD) impose un nombre croissant de paramètres de contrôle qualité à la fois sur la performance du bioprocédé de production et sur la molécule elle même. Les activités CMC critiques de production de lots dans le respect des exigences de délais fixés par la clinique ont alors été remplacées par des activités critiques opérationnelles de développement et de validation de procédés⁵⁴. Un autre challenge des activités CMC réside dans la capacité de prévoir les besoins en matières premières et de gérer les dates d'expirations de ces produits à durées de vie limitées ainsi que ceux

⁵³ LINNA S. in HARPUM P., *Portfolio Program and Project management in the pharmaceutical and biotechnology industries*, Wiley 2010, Part I, p 34.

⁵⁴ WITCHER M.F. et al., "Biopharmaceutical manufacturing in the 21th century: the next generation manufacturing facility", *Pharmaceutical engineering*, Vol 32, No 2, p. 1-7, 2012.

du DS et du DP. En effet, la « shelf-life » du DS et du DP peuvent devenir critique pour la planification des activités Fill & finish (pour le DS) ou l'utilisation en clinique (DP). Des plans d'extension de la «shelf-life » sont parfois mis en œuvre quand les données d'études de stabilité le permettent.

Enfin, le contexte peut devenir encore plus complexe pour les entreprises biopharmaceutiques dont certaines activités de développement CMC sont externalisées. En effet, dans le but d'augmenter leur accès à des plateformes technologiques, d'augmenter leur ressources de production ou d'avoir accès à un environnement de production GMP, de nombreuses entreprises biopharmaceutiques ont recouru à des CMO⁵³. Cet environnement multi acteur devient encore plus complexe à gérer et la planification des projets et la gestion de la capacité deviennent essentiels pour atteindre les jalons stratégiques communs dans les meilleurs délais et délivrer le matériel au niveau de qualité requis.

3.2 Challenges dans la planification et la gestion des ressources d'un projet CMC.

La planification et la gestion des ressources dans un contexte de production de molécules biologiques est bien documenté dans la littérature (Farid S.S. *et al.*, 2007⁵⁵; Shmidt R., 1996⁵⁶; Leachman R.C. *et al.*, 2014⁵⁷). Cependant, ces modèles et outils développés pour aider à la planification et à la gestion des ressources ne sont applicables qu'au stade de production en routine. Au stade du développement de procédés, peu d'outils existent pour la planification et la gestion des ressources, à part pour l'évaluation technique de différents scénarios dans le but d'améliorer le flot des étapes de production (Petrides D. *et al.*, 2014⁵⁸).

Dans une société biopharmaceutique, la bonne planification des activités de développement de bioprocédés est cruciale pour être coordonnée avec les nombreux acteurs internes et externes impliqués dans les projets, pour prendre les bonnes décisions au bon moment et pour atteindre les jalons stratégiques dans le respect des délais impartis. Cependant, prévoir la charge de travail et générer des planning précis et fiables dans un environnement multi projet incertain et changeant n'est pas une tâche simple surtout quand les ressources sont limitées, très spécialisées et allouées sur plusieurs projets à la fois. L'incertitude sur un projet CMC pour une NBE peut être associée à des facteurs comme le rendement de la lignée cellulaire, les temps d'opérations des

⁵⁵ FARID S.S. *et al.*, "Modelling biopharmaceutical manufacture: design and implementation of SimBiopharma", *Computers and Chemical Engineering* vol 31, p1141–1158, 2007.

⁵⁶ SHMIDT R.L., "A Stochastic Optimization Model to Improve Production Planning and R&D Resource Allocation in Biopharmaceutical Production Processes", *Management Science*, Vol. 42, No. 4, p603-617, 1996.

⁵⁷ LEACHMAN R.C., "An automated planning engine for biopharmaceutical production", *European Journal of Operational Research*, vol. 238, p.327–338, 2014.

⁵⁸ PETRIDES D. *et al.*, "Biopharmaceutical Process Optimization with Simulation and Scheduling Tools", *Bioengineering*, vol. 1, p. 154-187, 2014.

différentes étapes du bioprocédé, le coût des ressources matérielles, les besoins en NBE, les taux de contamination, les transferts de technologies, les retards en internes ou à la CMO etc.⁵⁴

Quand plusieurs projets CMC à différents stades de développement sont développés simultanément dans une entreprise biopharmaceutique, un des principaux challenges réside dans la gestion des ressources humaines. En effet, certaines ressources sont très spécialisées, d'autres peuvent être interchangeable entre les activités et les projets. Sans estimations fiables de la durée des tâches par les travailleurs et sans utilisation optimale des outils de gestion de projet, la planification des activités et l'allocation des ressources peuvent devenir très compliqué pour le chef de projet.

Selon la taille de l'entreprise, le nombre de ressources humaines et leur expertise, le chef de projet peut allouer des ressources génériques, c'est à dire une ressource humaine identifiée par son corps de métier (i.e USP) ou des ressources nominatives, c'est à dire l'employé identifié par son nom. Alors que la première option s'avère plus simple pour l'étape de planification du projet, elle ne permet pas de facilement identifier les conflits et le nivellement des ressources s'avère alors difficile. En revanche, une allocation nominative des ressources le permettrait mais serait plus lourde à gérer pour le chef de projet.

Selon Hendriks M.H.A *et al.* (1999)⁵¹, « *l'allocation des ressources humaines sur les projets dans un environnement multi projet est difficile et rencontre souvent beaucoup de problèmes. L'important dans ce processus est de pouvoir coupler le planning des activités au jour le jour avec le plan de développement d'entreprise à long terme.* »

L'étude de cas qui suit présente comment la gestion de projet s'inscrit dans les activités de développement et d'industrialisation des bioprocédés de production d'anticorps et illustre ces challenges de planification et de gestion des ressources.

IV- Etude de cas dans le département Bioprocess R&D à Novimmune.

1. Présentation de l'entreprise

1.1 Novimmune

Novimmune est une société de biotechnologie spécialisée dans la recherche et développement d'anticorps thérapeutiques contre les maladies auto-immunes et inflammatoires. Fondée dans la fin des années 1990 par des chercheurs, l'entreprise s'est développée pour devenir une « fully integrated biotechnology company » en élargissant son domaine d'expertise aux études précliniques, cliniques et au développement de bioprocédés.

Au fil des années, l'entreprise a développé deux plateformes de génération d'anticorps monoclonaux: une plateforme de génération de mAb basée sur la méthode phage display et une plateforme de génération d'anticorps humains bispécifiques kappa/lambda. En 2010, l'entreprise a signé un accord de licence avec Genentech pour son anticorps monoclonal humain anti-IL-17, assurant ainsi une source de revenu essentiel pour l'entreprise et maximisant les chances de succès du médicament. Aujourd'hui l'entreprise compte plus de 90 personnes impliquées dans les nombreuses disciplines des projets de développement de médicament contre les maladies auto-immunes, inflammatoires et le cancer. La figure 19 présente l'organisation générale de l'entreprise avec ces différents départements et les leurs disciplines.

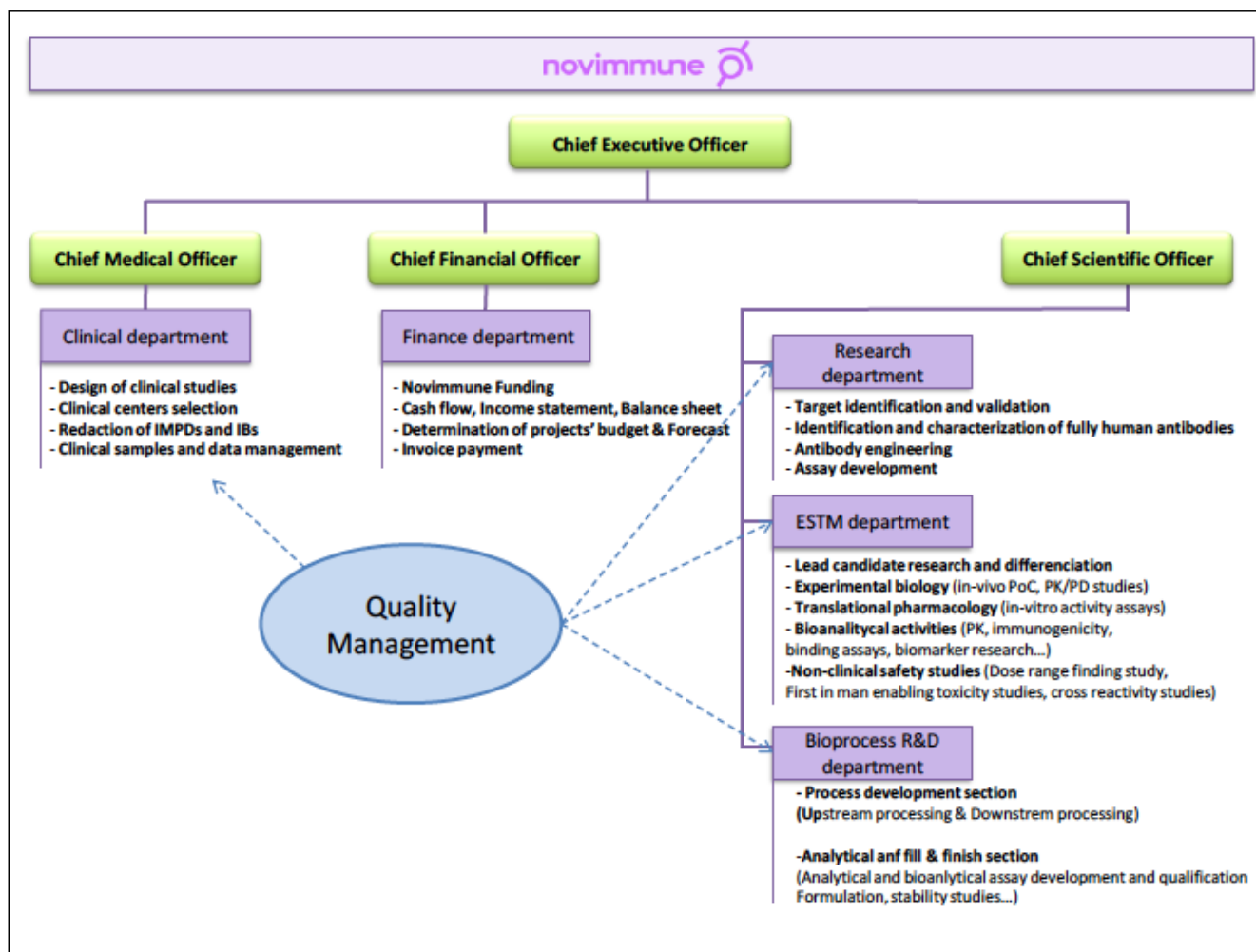


Figure 19: Organisation générale de Novimmune

Le département Recherche représente le cœur d'activité de l'entreprise et est en charge, entre autres, de l'identification des cibles, l'ingénierie des anticorps avec la génération de nouveaux formats comme les anticorps bispécifiques, le screening des candidats à l'aide de techniques haut débit, l'augmentation de l'affinité par mutations ciblées ainsi que de la réalisation de tests des anticorps sur des modèles animaux de maladies humaines. Lorsqu'une nouvelle cible a été identifiée et les Hits sélectionnés, le département ESTM (Exploratory Science and Translational Medicine) est en charge de sélectionner le candidat Lead basé sur les données issues des études pharmacologiques, de toxicité et de PK. De nombreuses activités telles que les études précliniques en conditions GLP ou GMP pour la production sont externalisées à des CMO et CRO car Novimmune n'a pas les ressources ou l'accréditation pour les effectuer en interne. Depuis sa création, Novimmune est entièrement financée par des investisseurs privés et a su se développer grâce à plusieurs levées de fonds successives. Avec un pipeline prometteurs de 7 anticorps monoclonaux, l'entreprise espère amener ses candidats le plus loin possible dans le

développement afin d'obtenir des accords de codéveloppement voire de commercialiser un de leur candidat indiqué dans une maladie orpheline.

Novimmune est organisé selon une structure matricielle faible avec des chefs de projets en charge de la coordination verticale des activités au niveau fonctionnel alors que des chefs de programmes sont responsable de la gestion transversale des programmes de développement dans l'entreprise comme représenté dans la figure 20.

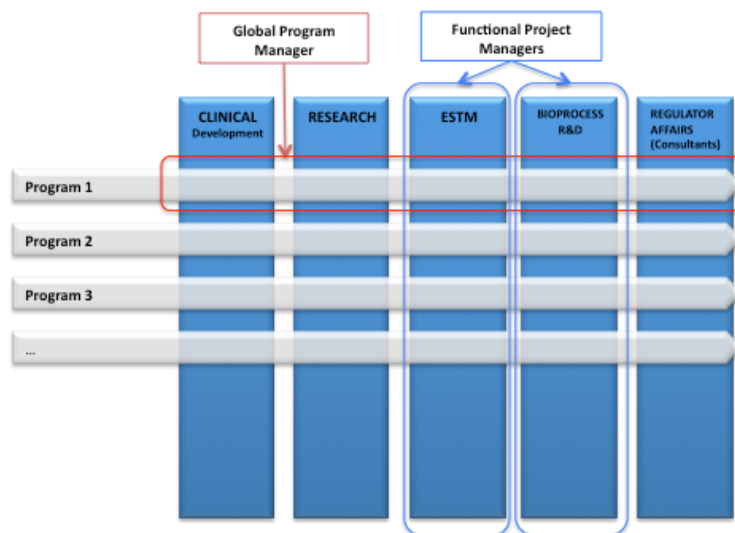


Figure 20: organisation matricielle faible à Novimmune.

1.2 Présentation des programmes de développement à Novimmune

Novimmune possède 3 programmes majeurs actuellement en développement.

➤ Programme 1:

Le programme 1 est un mAb IgG1 ciblant l'interferon gamma (IFN- γ). Cette molécule est actuellement en phase II de développement contre une maladie orpheline, la Lymphohistiocytose hémophagocytaire ou HLH (Hemophagocytic lymphohistiocytosis). Il s'agit d'une maladie génétique causée par un trouble sévère du système immunitaire où les taux circulants d'IFN- γ augmentent de façon aberrante aboutissant à une activation anormale des lymphocytes T cytotoxiques. L'anticorps en développement agit comme agent neutralisant, empêchant ainsi à l'IFN- γ d'interagir avec les lymphocytes T cytotoxiques. Novimmune a démontré l'activité neutralisante de cet anticorps et l'amélioration de paramètres cliniques majeurs dans des modèles de souris de la maladie. Ayant montré des signes de tolérances favorables durant les études de phase I, le candidat est maintenant en phase II. D'un point de vue CMC à ce stade de développement, la validation du procédé de production de l'anticorps et son transfert dans une CMO pour la production des lots pilotes et GMP représentent les principales activités. Pour cela

une étude de caractérisation du procédé de production (process characterization study) est à réaliser afin de déterminer les ranges opératoires des différents paramètres production comme le pH, le taux d'O₂ etc. Cela va permettre de définir les spécifications des paramètres du procédé de production qui seront utilisés durant la production des lots de qualification indispensables pour initier la phase III et valider les lots commerciaux. Enfin, avant de pouvoir transférer les essais analytiques vers la CMO, ils doivent être développés et qualifiés en interne afin de pouvoir certifier que les résultats obtenus sont précis et que la méthode est robuste.

➤ **Programme 2**

Le programme 2 est un anticorps bispécifique issue de la plateforme technologique Kappa-Lambda body ciblant à la fois les récepteurs cellulaires CD47 et CD19. Cet IgG humaine possède deux chaînes légères différentes lui permettant de se lier à deux cibles cellulaires simultanément. La cible CD47 est un récepteur ubiquitaire, surexprimé dans de nombreux cancer et agissant comme signal "Ne pas manger" pour le système immunitaire en inhibant l'activité phagocytaire par liaison à son ligand SIRPalpha exprimé à la surface des macrophages. CD19 est un antigène associé aux tumeurs exprimé à la surface des lymphocytes B et est la principale cible des cancers affectant ces cellules. L'indication probable de la molécule sera la leucémie aigue myeloblastique et les lymphomes non-hodgkinien. Ce programme est à un stade de développement précoce vu qu'il entre en développement préclinique. D'un point de vue CMC, les principales activités incluent la génération d'une lignée cellulaire stable, le développement du procédé de purification, les études de formulation, le développement et la qualification des essais analytiques. L'identification et la sélection de CMO pour les futures activités GMP représentent également une part importante d'activité.

➤ **Programme 3**

Enfin, le programme 3 est un anticorps inhibant l'inflammation grâce à une activité anti-TLR4. Cette cible au rôle central dans l'initiation de l'immunité innée est impliquée dans l'inflammation aigue et chronique en reconnaissant des molécules associées aux pathogènes (e.g lipopolysaccharides), des molécules associées à la destruction des tissus et des ligands chimiques (e.g Nickel). L'activation de TLR4 induit la libération de nombreux modulateurs de l'inflammation tel que TNFa ou IL-6 qui peut stimuler les effecteurs de l'immunité adaptative. Cependant, une activation anormale de TLR4 peut provoquer des maladies inflammatoires chroniques, et est notamment associé à des maladies comme la polyarthrite rhumatoïde. Un mAb inhibant cette suractivité de TLR4 peut donc avoir un effet thérapeutique bénéfique dans ce type de maladie inflammatoire. Ayant validé les essais de phase I, ce programme doit débiter les phases II dans le

traitement de la polyarthrite rhumatoïde. Les principales activités de ce programme sont donc du domaine clinique et réglementaire afin de pouvoir initier la phase II dans les meilleurs délais. A ce stade de développement, la charge de travail dans le département Bioprocess R&D est moins importante avec principalement des études de stabilité du DS et du DP et la rédaction de l'IMPD.

1.3. Présentation du département Bioprocess R&D.

Le Département Bioprocess R&D compte 29 personnes dont 3 personnes chargées de la gestion et de la coordination des activités internes et externes des projets. Les activités de production ou d'analyses en condition GMP sont externalisées à des CMOs alors que les activités de développement de procédé, de production de lots non-GMP (échelle labo ou pilote), de développement analytique, d'études de stabilité et de formulation sont réalisées en interne. Le département est divisé en 2 sections techniques, elles mêmes sous divisées en unités. La section développement de procédé est divisée en 2 unités. L'unité upstream processes (USP) est en charge du développement d'une lignée cellulaire stable, de la fermentation et de la collecte (harvest) des anticorps. L'unité downstream processes (DSP) est en charge du développement des étapes de purification des anticorps collectés par l'équipe USP. La section analytique/fill&finish est également divisée en 2 unités responsables des essais analytiques (Unité ANA) et des essais d'activités (Unité BIOANA) nécessaires à l'évaluation de la qualité et de l'activité des anticorps produits et purifiés en amont par les section USP et DSP. Cette section est également en charge des études de stabilité, de formulation et de la supervision des activités « Fill & Finish » qui sont externalisées à une CMO. Une fois le procédé et les méthodes analytiques développées et qualifiées en interne, elles sont transférées vers des CMO et CRO pour la production et la libération des lots GMP. L'organisation globale du département est résumée dans la figure 21.

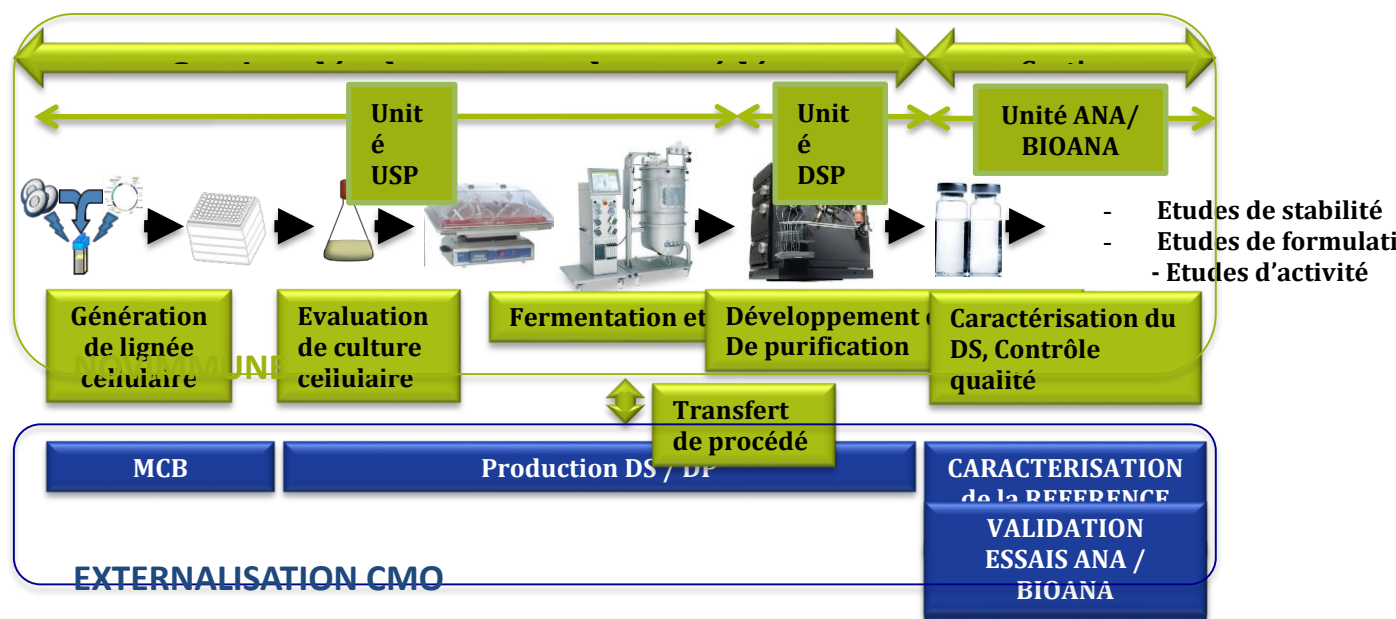


Figure 21: représentation schématique de l'organisation du département the Bioprocess R&D.

1.4 Des challenges différents selon le stade de développement

1.4.1 Phases avancées de développement

Pour un programme à un stade de développement avancé, le principal défi pour une société biopharmaceutique est de collecter le plus de données possible avec les ressources disponibles afin d'attirer des partenaires potentiels pour continuer son développement. Pour un programme avancé avec une indication « maladie orpheline » comme le programme 1, le principal défi pour l'entreprise est d'obtenir le plus rapidement possible l'AMM afin de répondre à un besoin non satisfait des patients mais aussi afin d'éviter qu'un concurrent ne prenne cette part de marché et ne prive l'entreprise d'une source de revenu vitale. En conséquence, les activités du projet sont gérées dans l'unique but de soumettre le BLA dans les meilleurs délais. Ceci est vital pour une société de biotechnologie comme Novimmune car mettre un médicament sur le marché serait synonyme d'une source de revenu assurant la pérennité de l'entreprise. De plus, faire preuve de bons résultats à ce stade de développement renforce l'image de l'entreprise et la confiance des investisseurs.

A ce stade de développement, les activités cliniques sont souvent sur le chemin critique en raison des durées des essais cliniques et représentent un risque majeur pour le programme en raison des risques d'effets indésirables majeurs ou de retard dans le recrutement des patients. La gestion des essais cliniques est donc primordiale car ils conditionnent l'avancée globale du programme et le lancement des activités CMC. Cependant, pour les programmes de développement dans les indications orphelines, les essais cliniques peuvent être accéléré grâce à un allègement des contraintes réglementaires un nombre de patient à recruter plus restreint, en conséquence, les

activités CMC deviennent critiques et doivent être gérées de manière effective pour ne pas retarder l'avancée du programme. La capacité de prévoir les besoins en DP et la date de début des essais cliniques sont également des éléments décisifs pour l'équipe de production puisque cela conditionne la quantité et le nombre de lots à produire. Cela est d'autant plus important lorsque les activités CMC sont externalisées et donc par conséquent moins flexibles. En cas de retard de la part de l'entreprise, elle se verrait dans l'obligation de payer des pénalités financières et de devoir planifier un nouveau créneau selon la disponibilité de la CMO.

Un autre défi majeur pour les programmes à un stade avancé de développement est la contrainte réglementaire et qualité imposé les normes GMP. D'un point de vue CMC, cela se traduit par une exigence en terme de connaissance et de maîtrise du procédé et de la qualité du produit. En effet, avant de commencer une phase III, la robustesse du procédé de production doit être validée. Pour cela des attributs critiques de qualité (CQA pour Critical Quality Attributes) doivent être déterminés. Un CQA est défini comme « une caractéristique ou propriété physique, chimique, biologique ou microbiologique qui doit être dans une certaine limite, intervalle ou distribution afin d'assurer la qualité requise pour le produit ». En conséquence, l'identification de CQA spécifique du candidat est une partie essentielle dans le développement d'un biomédicament puisque cela devient une exigence réglementaire pour l'obtention de l'AMM. Ces attributs sont déterminés grâce à une analyse de risque réalisée selon les guidelines de l'ICH-Q9. Des scores de risques sont attribués à chaque attribut qualité selon l'impact de sa variation sur la sécurité et l'efficacité du mAb et leur probabilité de survenir durant le procédé⁵⁹. Cette approche récente dans le secteur biopharmaceutique est appelée « Quality by Design » (QbD) et est maintenant cité dans les guidelines de l'ICH. Cette approche a pour but de développer un procédé de production sur mesure en s'assurant qu'il respecte la qualité du produit tout au long de son déroulement plutôt que de tester le produit à la fin d'un procédé standard. Pour cela, le procédé est divisé en plusieurs étapes appelés « unit operations » et une analyse de risque est réalisée pour chacune d'elle afin de définir les paramètres critiques du procédé (ou CPP pour critical Process Parameters). Un CPP est un paramètre opératoire du procédé ayant un impact sur un CQA du mAb. Pour chaque CPP identifié, des limites ou spécifications sont définies après avoir été testées durant des études de caractérisation du procédé (PCS pour process characterisation studies) visant à déterminer le « Design Space » du procédé⁶⁰. Une fois ces spécifications déterminées pour chaque CPP, le protocole de production des lots de qualification de la performance du procédé (PPQ batches pour Process Performance Qualification batches) peut être rédigé. Ces lots de qualification, au nombre de 3 au minimum, ont pour objectifs de démontrer la robustesse du

⁵⁹ Alex Eon-Duval *et.al.* Quality Attributes of Recombinant Therapeutic Proteins: An Assessment of Impact on Safety and Efficacy as Part of a Quality by Design Development Approach, Biotechnology Progress Volume 28, Issue 3, pages 608–622, May/June 2012.

⁶⁰ A-Mab : a case study in bioprocess development. The CMC biotech working group, version 2.1, October 2009

procédé avant de pouvoir initier la phase III clinique et de pouvoir valider ensuite le procédé pour la production commerciale.

Pour le programme 1, Novimmune a entrepris de réaliser ces études de caractérisation du procédé. Pour des raisons financières et afin d'éviter de gaspiller du matériel, cette étude est réalisée sur un modèle à petite échelle du procédé commercial. Un modèle à petite échelle est un réel challenge pour l'entreprise puisque cela nécessite des fermenteurs ainsi que des colonnes de purification plus petites et comparables à celles utilisées à la CMO pour la production à échelle commerciale en condition GMP. Toutes les matières premières utilisées doivent également être comparables entre la CMO et Novimmune. De plus, les méthodes analytiques utilisées pour évaluer la qualité et l'activité du produit pour la libération des lots commerciaux devront également être développées et qualifiées en interne afin d'assurer la comparabilité des résultats entre le modèle petite échelle et le procédé commercial. Enfin, pour pouvoir prouver que ce modèle à petite échelle est comparable au procédé commercial et compatible avec la réalisation des études de caractérisation, il doit être qualifié. Pour cela, 3 campagnes de production à petite échelle dans les conditions de production de la CMO sont réalisées et des échantillons sont prélevés à chaque étape du procédé afin d'évaluer la performance du modèle et la qualité du produit. Ces données peuvent alors être comparées aux données GMP pour prouver leur comparabilité. Toutes ces activités représentent une charge de travail considérable et est un réel défi pour l'entreprise qui n'a jamais entrepris ce type d'études auparavant.

Un facteur clé pour la réussite de cette étude réside dans la bonne communication, planification et coordination des activités ainsi que dans l'utilisation optimale des ressources. Pour cela, le travail d'estimation de la charge et de la durée des travaux est primordial mais aussi extrêmement difficile compte tenu du manque de recul de l'entreprise sur ce type d'étude et de l'incertitude sur les résultats obtenus. De plus, l'aspect qualité et documentation est considérable et à la fois très consommateur en ressource et difficile à estimer. Ces défis justifient la présence d'un chef de projet dédié à la gestion du bon déroulement des activités.

1.4.2 Phase précoce de développement

Pour les programmes de développement précoces comme le programme 2, les activités CMC sont souvent sur le chemin critique car elles conditionnent la disponibilité de matériels pour les autres activités précliniques et cliniques. Le principal défi pour ce type de projet est de limiter les risques de développer le mauvais candidat pour rien et d'essayer d'accéder le plus rapidement possible en phase clinique. La soumission de l'IND (ou CTA) est le principal objectif du projet. Pour cela les activités de développement du procédé sont les plus importantes. D'un point de vue USP, l'établissement d'une lignée cellulaire et d'une master cell bank (MCB) sont les principaux

challenges. Une lignée cellulaire clonale (dérivant d'un seul clone) n'est pas obligatoire jusqu'en phase II. Cependant, au delà, une lignée clonale sera requise. Bien que les lignées non-clonales permettent d'initier rapidement les essais cliniques, cela représente un risque: le risque de non comparabilité entre le matériel utilisé en phase précoce avec la lignée non clonale et le matériel utilisé en phase III avec la lignée clonale. C'est à ce type de décisions stratégiques que l'équipe d'un projet précoce doit faire face.

Un autre défi, surtout pour un anticorps bispécifique, consiste à développer un procédé de purification efficace, rapide et rentable. Dans le cas d'un nouveau format de mAb comme un bispécifique, un procédé DSP complètement nouveau doit être développé. Ceci représente un réel challenge à la fois technique mais aussi pour l'équipe de coordination. En effet, la planification des activités, l'estimation de la durée des tâches et des ressources requises sont dépendant des résultats obtenus, ce qui rend les choses très incertaines et peut impacter grandement la durée initialement prévue pour le projet tout entier. D'autre part, avec l'externalisation des activités GMP, le nombre d'étapes et la durée globale du procédé de purification peuvent devenir un problème vu que la CMO proposent un nombre de jour fixe par créneau de purification. Si le procédé de purification dépasse la durée de ce créneau, cela forcerait l'entreprise à en réserver deux consécutifs ce qui représenterait un surcout important pour le projet mais aussi un retard du projet selon la disponibilité de deux créneaux consécutifs. Développer un procédé suffisamment court ou identifier une nouvelle CMO sont donc essentiels pour ce programme.

Le transfert de technologies représente une autre activité critique pour le département dont beaucoup d'activités sont externalisées. D'un point de vue managérial, le transfert de technologies devrait consister en un bon équilibre entre la gestion du budget, des délais et des risques. Toute défaillance dans le processus de transfert aura pour conséquence un retard de production, une augmentation des coûts et parfois la nécessité de développer à nouveau une étape du procédé⁶¹. Enfin, développer des méthodes analytiques sans avoir le candidat final est également un challenge majeur. En effet, afin de pouvoir débiter les activités de développement de procédé USP/DSP ou de formulation, les méthodes analytiques doivent être développées avec du matériel qui ne représente ou ne se comporte pas forcément de la même façon que le candidat final. En conséquence, les méthodes analytiques ne peuvent être optimisées et validées tant que le candidat final n'est pas sélectionné. Des étapes additionnelles d'optimisation des méthodes analytiques doivent donc être prévues dans le plan de développement du candidat.

⁶¹ TANGIR A. *et.al*, « Best practices for technology transfer », *BioPharm International*, Volume 24, Issue 6, pp. 50-54, 57, 2011

2. Gestion des projets CMC dans le département Bioprocess R&D.

Le bon déroulement des activités dans le département est assuré par une équipe de gestion de projet responsable de la coordination des activités internes et externes et de la gestion des différentes contraintes des projets, en particulier les délais, les ressources. Leurs activités dans le département couvrent l'ensemble des phases du cycle de vie du projet depuis l'initiation jusqu'à la clôture. Dans la phase d'initiation, le cadre du projet est fixé, les principaux livrables sont identifiés puis dans la phase de planification, le plan de développement est établi en accord avec les CMO sélectionnées. Comme beaucoup d'activités de projets différents sont exécutés en parallèle, il est essentiel de gérer l'allocation des ressources afin d'éviter des conflits pouvant se répercuter sur le plan de développement par un retard de certaines activités. La coordination interne des activités correspond à la phase d'exécution qui requiert une bonne communication entre tous les acteurs du projet. La phase de suivi et de contrôle implique le suivi de l'avancement du projet et des déviations par rapport au plan de développement afin d'identifier des retards ou des conflits de ressources et mettre en œuvre des actions correctives ou préventives. Compte tenu de l'environnement R&D incertain et changeant, une approche « Rolling wave » avec une revue périodique du plan de développement et de l'allocation des ressources est réalisée. La phase de clôture inclue la revue de la documentation et des rapports d'études, la mise à disposition des ressources pour d'autres projets, la communication avec la CMO etc. Chaque projet possède un chef de projet dédié et un assistant de coordination interne, poste que j'occupais pendant mon stage de master.

Les paragraphes suivants présentent les principales étapes et techniques de gestion des projets mis en œuvre dans le département. Une présentation de mon travail d'optimisation de la gestion des ressources dans le département y est également présentée.

2.1 Définition du contenu des projets

La première étape avant de pouvoir gérer un projet est d'en définir son cadre. Pour cela la WBS est l'outil de choix. Un projet CMC dans le département Bioprocess R&D comprend l'ensemble des activités internes et externes requises pour développer le procédé de production et les méthodes analytiques de contrôle du DS et du DP. La figure 22 présente la WBS d'un projet type dans le département Bioprocess R&D. Les paragraphes suivants décrivent ces principales activités.

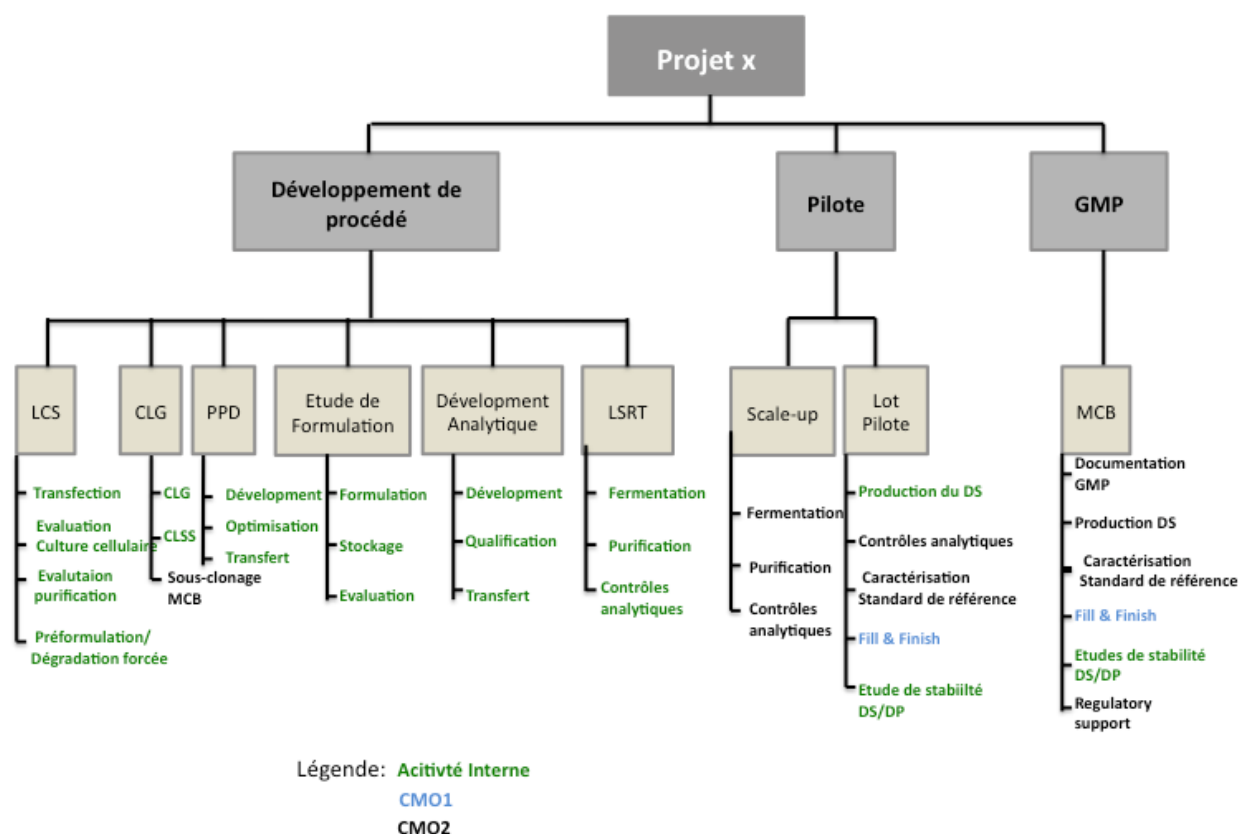


Figure 22: WBS d'un projet CMC dans le département Bioprocess R&D.

2.1.1 Sélection du candidat Lead (LCS) et de ses backups.

Un candidat mAb est un mAb pouvant se lier de façon spécifique à un épitope de la cible thérapeutique. Différents candidats ciblant différents épitopes de la cible sont générés grâce à des constructions d'ADN spécifiques générés par le département Recherche. Une fois que l'équipe recherche a intégré la séquence des gènes candidats dans des plasmides, les constructions d'ADN sont ensuite transfectées par électroporation de façon stable dans des cellules CHO. Ces plasmides contenant des promoteurs et « enhancers » différents, des niveaux d'expressions variables sont obtenus pour chaque lignée transfectée. Les cellules transfectées sont ensuite sélectionnées grâce à des moyens de pressions de sélections comme le milieu sans glutamine en présence de méthionine sulfoxime (MSX), un inhibiteur de l'enzyme responsable de la synthèse de la glutamine chez les cellules de mammifères, la glutamine synthase (GS). Les cellules transfectées avec les plasmides contenant le gène de la glutamate synthase peuvent donc survivre même en présence de MSX, au dépend des cellules n'ayant pas été transfectées.

Des campagnes de production à petite échelle grâce à des fermenteurs « wave » ou « roller-bottle » permettent de produire les candidats pour davantage d'étapes de screening jusqu'à la sélection du candidat Lead de ses backups. Pour cela un classement des candidats est réalisé basé sur les données des tests d'activités in vitro et in vivo réalisés par les équipes recherche et ESTM et des

études de productibilité réalisés par le département Bioprocess R&D. D'un point de vue CMC, les candidats sont sélectionnés selon la productivité et de leur lignée cellulaire, l'évaluation des étapes de leur purification ainsi que leur stabilité à l'aide d'études de dégradations forcées. Le niveau d'agrégats, le profil de glycosylation ainsi que d'autres paramètres critiques sont aussi évalués pour classer les candidats.

2.1.2 Génération de la lignée cellulaire (CLG) et étude de sa stabilité (CLSS)

Une fois que le candidat Lead a été choisi, la lignée cellulaire clonale qui sera utilisée pour produire l'anticorps à grande échelle doit être développée. Le but principal de cette étape de CLG est de générer et sélectionner une lignée CHO stable qui exprimera l'anticorps d'intérêt avec un rendement optimal. Cette étape est une activité critique puisqu'elle conditionne la disponibilité de matériel représentatif du candidat final pour toutes les autres étapes de développement CMC, préclinique et clinique. Des lignées clonales ou non-clonales peuvent être développées selon les contraintes de temps. Une lignée non-clonale est une lignée pour laquelle la clonalité n'a pas été obtenue par des techniques telle la dilution limite entre autre. En théorie, une lignée non-clonale est une population hétérogène de cellules dérivant de clones différents. En réalité, vue que les cellules ont toutes intégrées le même plasmide, l'anticorps reste le même, on parle donc toujours d'anticorps monoclonal, bien que sa lignée cellulaire ne le soit pas. Seulement des variations mineures dans l'intégrité du mAb comme son profil de glycosylation peuvent être observés lors de l'utilisation de lignée non-clonale. Les lignées non-clonales sont simples et rapide à préparer. Suivant la transfection des cellules en plaque 96 puits, les lignées de chaque puits sont sélectionnées par pression de sélections puis cultivées en conditions statiques dans des flasques. Puis la sélection continue avec une période d'adaptation à la suspension en erlenmeyer puis en roller bottle. Les meilleures lignées sont finalement sélectionnées selon leur productivité, le niveau d'agrégats, leur affinité (Relative potency), et leur profil de glycosylation. Les lignées non-clonales peuvent être utilisées pour la production de lots cliniques jusqu'à la phase II. Au-delà une étape de sous-clonage devra être réalisée afin d'obtenir une lignée clonale pour le candidat mAb. Le principe du sous-clonage est de générer une lignée à partir d'une seule cellule (clone) obtenue par la méthode de la dilution limite en plaque 96 puits. Une lignée clonale est une population homogène de cellules dérivant d'un seul clone et produisant un mAb unique. Cette technique consiste à placer une dilution des cellules transfectées sur une plaque 96 puits de telle sorte que la probabilité d'avoir plus d'une seule cellule par puits soit nulle. L'expansion de la colonie dérivant de cette cellule unique donne naissance à une lignée clonale. L'avantage d'utiliser une lignée non clonale est que cela permet de rapidement produire une lignée qui fournira du matériel représentatif pour les études précliniques et cliniques précoces (jusqu'en phase II). Cependant,

comme les instances réglementaires imposent l'usage d'une lignée clonale pour les études de phase III et la production commerciale, une étape additionnelle de sous clonage devra être réalisée si la lignée est non clonale. De plus, une nouvelle caractérisation du procédé de production et du mAb devra être réalisée avec la nouvelle lignée clonale avant d'initier la phase III. L'avantage d'utiliser une lignée clonale dès le début du développement est que cela permet de travailler dès le début avec le candidat final pour lequel le procédé de production est développé et validé pour la production commerciale. Cependant, la génération d'une lignée clonale est un processus plus long en raison de l'étape de sous-clonage.

Une fois les meilleurs clones sélectionnés selon leurs paramètres de productibilité (rendement, taux d'aggrégats etc.) ils sont soumis à une étude de stabilité appelée clonal cell-line stability study (CLSS). Cette étude évalue la stabilité des lignées cellulaires dans le temps, c'est à dire durant 70 générations, en terme de qualité de l'anticorps produit et de viabilité cellulaire. Des sous-cultures de chaque clones sont lancées à différents niveaux de générations (toutes les 10 générations) soit en mode « fed-batch » où du nouveau milieu de culture est ajouté durant la culture cellulaire (« feeding ») afin d'évaluer l'impact de ces étapes de « feeding » sur la qualité du mAb, soit en mode « batch », sans ajout de milieu durant la culture, pour évaluer la viabilité et le métabolisme de la lignée cellulaire. Selon les résultats de cette étude de stabilité, la meilleure lignée clonale est sélectionnée et une master cell bank (MCB) peut être générée.

2.1.3 Développement du procédé de purification (PPD)

Une fois que les étapes d'évaluation du procédé de purification ont permis de définir la meilleure stratégie de purification du mAb, l'équipe DSP est chargée de développer et d'optimiser la performance du procédé de purification. Les étapes de purification consistent en une succession de chromatographies sur colonnes à basse pression ou de filtration sur membrane à l'aide d'automates de purification tels que les AKTA®. Les étapes de purification sont divisées en 2 étapes. Premièrement l'étape de chromatographie d'affinité se fait à l'aide d'une résine protéine-A permettant d'isoler spécifiquement les anticorps des autres grosses impuretés protéiques du surnageant de culture en liant spécifiquement la partie Fc des IgG. Ensuite, les étapes dites de « polishing », permettent de retirer les impuretés plus petites tels que les virus, les résidus d'ADN, les résidus de ligand de résine comme la protéine-A ou même les agrégats d'anticorps. Lors du développement de ces étapes de purification, de nouvelles résines sont testées et pour chacune d'elles, les paramètres opératoires tels que la taille de la colonne, la charge en tête de colonne, le débit du tampon d'élution, le temps de résidence, sont optimisés pour une « recovery » ou rendement et une durée de purification optimales. Le temps de résidence correspond au temps passé dans la colonne pour une molécule qui ne s'y lie pas. Il dépend de la hauteur de la colonne et du débit du tampon d'élution. Pour les résines d'affinité, si le débit est trop important, le temps

de résidence diminue et l'affinité du mAb aussi aboutissant à une « recovery » basse (perte de matériel dans le « flow-through »). La « recovery » représente le % de mAb collecté à la fin d'une étape de purification par rapport à la quantité de mAb avant cette étape. L'impact du procédé de purification avec ses paramètres opératoire sur la qualité du mAb (e.g level of aggregates, teneur en protéines, profil de glycosylation etc...) sont également évalués. Le but final du développement des étapes de purification est d'aboutir à un procédé de purification robuste et donnant les meilleurs résultats en terme de qualité du mAb, capacité, coût et durée de purification. A la fin de cette activité, le procédé de purification final doit être établi et prêt à être transféré à une CMO pour les activités en condition GMP.

2.1.4 Etude de formulation

Afin de déterminer la meilleure formulation pour le mAb, une courte étude de stabilité dans différentes conditions de stockage a pour but de déterminer les meilleurs tampons et adjuvant à utiliser durant la fabrication et le stockage du mAb. Plusieurs formulations sont réalisées et testées dans ces diverses conditions. Par exemple, les tampons histidine ou acétate en solution NaCl sont fréquemment utilisés. Ensuite, différents adjuvants peuvent être ajoutés comme des sucres (sucrose, tréhalose) ou des tensioactifs (Polysorbate 80, tween). Chaque formulation est placée à différentes températures (-5°, -25°, -40°C) pendant 3 mois au cours desquels des analyses analytiques pour évaluer la qualité et l'activité du mAb sont réalisées.

2.1.5 Développement, qualification et transfert des essais analytiques

Afin de pouvoir évaluer la qualité de l'anticorps à différentes étapes du procédé de production, de nombreuses méthodes analytiques et bioanalytiques doivent être développées et qualifiées avant d'être transférées à une CMO. Les principales méthodes utilisées pour analyser les mAbs sont détaillées dans le tableau 3.

Paramètres évalués	Méthodes analytiques
Identité et intégrité du mAb	SDS-PAGE (Réduit/ non-réduit), IEF, icIEF, RP-HPLC...
Concentration	A280, ProtA-HPLC, ...
Taux d'aggrégats	SEC-HPLC, FFF...
Profil de glycosylation	Méthodes HPLC, méthodes de spectrométrie de masse ...
Relative potency	Méthodes ELISA, FACS, FMAT...
Activité	Essais fonctionnels
Résidus et impuretés	q-PCR l'ADN résiduel, méthodes ELISA

Tableau 3: principales méthodes analytiques utilisées pour évaluer la qualité et activité des mabs.

2.1.6 Lab scale Run through (LSRT)

Une fois les étapes USP et DSP optimisées et afin de pouvoir lancer la préparation de la master cell bank (MCB) sans risques, une dernière évaluation de la performance du procédé est réalisée lors d'une campagne de production à échelle du laboratoire (Lab Scale Run Through). Si tout se déroule comme prévu, la MCB est préparée en condition GMP à la CMO avant d'y transférer le procédé. Enfin, pour pouvoir valider le transfert grâce à une étude de comparabilité entre les données de Novimmune et les données de la CMO, un autre LSRT est réalisé à la CMO.

2.1.7 Lot pilote

La production d'un lot pilote a pour but d'évaluer et d'optimiser le changement d'échelle du procédé avant la production des lots GMP à échelle commerciale. La taille de l'échelle pilote dépend de la taille du lot GMP commercial et de l'utilisation qui sera faite du matériel pilote. En effet, ce matériel peut être utilisé pour les premières études de stabilité du DS et du DP ainsi que pour les études précliniques comme des études de toxicologie ou de PK/PD.

2.1.8 Caractérisation de la référence standard

Le DS fabriqué à la CMO doit être complètement caractérisé pour devenir standard de référence. La caractérisation consiste à déterminer la séquence d'acides aminés du mAb, sa composition en oligosaccharides, sa conformation et ses caractéristiques structurales, le % de ses différents variants (ex. forme oxydée, forme deamidée etc.). Une fois caractérisé, le DS est utilisé comme standard de référence, c'est à dire la référence contre laquelle sera comparée la qualité de tous les futurs lots produits (études de stabilité, libération de lots etc.). A un stade de développement précoce, le premier standard de référence peut être préparé à partir d'un lot pilote ou du premier lot GMP. Cependant, une nouvelle référence devra être caractérisée à chaque fois que le procédé de production sera modifié (ex. nouvelle lignée cellulaire, changement de formulation etc.).

2.1.9 Lots GMP

Suite à l'augmentation d'échelle du procédé, les lots GMP peuvent être produits. Leur taille dépend à la fois des besoins cliniques mais aussi de la capacité technique de pouvoir augmenter l'échelle du procédé. Les lots GMP sont produits dans un environnement contrôlé afin d'assurer la production d'un principe actif dépourvu de tous contaminants. Les conditions GMPs imposent un système qualité et documentaire très stricte. La totalité des étapes du procédé et leurs paramètres opératoires sont enregistrés dans des « batch record » et contrôlés et approuvés par

le service d'assurance qualité. A la fin des étapes USP et DSP on obtient un lot de DS appelé « bulk ». Sa qualité est évaluée grâce aux méthodes analytiques spécifiques précédemment transférées à la CMO. Les résultats de ces analyses doivent répondre à des spécifications prédéfinies pour permettre la libération du lot DS par le pharmacien responsable. Le « bulk » est ensuite congelé et envoyé vers une autre CMO qui se chargera de sa formulation finale et de son conditionnement en vial (Fil & finish), toujours en condition GMP.

2.1.10 Etudes de stabilité.

Le DS et le DP issus des lots GMP doivent subir des études de stabilité dont l'objectif est d'évaluer leur stabilité dans les conditions normales de stockage et d'utilisation (-65°C or 5°C) ainsi que dans des conditions de dégradation accélérées (25°C or 40°C). Ces études couvrent de longues périodes, typiquement 3 à 5 années au cours desquelles la qualité et l'activité du mAb sont testées contre la référence standard à différents intervalles de temps. D'après les guidelines ICH, le DS et le DP stockés à leur température normale de stockage devront être testés tous les 3 mois la première année, puis tous les 6 mois la deuxième année et tous les ans ensuite jusqu'à couvrir la « Shelf life » du produit, c'est à dire sa durée de stockage allant jusqu'à sa date déclarée d'expiration. En condition de stockage « accélérée », toujours selon les guidelines ICH, un minimum de trois points de contrôles sur une étude de 6 mois sont recommandés pour le DS et le DP⁶². Ces études de stabilité sont également l'occasion d'évaluer l'impact de potentiels contaminants et particules sur la stabilité et la qualité du mAb. Parmi elles, les « leachables », c'est à dire des particules ou molécules chimiques, relarguées dans le DP à partir du contenant ou de son dispositif de scellage. Les spécifications pour les études de stabilités sont définies au début du projet selon les critères de libération des lots.

2.2 Planification des projets

La WBS définit le cadre du projet et de détailler le contenu de ses principales activités. Il faut ensuite séquencer les tâches dans le temps, définir leurs relations de dépendance et y allouer les ressources afin d'établir le plan du projet. Pour cela, différents outils sont à disposition dans le département.

2.2.1 Process mapping

⁶² ICH Q1A (R2), *Stability testing of new drug substances and products*. Published by the FDA in the Federal Register, 21 November 2003, Vol. 68, No. 225, p. 65717-18

Avant de passer à l'étape de planification et afin de mieux visualiser le flot des activités de la WBS, un « process mapping » peut être réalisé. La figure 23 présente un exemple de « process map » pour les projets du département en montrant la distribution des activités internes et externes au cours du temps.

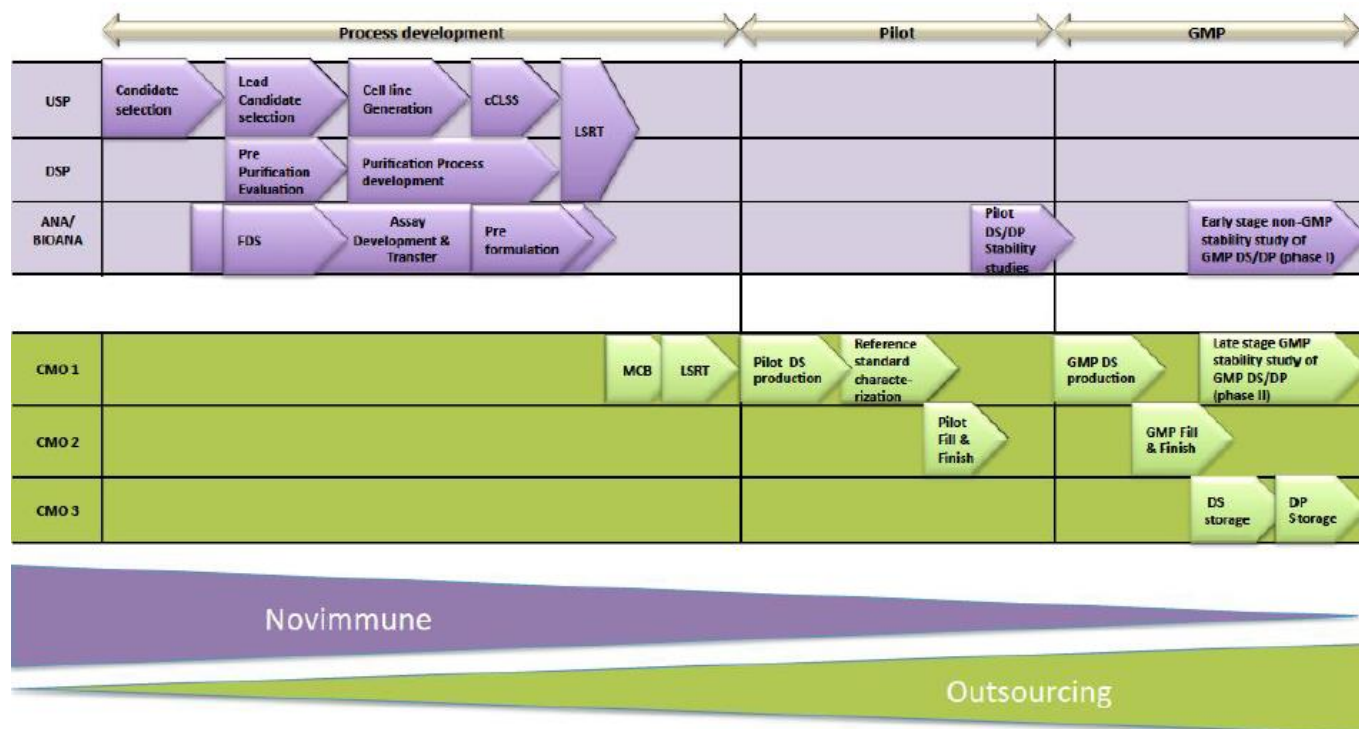


Figure 23: modélisation du flot des activités d'un projet CMC dans le département Bioprocess R&D.

2.2.2 Planification à l'aide de MS Project

MS Project est utilisé dans le département comme outil de planification des projets. Il s'agit d'un logiciel de gestion de projet fréquemment utilisé dans l'industrie. Cet outil puissant permet de planifier des tâches en prenant en compte leur dépendances et en y allouant des ressources. Il permet au chef de projet un accès rapide au macro et au micro planning grâce à sa capacité à pouvoir « zoomer » dans le détail des activités. Le chemin critique est calculé par le logiciel et peut être affiché sous forme de digramme de Gantt. Cela permet au chef de projet de suivre et de contrôler au plus près l'avancement des activités dans le département. Il peut facilement planifier de nouvelles activités et réaliser des analyses de scénarios en fonction de la disponibilité des ressources et y mesurer l'impact sur la durée globale du projet et sur l'utilisation des ressources. La figure 24 présente un aperçu du logiciel avec sur la gauche la liste des activités détaillées de la WBS, les dates, les dépendances entre les tâches et les ressources allouées et à droite la représentation du diagramme de Gantt correspondant.

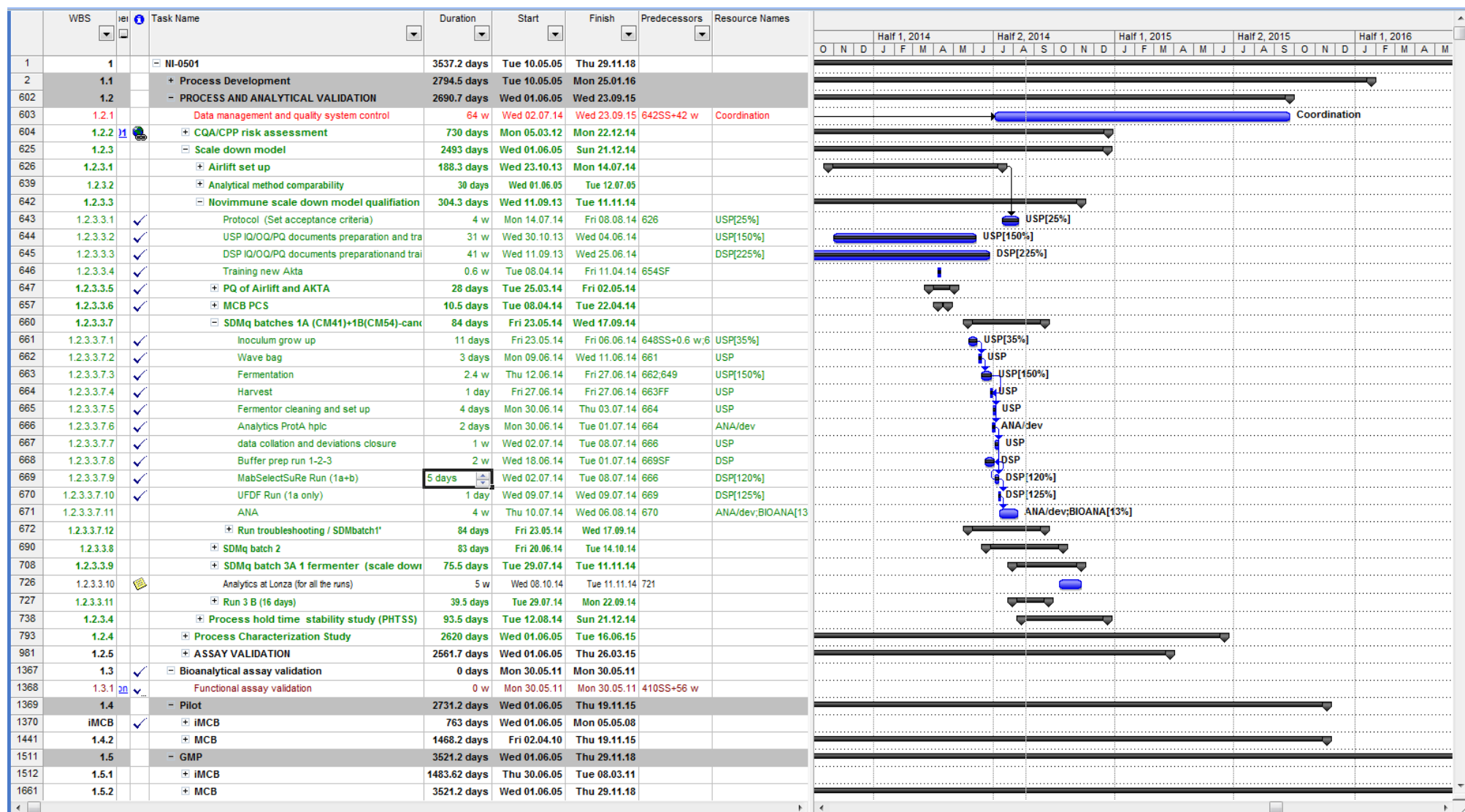


Figure 24: exemple de planning projet obtenu à l'aide du logiciel MS Project.

2.2.3 Feuille de route ou « Roadmap »

Pour une meilleure vision des principales activités, des jalons clés et de l'avancement global du projet, des feuilles de routes moins détaillées et plus visuelles sont utilisées. Aussi, cela permet une meilleure communication avec l'équipe projet et la direction. Une représentation est présentée en figure 25.

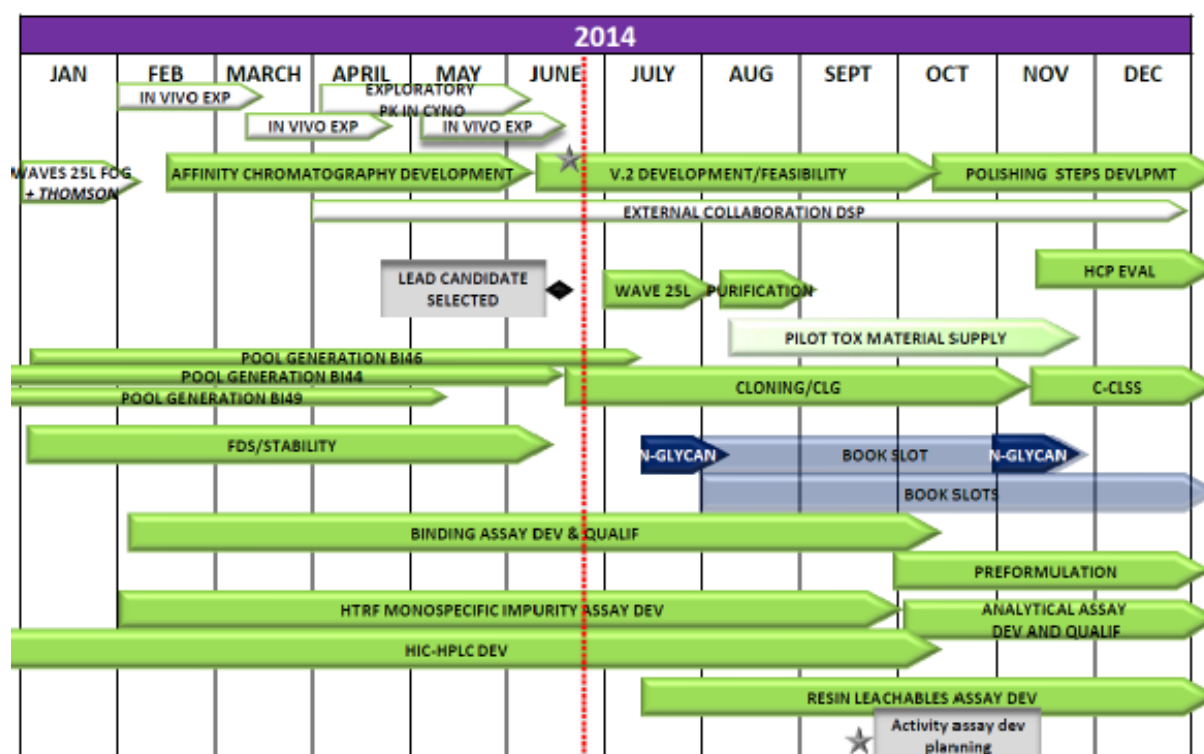


Figure 25: exemple de feuille de route utilisé dans le département pour communiquer le déroulement des activités avec les différents parties prenantes du projet et visualiser les principaux jalons.

2.2.3 Diagramme de Gantt

Pour un meilleur contrôle des activités, un diagramme de Gantt au jour le jour peut être réalisé. Cela est particulièrement pratique quand les délais à tenir pour s'aligner sur les exigences de la CMO sont très serrés. Un exemple de diagramme de Gantt élaboré pour permettre le suivi des activités PCS du programme 1 est présenté dans la figure 26.

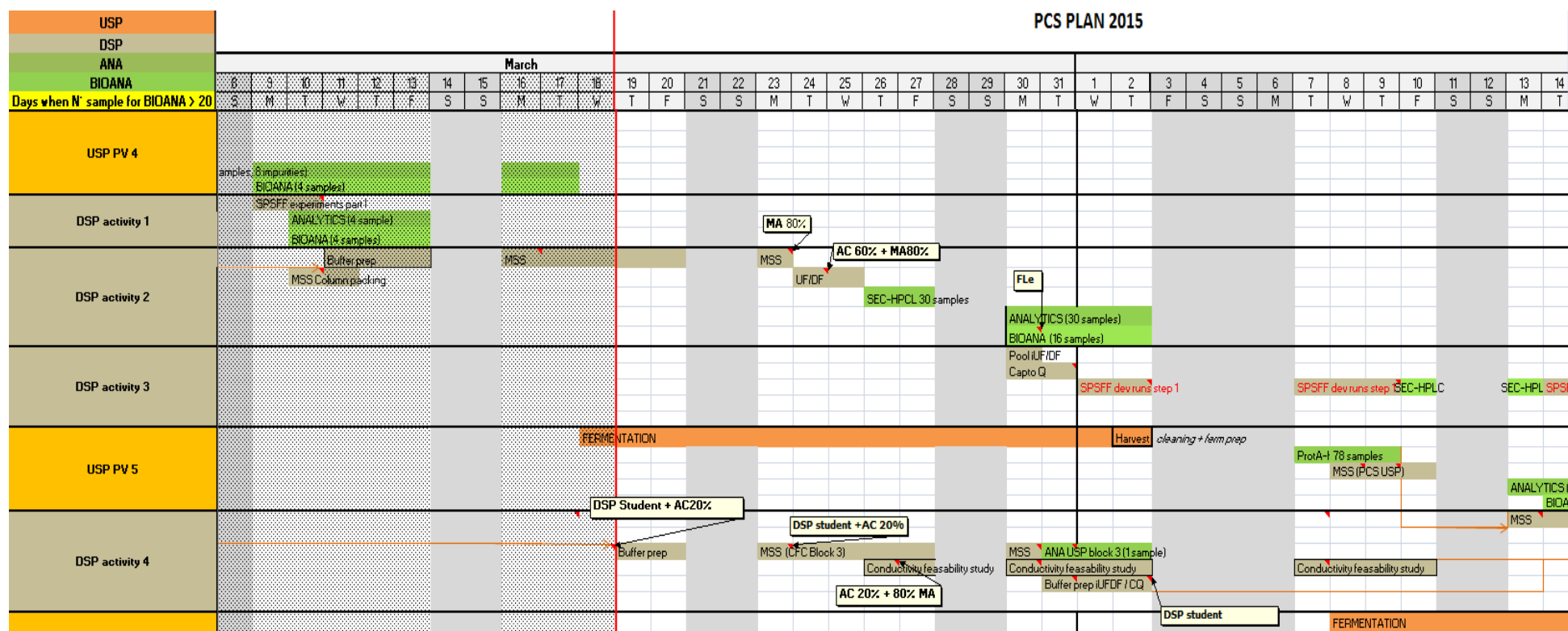


Figure 26: Exemple de diagramme de Gantt détaillé pour le suivi des activités PCS du programme 1.

Ce diagramme de Gantt journalier a été élaboré pour mieux contrôler et coordonner les activités PCS du projet 1 entre les différentes unités, notamment pour communiquer les dates de disponibilités des échantillons USP et DSP à tester. Il a également servi à mieux identifier l'allocation de certaines ressources critiques afin d'éviter tout conflit pouvant engendrer un retard.

2.3 Outils de communication

La réunion équipe projet (REP) est un outil de communication essentiel pour le chef de projet. Ce type de réunion a lieu de façon régulière pour chaque projet afin d'échanger sur l'avancement des activités, présenter des résultats, échanger sur les problèmes rencontrés et communiquer ses informations clés à l'ensemble des acteurs du projet. Ces réunions impliquent le chef du projet, le chef du département, le chef de chaque unité et l'équipe AQ et si besoin, le chef de projet d'un autre département. D'autres réunions en plus petit comité et pouvant impliquer le coordinateur projet sont également fréquentes afin d'échanger sur un problème technique pouvant impacter le plan de développement, sur un besoin d'approvisionnement en matériel, ou un problème de ressources. Suite à une REP, le chef de projet rédige le compte rendu de réunion qui doit faire refléter les points essentiels de la discussion ainsi que les décisions prises avant de le diffuser à toute l'équipe projet. Suivant les décisions qui ont été prises, un certain nombre d'actions sont assignés aux acteurs clés. Il est donc essentiel de pouvoir suivre et contrôler la réalisation de ces actions. Pour cela, l'équipe de gestion de projet a développé un outil de suivi des actions appelé « decision database ». Cet outil, sous forme d'un tableau Excel, permet de lister les actions en leur attribuant un numéro d'identification et un responsable. Il permet de relier les actions au compte rendu correspondant ce qui évite d'oublier ou de perdre ces actions. De plus, l'outil permet d'une façon visuelle grâce à un code couleur de suivre quelles actions sont en attente, sont terminées ou non requises. Il permet également de faire un décompte des décisions et actions prises chaque mois afin de mesurer la performance de l'équipe projet. Une capture d'écran de l'outil est présentée en annexe (**Annexe I**).

2.4 Gestion des ressources et de la capacité.

Comme précédemment discuté, la gestion des ressources et de la capacité est primordiale dans une société biopharmaceutique comme Novimmune pour planifier efficacement les projets et permettre une prise de décision optimale en fonction des prévisions des besoins en ressources. Mais cela représente également un réel challenge en raison de la charge de travail importante, de l'incertitude inhérente à beaucoup d'activité et du partage des ressources entre les projets. Au fur et mesure de l'avancement des projets et de l'expansion de l'entreprise, le département Bioprocess R&D a identifié le besoin d'optimiser ses pratiques de gestion des ressources et de la capacité. En effet, avec un processus d'allocation de ressources génériques, la fiabilité et précision

des prévisions de besoins en ressources pouvaient être remis en cause et les conflits entre les projets étaient difficilement gérables. Avec l'impact que cela peut avoir sur la précision des plannings et sur la prise de décisions stratégiques par la direction, établir un processus de gestion des ressources plus robuste peut devenir un réel avantage compétitif pour l'entreprise.

Dans le cadre de mon stage, j'ai été chargé de l'optimisation de la gestion des ressources et de la capacité dans le département. La problématique traitée était la suivante :

Est-ce que le changement d'un processus d'allocation de ressources génériques à un processus d'allocation de ressources nominatives peut permettre d'optimiser la gestion de la capacité et des projets dans le département Bioprocess R&D ?

Le tableau 4 présente les principales questions pratiques inhérentes à ce changement et les principaux livrables attendus.

Questions	Livrables
Quels sont les limites et les impacts d'un processus d'allocation et de gestion des ressources génériques ?	- Présentation du processus générique - Description des limites et impacts
Comment modéliser l'utilisation des ressources par des activités non liées aux projets ?	- Etablissement d'une méthodologie permettant de compter de façon consistante l'utilisation des ressources par des activités non liés aux projets.
Quels changements doivent être mis en œuvre afin d'implémenter un processus d'allocation et de gestion des ressources individuelles ?	- Identification des variables clés permettant ce changement - Etablir une méthodologie fiable d'estimation des besoins en ressources - Création d'un pool de ressource adapté permettant une identification des conflits de ressources, un nivellement optimum et une prévision des besoins en ressources.
Quels sont les points forts et faibles de ce nouveau processus et les recommandations pour le futur ?	- Identifier les avantages et inconvénients de ce nouveau processus

	- Identification des paramètres critiques pour l'implémentation d'un processus de gestion de capacité fiable à Novimmune. - Recommandations
--	--

Tableau 4: *présentation des principales questions inhérentes au processus de changement d'allocation des ressources et ses principaux livrables attendus.*

Pour entreprendre ce changement, une méthodologie de recherche-action a été utilisée. Cette méthodologie a pour but de générer des connaissances dans un domaine en apportant des solutions ou améliorations à des situations problématiques réelle⁶³. McKAY J. *et al* (2001)⁶⁴ insiste sur la dualité de cette méthodologie: « la recherche action a deux objectifs: le chercheur doit apporter une amélioration à une situation problématique en y apportant des changements mais il doit également générer des nouvelles connaissances et perspectives comme résultat de ses activités. » La recherche-action est un processus itératif de type PDCA (Plan / Do / Check / Act). L'application de cette méthodologie et l'utilisation de ses principaux outils ont été inspirés des travaux de recherche-action de Sergio Pellegrinelli dans sa publication "Programme management: organizing project based change"⁶⁵. Ces outils incluent :

- 1) Entretiens individuels avec les chefs d'unités pour évaluer les activités non-liés aux projets.
- 2) Réunion de groupe impliquant le chef de département et les chefs d'unités et l'équipe de gestion de projet.
- 3) Recherche bibliographique, développement d'outils informatiques.
- 4) Amélioration continue durant des réunions de revue régulières

⁶³ ELDEN M. *et al.*, "Emerging Varieties of Action Research: Introduction to the Special Issue", *Human Relations*, vol. 46, p. 121-142, 1993.

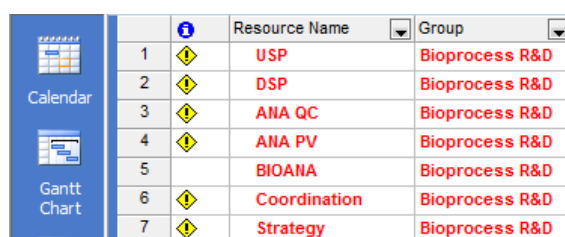
⁶⁴ MCKAY J. *et al.*, "The dual imperatives of action Research", *Information Technology & People*, Vol. 14 No. 1, p. 46-59, 2001.

⁶⁵ PELLEGRINELLI S. *et al.*, "Program management: organizing project based change", *International Journal of Project Management*, [Volume 15, Issue 3](#), p. 141-149, 1997.

3. Optimisation de la gestion des ressources et de la capacité dans le département Bioprocess R&D.

3.1 Processus initial d'allocation et de gestion des ressources génériques.

Comme précédemment présenté, MS Project est le logiciel utilisé pour établir les plannings des projets et allouer les ressources aux tâches. Chaque projet possède son fichier MS Project propre. Une fois les activités planifiées pour chaque projet, le chef de projet avec l'aide des chefs d'unités allouent et estiment les ressources nécessaires à la réalisation des tâches. Initialement, des ressources génériques étaient allouées. C'est à dire des ressources identifiées par l'expertise requise pour réaliser la tâche, en l'occurrence le nom de l'unité à laquelle la ressource appartient. Les différentes ressources génériques du département sont présentées dans la figure 12.



		Resource Name	Group
1	⚠	USP	Bioprocess R&D
2	⚠	DSP	Bioprocess R&D
3	⚠	ANA QC	Bioprocess R&D
4	⚠	ANA PV	Bioprocess R&D
5		BIOANA	Bioprocess R&D
6	⚠	Coordination	Bioprocess R&D
7	⚠	Strategy	Bioprocess R&D

Figure 27: Capture d'écran de MS Project présentant les noms des ressources génériques du département.

Les chefs d'unités possèdent l'expertise pour estimer la durée des tâches et les besoins en ressources. Cependant ces estimations sont subjectives et en raison de l'incertitude des résultats, il est parfois difficile d'évaluer la charge de travail réel et donc les besoins en ressources pour une activité. De plus, les ressources, communes à tous les projets, sont allouées comme si elles étaient illimitées et sans considérations de leur disponibilité pouvant aboutir à des conflits de ressources entre les projets.

MS Project permet d'établir un pool de ressource en croisant les données d'allocation de tous les projets ce qui permet d'avoir accès à la charge de travail totale par mois dans le département et dans chaque unité. Grâce à un fichier Excel, ces données peuvent être converties en nombre d'équivalent temps plein ou FTE (Full Time Equivalent) et permettre la réalisation du graphique d'utilisation des ressources. Afin de mieux refléter la réalité de la charge de travail dans le département et la disponibilité réelle des ressources, un fichier MS Project séparé permet de prendre en compte les activités non liés aux projets et d'y allouer des ressources. Ces activités qualifiées de « overhead » représentent l'ensemble des tâches utilisant des ressources et non prise en compte dans les projets. Ces activités incluent l'ensemble des tâches indispensables à la vie du département comme le temps passé pour le nettoyage des laboratoires, la maintenance des équipements ou même les absences et les vacances des employés.

La figure 28 présente le pool de ressource indiquant la charge totale de travail en jour par unité.

Resource Name	Details	2014												2015			
		Nov	Dec	Jan	Feb	Mar	Apr	May	Jun	Jul	Aug	Sep	Oct	Nov	Dec	Jan	Feb
Group: Manufacturing	Work	318.09d	258.94d	280.25d	295.43d	257.02d	311.83d	229.8d	318.58d	363.96d	288.66d	386.64d	347.16d	299.25d	255.9d	211.33d	242.01d
+ USP	Work	63.43d	47d	64.75d	72.16d	44.59d	59.82d	37.5d	61.53d	81.47d	35.36d	68.7d	66.19d	60.87d	44.73d	29.48d	52.83d
+ DSP	Work	53.05d	53.7d	52.36d	46d	51.15d	68.86d	49.5d	53.35d	52.32d	44.06d	48.15d	42.71d	31.66d	15.61d	14.06d	23.88d
+ ANA/QC	Work	39.03d	21d	39.05d	30.54d	45.7d	61.84d	41.09d	30.54d	42.15d	30.89d	42.64d	15.65d	63.95d	48.39d	35.9d	45.61d
+ ANA/dev	Work	43.1d	23.16d	28.1d	48.8d	35.27d	36.8d	19.54d	70.51d	69.28d	61.54d	91.1d	103.54d	45.95d	39.8d	16.62d	11.09d
+ BIOANA	Work	52.28d	43.68d	22.39d	33.92d	13.11d	14.11d	11.78d	14.31d	20.68d	21.55d	38.5d	22.43d	10.89d	10.62d	21.82d	22.37d
+ Coordination	Work	52.5d	55d	57.5d	50d	52.5d	55d	55d	52.5d	78.8d	76.1d	79.4d	80.5d	70.94d	80.56d	77.45d	70.55d
+ Strategy	Work	14.7d	15.4d	16.1d	14d	14.7d	15.4d	15.4d	15.83d	19.27d	19.15d	18.15d	16.15d	15d	16.2d	16d	15.69d

Figure 28: capture d'écran du pool de ressource obtenu grâce à MS Project.

La figure 29 montre un graphique d'utilisation des ressources dans le département Bioprocess R&D pour l'année 2014 après conversion en FTE grâce au fichier Excel. Des graphiques similaires peuvent être réalisés pour chaque unité du département. En bleu est représenté le nombre de ressources requises pour les projets et en vert pour les activités « overhead ». La ligne rouge représente le nombre effectif de ressources disponibles dans le département.

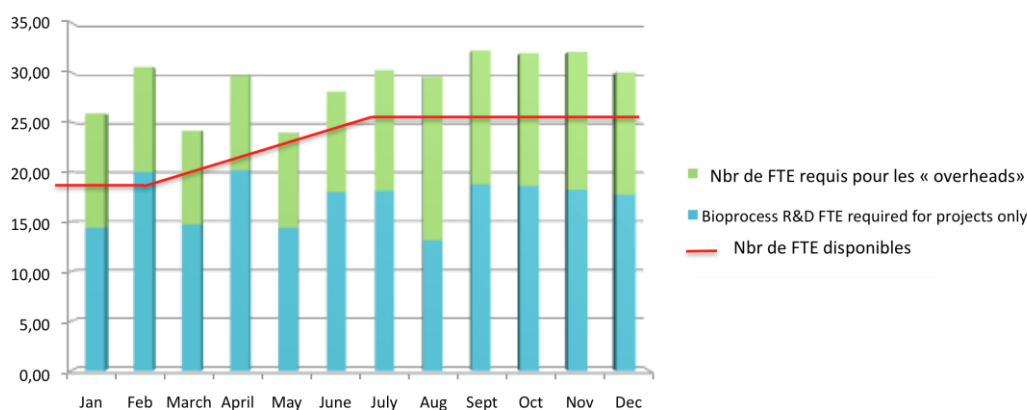


Figure 29: graphique d'utilisation des ressources pour le département Bioprocess R&D pour l'année 2014.

Ce graphe indique que la demande en ressource est supérieure à la capacité du département. Cela peut signifier deux choses: soit un plan de charge réellement trop élevé, auquel cas il faudra niveler les ressources en décalant des activités. Si ce n'est pas possible il faudra recruter de nouvelles ressources sous peine de ne pas tenir les délais. Soit les estimations des besoins en ressources ne traduisent pas la réalité de charge de travail. Il est important de noter que dans les estimations d'activités « overhead » sont inclus les temps de vacances des employés afin de refléter le fait que quand ils sont en vacances, la charge de travail augmente pour ceux qui restent. Par exemple, on voit qu'au mois d'Aout, les activités « overhead » augmentent car la plupart des employés prennent leurs vacances à cette période, ce qui biaise le plan de charge.

3.2 Challenges et limites du processus d'allocation des ressources génériques.

Comme on a pu le voir, le graphique d'utilisation des ressources donne une estimation de la charge de travail chaque mois dans le département ou par unité. Cependant, il ne permet pas de savoir quel projet ou quelle activité est responsable de la surcharge de travail, ni même quel individu est surchargé. En conséquence, il devient difficile d'effectuer un nivellement rapide et efficace des ressources en décalant les activités non critiques. De plus cela ne permet pas de visualiser rapidement les conflits de ressources entre des projets différents ou entre des activités d'un même projet. Les estimations de durées des tâches et de besoins en ressources sont fait sans méthodologie consistante et ne prennent pas toujours en compte l'incertitude des activités et les conséquences que cela peut avoir sur la durée et l'utilisation des ressources. Enfin, les activités « overheads » ne sont pas non plus pris en compte avec une méthodologie consistante ce qui peut réellement biaisé les graphiques de prévision d'utilisation des ressources si elles sont mal estimées. Cette situation peut conduire à des plannings et des graphiques d'utilisation des ressources qui ne sont pas réalistes et auxquels l'équipe projet et la direction ne peuvent pas se fier. In fine, cela peut aboutir à une mauvaise prise de décision, un environnement stressant avec la frustration de l'équipe qui a l'impression de toujours être en retard alors qu'elle croule sous le travail ce qui peut avoir un effet très néfaste sur l'ambiance, la motivation et l'avancée des projets.

3.3 Principales variables à prendre en compte pour permettre l'individualisation de la gestion des ressources.

3.3.1 Rôles, responsabilités et compétences techniques des ressources

Afin de pouvoir allouer les ressources aux tâches, le chef de projet doit connaître l'expertise, le rôle et la responsabilité de chaque ressource. Selon PMI, il existe différentes techniques et outils pour gérer les ressources et la plupart d'entre elles se présentent sous trois formats: format hiérarchique, matrice ou texte. Parmi elles, les OBS et tableau RACI précédemment présenté.

3.3.2 Activités « overhead ».

Comme précédemment discuté, ces activités peuvent avoir un impact significatif sur l'utilisation des ressources et la précision des plannings. Identifier quelles tâches font partie de ce groupe d'activités non liées aux projets, estimer leur durée et déterminer comment les allouer à chaque individu sera primordial pour établir une gestion des ressources individuelles fiable.

3.3.3 Niveau de détail de la WBS

Le niveau de détail de la WBS reflète le niveau de contrôle que l'entreprise souhaite avoir sur ses projets et leurs plannings. C'est un élément important pour répondre aux attentes de toutes les parties prenantes du projet. Alors que la direction sera plus intéressée par un faible niveau de détail avec seulement les grands lots d'activités et les principaux jalons, le chef de projet et les chefs d'unités ont besoin de plus de détails pour contrôler le projet, allouer les ressources aux tâches et communiquer les dates clés aux équipiers projets.

Pour les projets de construction, AACE international⁶⁶ décrit 5 niveaux de planification. Le niveau 1, le plus haut niveau de la WBS définit le cadre du projet et ses principaux jalons. Le niveau 5 au contraire est utilisé pour planifier les tâches à des dates précises et y allouer les ressources. Selon les auteurs, cette classification peut être applicable dans toutes les industries.

Dans le cas des projets de développement pharmaceutiques, en général, plus le projet est à un stade de développement avancé, plus le contrôle du projet devient critique et exige un niveau de détail de la WBS important pour permettre un suivi des activités au jour le jour. À l'inverse, un projet à un stade de développement plus précoce et sujet à plus d'incertitude pourra être moins détaillé. Le niveau de détail de la WBS et donc du planning, est un élément important à prendre en compte pour allouer les ressources et contrôler un projet. Pas assez de détail ne permet pas un bon contrôle du projet et l'allocation des ressources n'est pas précise. Cependant, trop de détail peut devenir difficile à gérer et coûteux en temps pour le maintenir à jour dans un environnement changeant.²⁴

Trouver le bon niveau de détail pour les projets complexes du département peut s'avérer compliqué. En effet, beaucoup d'activités impliquent de nombreux acteurs en même temps et en détailler les tâches jusqu'au niveau 5 peut s'avérer insuffisant pour allouer chaque ressource précisément. En revanche, les détailler davantage deviendrait ingérable. Trouver une solution à ce problème sera important pour une implémentation optimale des ressources individuelles.

3.3.4 Estimation de la durée des tâches et des besoins en ressources

La précision des estimations de durée des tâches et de la charge de travail est un élément déterminant pour établir des plannings et graphique d'utilisation des ressources fiables. Sous-estimer la charge de travail peut avoir des conséquences très néfastes pour le succès du projet. Selon le PMBOK, il existe différentes techniques et outils pour estimer les durées et besoins en ressource notamment le jugement d'expert, les analyses d'alternatives, des données publiées,

⁶⁶ AACE International, "Schedule Levels of Detail—As Applied in Engineering, Procurement, and Construction", *Recommended Practice No. 37R-06*, TMC Framework: 7.2, 2010.

l'estimation bottom-up. Cette dernière consiste à augmenter le niveau de détail de la WBS pour gagner en précision dans l'estimation ce qui nous ramène à la variable précédente.

Dans un contexte CMC, estimer la charge de travail d'une activité peut s'avérer difficile, surtout quand l'équipe n'a pas beaucoup de recul sur les activités qu'elle entreprend. Dans le cas du département Bioprocess R&D par exemple, le PCS est étude qui n'a jamais été entreprise avant il est donc très difficile d'estimer la charge de travail, que ce soit au laboratoire, la documentation, la gestion des CMO etc. L'incertitude des activités rend aussi l'estimation difficile. Si une contamination survient ou si un résultat s'avère négatif, le travail doit être répété et cela est très difficile à estimer ou à modéliser. Individualiser l'allocation des ressources nécessitera de réévaluer la façon dont les activités sont estimées. Pour certaines activités de routine, la mise en place d'estimation standard pourra être envisagée. Afin de prendre en compte l'incertitude, des marges devront également être prises dans les estimations.

3.3.5 Optimisation du pool de ressource et des autres outils de gestion des ressources.

Individualiser l'allocation des ressources augmente le nombre de données à gérer. Pour cela une adaptation des outils à disposition et l'optimisation de leur utilisation sera indispensable. Pour cela, la méthodologie proposée par M.H.A HENDRIKS *et.al.*⁵¹ pourra être implémentée. Ils proposent dans leur étude de coupler le planning journalier avec le plan de développement de l'entreprise à long terme en mettant en place un processus d'allocation et de prévision des besoins en ressources à court terme (jours), moyen terme (trimestre) et à long terme (année) comme présenté dans la figure 16. Leur méthode itérative de planification des ressources permet d'assurer la fiabilité des données pour une meilleure prise de décision dans un environnement R&D multi projet.

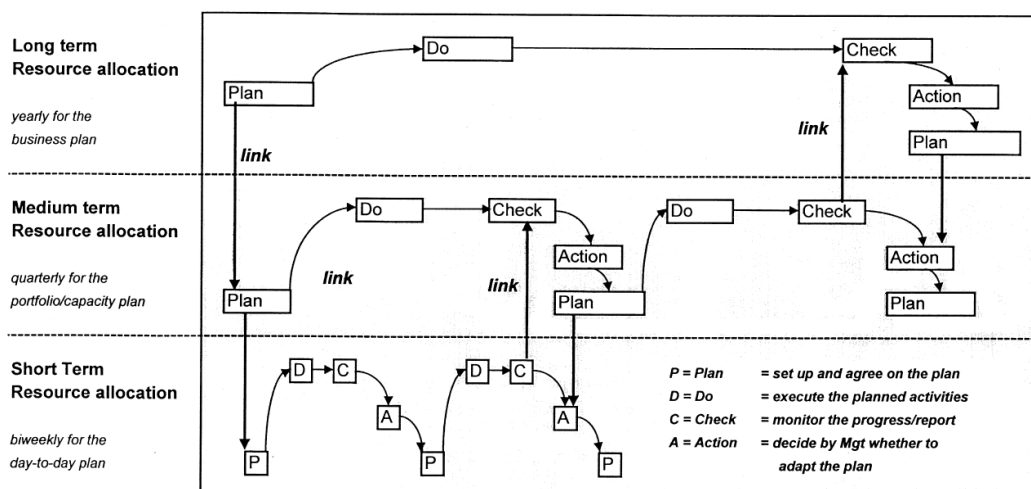


Figure 30: processus d'allocation des ressources dans un environnement R&D multi projet selon M.H.A. HENDRIKS *et.al.*⁵¹

3.4 Implémentation du changement dans le département

Cette partie présente les étapes du changement d'allocation de ressources génériques des ressources nominatives et montre comment les variables précédentes ont été intégrées et gérées dans ce processus de changement.

3.4.1 Identification des compétences, rôles et responsabilités.

La première étape du changement a été d'identifier les ressources dans le département, leurs compétences techniques, rôles et responsabilités. Le département étant suffisamment petit, il est aisé pour le chef de projet de connaître l'implication de chacun à l'aide d'un organigramme (OBS). La figure 31 présente l'organigramme du département où les ressources sont identifiées par leurs initiales.

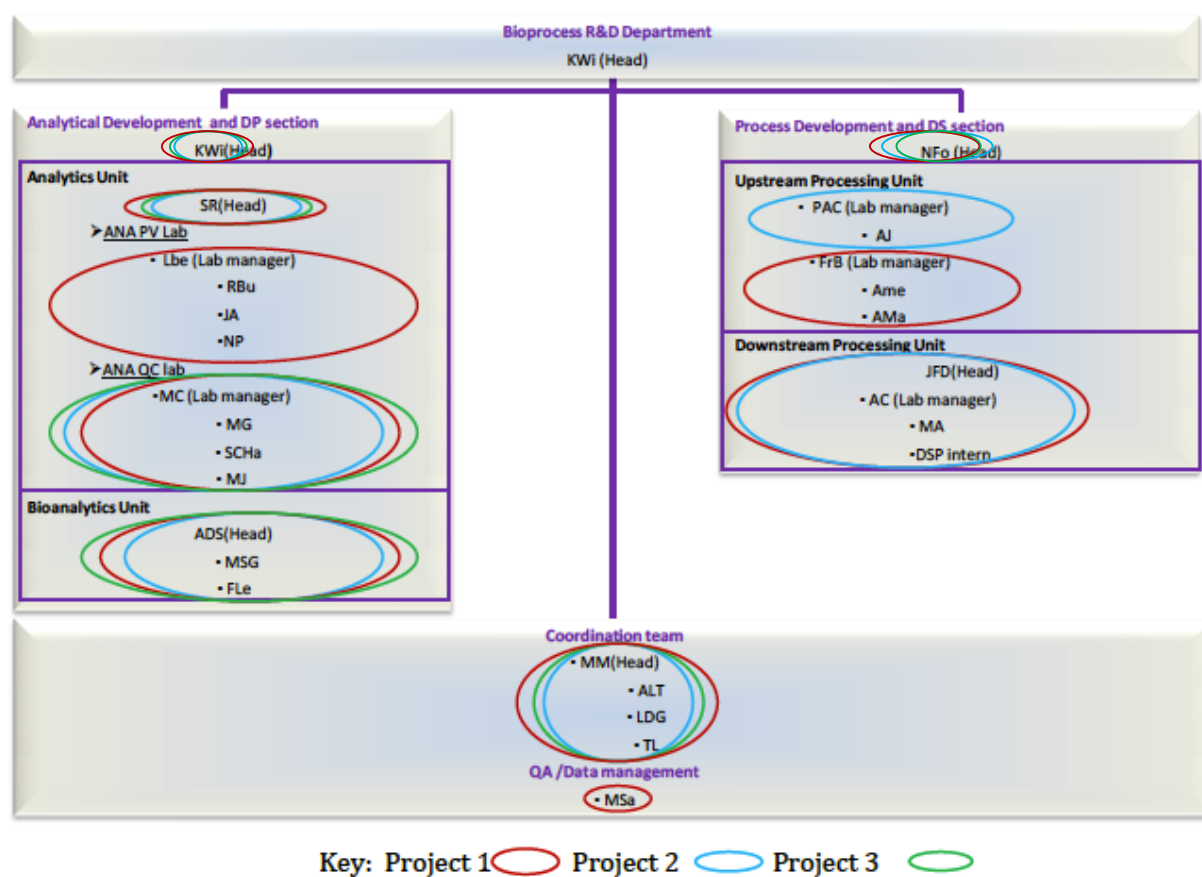


Figure 31: organigramme du département Bioprocess R&D.

Avec un nombre limité de projets actifs dans le département, il est également aisé de savoir qui est impliqué dans quel projet. Les cercles sur l'OBS présentent la répartition des ressources sur les différents projets. Comme on peut le voir, certaines ressources sont dédiées à un projet alors que d'autres sont interchangeables. Ceci peut être à l'origine de conflit entre les projets pour la

même ressource, conflit qu'il est essentiel d'identifier et de résoudre pour une planification optimale. L'allocation des individus aux tâches est plus aisée pour certaines unités que d'autres. Ce point sera illustré dans un exemple à suivre.

3.4.2 Identification et estimation des activités « overhead ».

Des entretiens individuels avec chaque chef d'unité ont été réalisés afin d'identifier quelles étaient les principales activités « overhead » dans chaque unité et d'estimer le temps qui leur était alloué. Après avoir réalisé que la définition d'une activité « overhead » et que leurs estimations pouvait varier d'une unité à l'autre, il a été décidé de réaliser une réunion commune avec tous les chefs d'unités, le chef du département et les chefs de projets afin d'harmoniser les estimations. L'objectif de cette réunion était de se mettre d'accord sur une liste commune d'activités « overhead » dans le département et de leur définir des estimations communes pour tout le département selon le grade de la ressource allouée (chef d'unité, chef de labo, assistant). Un tableau Excel (Figure 32) a été utilisé pour lister toutes les activités identifiées lors des premiers entretiens individuels et pour décider si oui ou non elle est considérée comme « overhead ». Les principales activités « overhead » incluent: la supervision des employées et stagiaires, les réunions diverses, la gestion des stocks, la gestion des laboratoires et des équipements, les vacances et absences etc. Ensuite, parmi ces activités, les activités fixes (récurrentes tout au long de l'année) et variable (périodique) ont été distinguées. Puis selon le grade de la ressource, une estimation standard du temps dédié à chaque activité a été déterminé.

	Activities	Overhead	Fix/Variable	Head	Lab manager	Assistant
Supervision of staff	face to face and informal meetings (non interns)	Y	Fix	2h/week per direct report + 1h upwards	2h/week per direct report	2h/week per direct report
	interns training/supervision + internship report review	Y	Variable	4h/day (50%) the first month, +2h to 5h/week supervision during internship, 8h/week the last month for report.	4h/day (50%) the first month, +2h to 5h/week supervision during internship, 8h/week the last month for report.	NA
	recruitment (FTE)	Y	Variable	6h/head recruited	6h/head recruited	NA
	recruitment (interns)	Y	Variable	4h/head recruited	4h/head recruited	NA
	Annual performance evaluation	Y	Variable	7h per direct report per year	7h per direct report per year	3h per direct report per year
	New staff training (not interns)	Y	Variable	4h/day the first month,	4h/day the first month,	4h/day the first month,
Non-project related meetings including preparation of presentations	Monday morning Lab meetings attendance	Y	Fix	0.5h/week attendance	0.5h/w attendance	0.5h/w attendance
	Monday morning Lab meetings presentation prep	Y	Variable	3 days prepl/presentation over a 10d period before meeting date	3 days prepl/presentation over a 10d period before meeting date	3 days prepl/presentation over a 10d period before meeting date
	Department meetings	Y	Fix	0.5h/week attendance, 1h prepl/presentation/month	0.5h/week attendance, 1h prepl/presentation/month	0.5h/week attendance, 1h prepl/presentation/month
	Unit meetings	Y	Fix	1.5h/week (USP & DSP), 1h ANA, 0 for bioana, 0.5h PM	1h/week	1h/week
	BDMC meetings	Y	Fix	1h/month	1h/month	1h/month
	Timelines/Resources review meetings	Y	Fix	2h/month/section + 2h/unit/month (=4h/month for PM team)	2h/month	NA
Management of external collaborations	Universities	N	Variable	NA	NA	NA
	Consultant (HN, AC...)	N	Variable	NA	NA	NA
	CMOs (TCs)	N	Fix	NA	NA	NA
Bibliography	personal development and technology development	Y	Fix	1h/week	1h/week	1h/week
Facility management	Management lab stocks / ordering RM	Y	Fix	0.5h/week for managers	1h/week	1h/week
	Management of equipments/maintenance+QCE	Y	Fix	NA	NA	2h/week for MSG, MA, MG for QCE
	BDM area cleaning	Y	Variable	6d/year	6d/year	6d/year
	BDM area management	Y	Fix	N/A 3h/week	NA	NA
	Bioprocess Labs Audit	Y	Variable	2d/year	2d/year	2d/year
	Lab Audit CAPA	Y	Variable	1d/year	1d/year	1d/year
Data/Doc review	Biennial review of QA docs	Y	Variable	3h/pers/author/unit divided by the number of FTEs in unit	3h/pers/author/unit divided by the number of FTEs in unit	3h/pers/author/unit divided by the number of FTEs in unit
	Data review	N	Variable	NA	NA	NA
	QM writing / review	N	Variable	NA	NA	NA
	Macro validation	N	Variable	NA	NA	NA
Budget preparation	Capex preparation/quotes requests	N	Variable	NA	NA	NA
	CAPEX meeting for budget	Y	Variable	2h attendance in September	NA	NA
	Bigtickets estimates for budget	Y	Variable	1h in Sept for SR, 2h for NFO + Kwi	NA	NA
	Bigtickets tracking	N	Variable	NA	NA	NA
	Timelines/Resources review for budget	Y	Variable	2 day in September for unit heads, 4d for Kwi, 10d for PM	NA	NA
Travels/conferences	presentation preparation + rehearsal	Y	Variable	1.5day slides prep + 0.5d repetition	1.5day slides prep + 0.5d repetition	NA
	Travel to CMD	N	Variable	NA	NA	NA
	Travel to conference + conference time	Y	Variable	4d	4d	1d
Holidays	NA	Y	Variable	25d/year	25d/year	25d/year

Figure 32: Tableau Excel utilisé pour lister les activités « overhead » et estimer le temps qui leurs sont dédiés selon le grade de la ressource.

L'organigramme du département a ensuite permis d'attribuer à chaque ressource selon son grade, un % résiduel d'allocation aux activités « overhead » listés dans un fichier MS project distinct. Ce fichier est présenté dans la figure 33.

Task Name	Duration	Work	Start	Finish	Predecessors	Resource Names
- FIX overhead	546 days	21'325.02 hrs	Fri 07.11.14	Fri 23.12.16		
⊕ Supervision of staff	505 days	7'465.43 hrs	Mon 05.01.15	Fri 23.12.16		
⊖ Non-project related meetings	546 days	8'884.4 hrs	Fri 07.11.14	Fri 23.12.16		
Monday Morning lab meeting	505 days	2'243.27 hrs	Mon 05.01.15	Fri 23.12.16		NFo[3%],PAC[3%],AJ[3%],FrB[3%],AMe[3%],JFD[3%],AC[3%],MA[3%],SR[3%],LB
Bioprocess R&D meeting	505 days	2'243.27 hrs	Mon 05.01.15	Fri 23.12.16		NFo[3%],PAC[3%],AJ[3%],FrB[3%],AMe[3%],JFD[3%],AC[3%],MA[3%],SR[3%],LB
USP unit meetings	505 days	605.47 hrs	Mon 05.01.15	Fri 23.12.16		NFo[4%],PAC[4%],AJ[4%],FrB[4%],AMe[4%],JFD[4%],AC[4%],MA[4%],SR[4%],LB
DSP unit meetings	505 days	682.6 hrs	Mon 05.01.15	Fri 23.12.16		JFD[4%],AC[4%],MA[4%],NFo[4%],DSP student[4%],RDN[4%]
⊕ ANA unit	254 days	1'104.45 hrs	Mon 05.01.15	Thu 07.01.16		
Bioana unit meetings	505 days	149.12 hrs	Mon 05.01.15	Fri 23.12.16		FLe[1%],MSG[1%],ADS[1%]
BDMC meeting	505 days	90.03 hrs	Mon 05.01.15	Fri 23.12.16		NFo[1%],JFD[1%],Kw[1%],MSa[1%]
PM group meetings	505 days	181.7 hrs	Mon 05.01.15	Fri 23.12.16		MM[1%],ALT[1%],LDG[1%],MSa[1%],TL[1%]
Bioprocess R&D Documentation meeting	505 days	670.27 hrs	Mon 05.01.15	Fri 23.12.16		ADS[3%],SR[3%],MM[3%],Kw[3%],NFo[3%],JFD[3%],MSa[3%]
⊖ PM Resource management	546 days	914.23 hrs	Fri 07.11.14	Fri 23.12.16		
PM Tool maintenance and development	505 days	284 hrs	Fri 07.11.14	Thu 27.10.16		TL[25%]
Resource pool calculations / graphs	505 days	24.23 hrs	Mon 05.01.15	Fri 23.12.16		TL[3%]
PM resource debrief meeting	505 days	363.6 hrs	Fri 07.11.14	Thu 27.10.16		ALT[3%],MM[3%],LDG[3%]
MM / Kw resource meeting	505 days	242.4 hrs	Fri 07.11.14	Thu 27.10.16		Kw[3%],MM[3%]
Bibliography for personal and technology development	505 days	2'020.37 hrs	Mon 05.01.15	Fri 23.12.16		NFo[3%],PAC[3%],AJ[3%],FrB[3%],AMe[3%],JFD[3%],AC[3%],MA[3%],SR[3%],LB
⊕ Facility Management	505 days	2'954.82 hrs	Mon 05.01.15	Fri 23.12.16		
- VARIABLE overhead	383 days?	3'334.58 hrs	Mon 21.07.14	Wed 20.01.16		
⊕ Monday Morning lab meeting presentation preparation	87 days	42 hrs	Fri 07.11.14	Mon 09.03.15		
⊕ Supervision of staff	245 days	190.08 hrs	Mon 15.09.14	Thu 27.08.15		
⊕ Annual performance evaluation	225 days	141.95 hrs	Mon 05.01.15	Fri 20.11.15		
⊕ Biannual review of QA docs	120 days	246 hrs	Mon 05.01.15	Thu 25.06.15		
⊕ Facility management	304 days?	737.2 hrs	Fri 07.11.14	Wed 20.01.16		
⊕ Budget Prep	9.54 days	163.75 hrs	Mon 21.09.15	Fri 02.10.15		
⊕ ANA NI-0401 remaining work	30 days	229.6 hrs	Mon 09.02.15	Fri 20.03.15		
⊕ Holidays / CMO visit / Sick Leaves / Conferences	345 days?	1'584 hrs	Mon 21.07.14	Fri 20.11.15		

Figure 33: fichier MS projet listant les activités overhead du département et comptabilisant les ressources associées.

Ce fichier peut ensuite être ajouté au pool de ressource afin de mieux refléter la disponibilité réelle des ressources pour les projets.

3.3.3 Exemples d'allocation nominative des ressources aux activités du projet 1.

Wang Y. *et al*³⁶ décrit les caractéristiques des ressources dans un contexte de développement de nouveau produits où les ressources peuvent distribuer leur capacité sur plusieurs activités ou projet à la fois (**divisibilité** des ressources), peuvent temporairement interrompre une activité (**préemption**), peuvent travailler simultanément sur une même activité (**partage d'activité**) et peuvent travailler sur différents types de tâches (**flexibilité des ressources**). Ces caractéristiques se retrouvent dans le département Bioprocess R&D ce qui rend la gestion des ressources si complexe en pratique. En effet, comme on peut le voir sur l'organigramme, certaines ressources sont impliquées sur plusieurs projets à la fois, d'autres au sein d'un projet sont interchangeables pour une même activité. Dans ce contexte il est très difficile pour le chef de projet de savoir qui allouer à quelle tâche et les conflits entre les projets sont fréquents.

Pour illustrer cette situation, nous allons étudier le cas du projet 1, plus particulièrement nous allons nous concentrer sur l'allocation des ressources de l'équipe ANA-PV composée de 5 ressources dédiées à la réalisations des tests analytiques pour contrôler la qualité du mAb dans le cadre du PCS. La figure 34 présente la capture d'écran de la WBS d'une campagne de production dans le cadre du PCS mettant en évidence (en jaune) l'activité « Analytics » de contrôle qualité du mAb et les ressources génériques qui y sont allouées (ANA-PV, BIOANA).

PV study 4	92 days	Fri 09.01.15	Tue 19.05.15	
Inoculum grow up	11 days	Fri 09.01.15	Mon 26.01.15	929SF USP[35%]
Wave bag	2 days	Mon 26.01.15	Wed 28.01.15	930SF USP[140%]
Fermentation	12 days	Wed 28.01.15	Fri 13.02.15	919FS+25 days USP[210%]
Harvest	1 day	Thu 12.02.15	Fri 13.02.15	930FF USP[140%]
Deviation closure	1 w	Fri 13.02.15	Fri 20.02.15	931 USP[50%];Coordination[50%]
Fermentor cleaning and set up	3 days	Fri 13.02.15	Wed 18.02.15	931 USP[150%]
Analytics ProtA hplc	1 day	Fri 13.02.15	Mon 16.02.15	931 ANA/dev
MabSelectSuRe Run	1 day	Mon 16.02.15	Tue 17.02.15	934 DSP
Analytics	2 w	Tue 17.02.15	Tue 03.03.15	935 ANA/PV,BIOANA[25%]
data collation and deviations closure	5 days	Tue 03.03.15	Tue 10.03.15	936 USP
summary sheet review and agreemnt	2 w	Tue 10.03.15	Tue 24.03.15	937 Strategy[1%];USP[2%];ANA/dev[2%]
discussion with Lonza	15 days	Tue 07.04.15	Tue 28.04.15	938FS+2 w Strategy[7%];USP[7%];ANA/dev[7%]
review supporting document	15 days	Tue 28.04.15	Tue 19.05.15	939 Strategy[7%];USP[7%];ANA/dev[7%]

Figure 34: capture d'écran de la WBS d'une campagne de production dans le cadre des études PCS. En jaune, l'activité « Analytics » de contrôle analytique de la qualité du mAb et les ressources génériques ANA-PV et BIOANA qui y sont allouées.

Cette activité « PQA » (Product Quality Analysis) comprend non seulement les tests analytiques réalisés par l'équipe ANA-PV mais aussi les tests d'activités réalisés par l'équipe BIOANA. En conséquence ce n'est pas deux ressources génériques mais 8 ressources nominatives qu'il faut allouer à cette tâche, sans oublier d'estimer la charge de travail réalisé par chacun.

Durant l'étude PCS, de multiples campagnes de production sont lancées avec toujours ce même problème d'allocation et d'estimation de la charge de travail, qui varie d'une campagne à l'autre selon les paramètres à tester. Une solution pourrait être d'augmenter le niveau de détail de la WBS jusqu'à lister les activités de chacun mais cela deviendrait ingérable. La solution envisagée a été de détailler l'activité à un niveau intermédiaire pour permettre de grouper les ressources par implications. La figure 35 situe la place de cette activité dans le procédé de production d'un anticorps et montre le détail de la WBS pour cette activité qui a été sous divisée en une partie laboratoire (lab work), une partie revue des données (data review), une partie contrôle qualité (QC check) et une partie documentation (related docs).

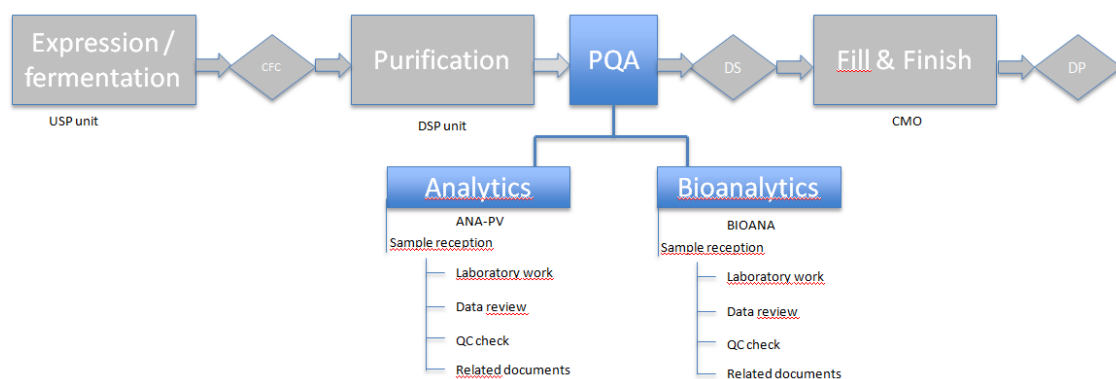


Figure 35: détail de l'activité PQA appelée "Analytics" dans le projet 1.

Les activités analytiques ont été séparées des activités bioanalytiques. Une matrice d'allocation des ressources permet ensuite d'identifier facilement l'implication de chaque individu à chaque sous tâche comme présenté dans la figure 36.

Resource Allocation Matrix				
	Lab Work	QC check	Data review	Related Docs
RBu	x	x		
NP	x	x		
JA	x	x		
LBe		x	x	x
SR				x

Figure 36: matrice d'allocation des ressources ANA-PV à l'activité « Analytics ».

Cette matrice d'allocation illustre la notion de flexibilité des ressources décrites par Wang Y. *et al.* (2002)³⁶. En effet, pour les activités laboratoire et QC check, les ressources sont interchangeables. Allouer chaque individu à chaque test analytique réalisé serait impossible car cela nécessiterait de détailler les sous tâches à un niveau ingérable pour le chef de projet dont le rôle se résumerait à surveiller les gens pour savoir ce qu'ils font. Grouper les activités ainsi est le bon intermédiaire gestion/précision. Maintenant, le principal élément restant à déterminer est l'estimation de la charge de travail pour chaque sous tâche et son allocation à chacune des ressources.

3.3.4 Estimation des besoins en ressources

L'estimation n'est pas le rôle du chef de projet, qui n'a pas l'expertise nécessaire pour estimer précisément la charge de travail. Les chefs d'unités sont responsables de l'estimation. La caractéristique de nombreuses activités CMC est leur incompressibilité et le fait qu'elles ne nécessitent pas forcément une ressource à temps plein pour être achevées. Wang Y. *et al.* (2002)³⁶ appelle cette caractéristique la divisibilité des ressources, signifiant qu'elle peuvent distribuer leur capacité sur plusieurs activités simultanément. Il est donc important d'estimer le plus justement possible la charge de travail afin de pouvoir allouer les ressources sur plusieurs tâches simultanément sans qu'elle ne dépasse leur capacité maximale. Les activités CMC sont également très incertaines dans leur résultats et peuvent nécessiter d'être répétées ce qui augmente l'utilisation des ressources. Enfin, elles nécessitent un travail documentaire important pour des raisons qualités, réglementaires et de transfert de technologies. Cela est aussi à prendre en compte dans l'estimation de la charge de travail des ressources mais peut s'avérer difficile à estimer. R.G SAUNDERS (1990)⁶⁷ a étudié « l'art d'estimer les activités d'un projet de développement ». Selon l'auteur, afin de refléter les risques inhérents au projet, les estimations doivent être exprimées en trois valeurs: optimistes, probables et pessimistes. Dans cet article, les différentes méthodologies d'estimations sont présentées et l'auteur insiste sur le fait que les estimations doivent être faites par les experts concernés avec une WBS adaptée et idéalement par plus d'une seule technique d'estimation avant d'ajouter que les chefs de projets sont toujours censé savoir d'où proviennent les estimations.

⁶⁷ SAUNDERS R.G., "Project management in R&D: the art of estimating development project activities", *International Journal of Project Management*, Volume 8, Issue 1, p. 45-50, 1990.

Pour illustrer ce challenge d'estimation dans un contexte CMC, nous allons continuer avec l'exemple précédent des ressources ANA-PV allouées aux tâches « analytics ». Après avoir sous divisé cette activité pour mieux y allouer les différents individus impliqués, le chef de l'unité ANA et la responsable du laboratoire ANA-PV ont été chargé d'estimer la charge de travail pour chaque type de test analytique disponible dans le laboratoire selon un intervalle d'échantillon à tester (0 à 10 échantillons, 11 à 20 échantillons et 21 à 40 échantillons). Parce que ces tests analytiques sont sujets à un taux d'échec nécessitant de tester les échantillons à nouveau, la méthode d'estimation des « trois points » a été appliquée pour estimer la charge de travail pour la partie laboratoire (Lab work). Cette méthode est décrite dans la littérature de gestion de projet et fréquemment utilisée pour les activités incertaines dans leurs résultats. Comme le préconise R.G Saunders (1990⁶³), cette méthode permet de déterminer une moyenne pondérée de la durée prévisible d'une activité (T) en considérant le temps dans le meilleur des cas (B pour best case), le cas le plus probable (ML, most likely) et le cas le plus pessimiste (W, worst case). La durée de l'activité T est alors calculée selon la formule suivante :

$$T = \frac{B + 4ML + W}{6}$$

Cette méthode a permis la création d'une base de donnée des temps et de la charge de travail que représentent les essais analytiques. La figure 37 présente la base de données d'estimations de la charge de travail de chaque test analytiques. La colonne Jaune %FTE reflète la divisibilité des ressources et permet de calculer le temps effectifs de travail de la ressource (T x %FTE effective hands-on time).

		0 - 20 samples											
		LAB WORK (in days)					QC		Data review			Related docs	
	Assay	B	ML	W	T	%FTE	effective hands-on time	QC (days)	%FTE	Data review (days)	% FTE	Related docs / sub-study (d)	%FTE
Characterization	Titler												
	Prot A HPLC	0.85	0.985	1.7	1.05	0.5	0.52	0.1		0.03			
	Visual testing	0.85	0.735	1.5	0.88	1	0.88	0.025		0.035			
	Protein concentration A280 synergy	0.25	0.275	0.5	0.31	1	0.31	0.0625		0.03			
	pH	0.2	0.22	0.4	0.25	1	0.25	0.025		0.015			
Identity	USP	1	1.2	2	1.38	0.38	0.49	0.1		0.0625			
	RP-UPLC	1.5	1.65	3	1.85	0.33	0.61	0.1		0.0625			
	Reducing and Non-Reducing SDS PAGE	1.25	1.375	2.5	1.54	0.5	0.77	0.03	1	0.03	1	1	1+0.5
Purity	CE-SDS (Labchip GXII)	0.3	0.6	1	0.65	0.75	0.49	0.1		0.0625			
	SEC-HPLC	0.75	0.825	1.5	0.93	0.33	0.31	0.0625		0.03			
	CHO-DNA by qPCR (MagMax)	0.9	1.26	1.8	1.29	0.7	0.90	0.0625		0.03			
Impurity	ProstA-ELISA (Covance method)	1.5	2.1	3	2.15	0.6	1.29	0.09375		0.1875			

Figure 37: base de donnée des estimations de durée de chaque test analytique par intervalle d'échantillons, ici 0-10 échantillons.

Ces données ont ensuite été utilisées pour créer une matrice facile d'utilisation pour rapidement calculer l'implication de chaque ressource selon le nombre d'échantillons à tester et le type de test à réaliser. Cette matrice est présentée dans la figure 38.

Possibilité de sélectionner le type de test

		ANA Assays	N° samples	Assay duration (days) (including retest estimates)	Workload (including retest estimates) (days)				Related docs
					Lab work	QC	Data review		
ANA PV	Titer	Prot A HPLC	0 - 10 samples	1.05	0.52	0.10	0.03	1.00	
		Visual testing	0 - 10 samples	0.80	0.80	0.03	0.02		
	Characteristics	Protein concentration A280 synergy	Please select 0 - 10 samples 11 - 20 samples 21 - 40 samples	0.62	0.62	0.09	0.04		
		pH	0 - 10 samples	0.25	0.25	0.03	0.02		
		Identity	icIEF	11 - 20 samples	1.95	0.64	0.13		0.07
	RP-UPLC		11 - 20 samples	3.08	1.02	0.13	0.07		
	Purity	SDS PAGE (Red-Non-red)	0 - 10 samples	1.54	0.77	0.03	0.03		
		ce-SDS (Labchip GXII)	19 - 36 samples	1.95	1.62	0.25	0.17		
		SEC-HPLC	11 - 20 samples	1.23	0.41	0.10	0.04		
	Impurity	CHO DNA by qPCR (MagMax)	11 - 20 samples	2.51	1.76	0.10	0.04		
		rProtein-A ELISA	11 - 20 samples	4.30	2.58	0.19	0.38		
		CHO HCP ELISA	19 - 36 samples	6.31	3.41	0.13	0.14		
		Total		14.4	1.3	1.0	1.0		
		ANA TASK DURATION(Days)	10						
		%SR							
		%Lbe							
		%Rbu							
		%NP							
		%IA							

La charge de travail pour chaque activité est

Calcul automatique du % d'allocation

La charge de travail pour chaque activité act

Calcul automatique du % d'allocation

Figure 38: matrice d'estimation des ressources ANA-PV.

En connaissant le nombre d'échantillons et le type de tests à réaliser pour chaque campagne de production du PCS, cette matrice permet de rapidement calculer le pourcentage d'allocation de chaque ressource. Ces pourcentages standards sont ensuite rentrés dans le fichier MS-Project du projet sans avoir eu à détailler la WBS davantage. La figure 25 montre une capture d'écran de la WBS de campagne de production après ces changements. Les activités bioanalytiques initialement incluses dans la tâche « Analytics » ont été séparées. Sur la droite de la figure, les ressources nominatives alloués au bon pourcentage grâce à la matrice d'estimation des ressources.

Block 4 USP	40 days	428.48 hrs	Fri 10.04.15	Mon 08.06.15	MSa[10%]
Inoculum grow up	11 days	11 hrs	Fri 10.04.15	Fri 24.04.15	AMa[6%];AMe[6%];FrB[1%]
Roller bottle + fermentation prep	4 days	24 hrs	Sat 25.04.15	Wed 29.04.15	AMe[50%];FrB[25%];AMa[35%]
Fermentation	15 days	169.2 hrs	Wed 29.04.15	Wed 13.05.15	AMa[51%];AMe[70%];FrB[20%]
Harvest	1 day	16.8 hrs	Thu 14.05.15	Thu 14.05.15	AMa[70%];AMe[70%];FrB[70%]
Fermentor cleaning and set up	3 days	32.88 hrs	Fri 15.05.15	Tue 19.05.15	AMa[65%];AMe[65%];FrB[7%]
Analytics ProtA hplc (78 samples)	3 days	18 hrs	Fri 15.05.15	Tue 19.05.15	RBu[25%];NP[25%];JA[25%]
MabSelectSuRe Run	3 days	19.2 hrs	Wed 20.05.15	Fri 22.05.15	AC[80%]
batch record first review	10 days	15 hrs	Wed 06.05.15	Wed 20.05.15	FrB[23%]
Analytics USP block 4 (6 samples, 12 for impurities)	10 days	64 hrs	Tue 26.05.15	Mon 08.06.15	RBu[20%];NP[20%];JA[20%];LBe[15%];SR[5%]
Bioana Activity assay (Binding ELISA, 6 samples)	5 days	26.4 hrs	Wed 27.05.15	Tue 02.06.15	ADS[25%];MSa[6%];FLe[35%]

Figure 39: WBS d'une campagne de production après allocation des ressources nominatives. En jaune, les activités PQA analytiques et bioanalytiques.

La même procédure a été entreprise pour les ressources BIOANA, ANA-QC et USP qui sont confrontées aux mêmes types de problèmes d'allocation et d'estimation des ressources. Les bases de données d'estimations sont présentées en annexe. (Annexe II).

3.3.5 Adaptation des outils de gestion des ressources.

Les outils utilisés pour réaliser les graphiques d'utilisation des ressources ont aussi du être adaptés au changement de processus d'allocation des ressources.

Tout d'abord le pool de ressource a été modifié pour y faire apparaître le nom de chaque ressource classé par unité comme présenté dans la figure 40. Pour chaque ressource, le pool a été configuré afin qu'il puisse afficher les données d'allocation de la ressource sur les différents projets et l'«overhead

».

Resource Name	Work	Details	2015											
			Jan	Feb	Mar	Apr	May	Jun	Jul	Aug	Sep	Oct	Nov	Dec
Group: No Value	96.65 days	Work	3.5d	3d	16.4d	14.5d	10d	16d	10.8d	3d	4d	3d	2d	
Group: Bioprocess R&D	12'439.61 days	Work	506.99d	561.85d	617d	566.43d	595.38d	646.18d	581.87d	519.52d	506.6d	415.39d	372.05d	280.63d
Code: ANA	3'410.9 days	Work	166.62d	183.19d	174.65d	134.41d	212.66d	235.99d	173.93d	189.93d	169.12d	127.8d	95.9d	58.84d
Name: JA	156.2 days	Work	6.36d	11.73d	11.94d	11.75d	31.33d	29.87d	9.34d	4.21d	6.04d	5.26d	6.39d	5.23d
Name: LBe	418.78 days	Work	18.9d	23.63d	22.3d	14.91d	26.85d	28.47d	18.44d	20.14d	18.4d	10.26d	12.51d	11.31d
Name: MC	795.21 days	Work	27.25d	27.1d	27.59d	21.13d	18.97d	32.61d	33.25d	25.47d	40.77d	44.37d	30.83d	10.57d
Name: MG	448.24 days	Work	15.83d	15.54d	21.71d	16.28d	14.86d	18.73d	25.75d	35.99d	16.18d	17.95d	10.62d	7.05d
Name: MJ	390.33 days	Work	25.2d	15.53d	12.74d	22.76d	28.01d	19.31d	21.69d	19.68d	21.48d	15.92d	6.06d	4.55d
Name: NP	147.86 days	Work	5.72d	17.79d	15.33d	9.26d	31.24d	23.83d	4.86d	4.44d	6.26d	5.49d	2.18d	1.62d
Name: RBu	188.47 days	Work	12d	21.34d	17.74d	9.25d	31.03d	29.87d	23.19d	11.61d	11.33d	1.74d	0.88d	
Name: SCha	308.98 days	Work	30.76d	29.86d	22.86d	4.98d	6.16d	21.93d	6.35d	39.27d	29.91d	10.58d	9.6d	3.7d
Name: SR	556.84 days	Work	24.61d	20.67d	22.45d	24.08d	24.2d	31.37d	31.06d	29.13d	18.73d	16.24d	16.83d	14.8d
Project: Overhead	165.24 days	Work	11.91d	6.24d	6.64d	8.91d	6.74d	6.6d	13.81d	16.38d	9.03d	6.5d	6.06d	5.19d
Project: Project 1	224.77 days	Work	5.25d	10.85d	12.46d	12.17d	13.4d	11.93d	8.29d	8.84d	7.4d	7.48d	6.99d	6.17d
Project: Project 2	88.86 days	Work	5.86d	2.35d	1.95d	2.3d	2.25d	3.25d	5d	3.5d	1.92d	2.04d	2.37d	3.26d
Project: Project 3	77.97 days	Work	1.59d	1.23d	1.39d	0.7d	1.81d	9.6d	3.97d	0.4d	0.38d	0.22d	1.41d	0.18d
Code: BIOANA	2'071.21 days	Work	42.13d	69.11d	88.51d	64.25d	57.36d	68.35d	90.19d	71.73d	84.56d	76.02d	66.62d	64.43d
Name: ADS	581.19 days	Work	15.12d	21.22d	21.32d	18.54d	24.4d	20.54d	22.64d	17.7d	21.27d	22.73d	15.83d	14.45d
Name: FLe	792.2 days	Work	13.28d	21.86d	33.71d	21.11d	14.55d	21.88d	30.16d	20.35d	31.56d	28.24d	24.33d	27.13d
Name: MSG	697.82 days	Work	13.73d	26.03d	33.49d	24.59d	18.4d	25.93d	37.39d	33.67d	31.74d	25.05d	26.46d	22.85d
Code: DSP	1'285.89 days	Work	85.53d	89.88d	106.89d	109.83d	93.83d	86.9d	57.61d	32.51d	31.06d	29.07d	34.76d	33.2d
Name: AC	299.75 days	Work	7.3d	14.79d	21.39d	30.8d	26.71d	28.62d	13.24d	4.15d	11.85d	8.25d	4.15d	5.96d
Name: DSP student	237.25 days	Work	20d	15.05d	17.95d	32.5d	29.65d	14.2d	2.3d	2.1d		5.4d	18.9d	7.2d
Name: JFD	376.45 days	Work	25.41d	21.53d	23.76d	21.27d	16.81d	19.25d	30.8d	21.26d	14.21d	10.19d	6.71d	8.26d
Name: MA	305.74 days	Work	12.81d	18.49d	21.8d	20.56d	20.67d	24.83d	11.27d	4.99d	4.99d	5.23d	4.99d	11.78d
Name: RDN	66.7 days	Work	20d	20d	22d	4.7d								
Code: KWi	421.28 days	Work	17.05d	16.04d	13.64d	15.43d	19.69d	18.4d	26.72d	18.65d	21d	13.53d	14.08d	11.66d
Name: Kwi	421.28 days	Work	17.05d	16.04d	13.64d	15.43d	19.69d	18.4d	26.72d	18.65d	21d	13.53d	14.08d	11.66d
Code: NfO	549.62 days	Work	15.03d	18.75d	20.84d	26.44d	27.48d	27.53d	29.23d	38.26d	32.16d	30.65d	16.94d	14.03d
Name: NfO	549.62 days	Work	15.03d	18.75d	20.84d	26.44d	27.48d	27.53d	29.23d	38.26d	32.16d	30.65d	16.94d	14.03d
Code: PM	3'198.65 days	Work	80.45d	81.62d	119.9d	103.61d	102.08d	105.97d	100.33d	75.15d	98.4d	84.94d	73.35d	66.08d
Name: ALT	403.79 days	Work	6.7d	9.6d	18.29d	20.05d	14.3d	18.55d	27.28d	15.97d	21.7d	23.54d	17.69d	18.43d
Name: LDG	375.13 days	Work	14.11d	15.75d	26.25d	24.54d	17.07d	27.46d	19.37d	18.96d	26.88d	23.5d	21.47d	18.4d
Name: MM	1'489.86 days	Work	21.79d	22.33d	28.98d	19.1d	26.6d	21.61d	27.76d	24.45d	35.53d	23.26d	19.91d	17.14d
Name: MSa	220.66 days	Work	17.08d	14.8d	25.18d	20.63d	26.06d	26.76d	18.1d	9.88d	9.23d	9.37d	9.23d	7.79d
Name: TL	709.21 days	Work	20.77d	19.15d	21.2d	19.3d	18.05d	11.58d	7.82d	5.89d	5.04d	5.28d	5.04d	4.32d
Code: USP	1'502.06 days	Work	100.17d	103.27d	92.56d	112.47d	82.3d	103.03d	103.86d	93.29d	70.3d	53.38d	70.4d	32.41d
Name: AJ	266.4 days	Work	22.38d	22.18d	23.03d	26.28d	13.62d	25.38d	20.13d	5.2d	4.8d	4.35d	3.95d	3.85d
Name: AMa	150.55 days	Work	28.85d	17.69d	14.48d	19.94d	19.5d	14.57d						
Name: AMe	274.38 days	Work	11.9d	19.33d	15.01d	20.1d	19.25d	9.24d	18.63d	31.2d	29.28d	25.89d	18.35d	2.98d

Figure 40: Pool de ressources avec le nouveau processus d'allocation nominative des ressources.

Ensuite, l'utilisation du fichier Excel qui permettait de convertir les données du pool en graphique d'utilisation des ressources a été abandonné au profit du logiciel MS Project qui possède aussi cette fonctionnalité et permet surtout un nivellement plus efficace des ressources surchargées. En effet le pool MS-Project permet de voir pour une ressource ou un groupe de ressources, l'ensemble des tâches auxquelles elle est allouée dans les différents projets et représenter cela sur un graphique d'utilisation de la capacité et une échelle de temps. A noter que le fichier « overhead » fait parti de ce pool, donc chaque ressource possède une partie basale de son temps occupé à ces activités. (en moyenne 20%) Le reste de la disponibilité peut donc être allouée aux projets. En sélectionnant la/les ressource(s) et

l'échelle de temps qu'il souhaite (court, moyen, long terme) analyser, le chef de projet peut désormais voir la projection de la capacité pour un individu ou une unité. Il peut aussi aller aux travers de toutes les tâches auxquelles la ressource est allouée afin de facilement y détecter des conflits entre projets ou entre activités. Pour niveler la ressource et éviter le conflit, il alors le choix de réévaluer l'estimation du % d'allocation ou de décaler une des tâches vers une période moins intensive en charge de travail.

Une capture d'écran de cette interface MS-Project est présentée en figure 41.

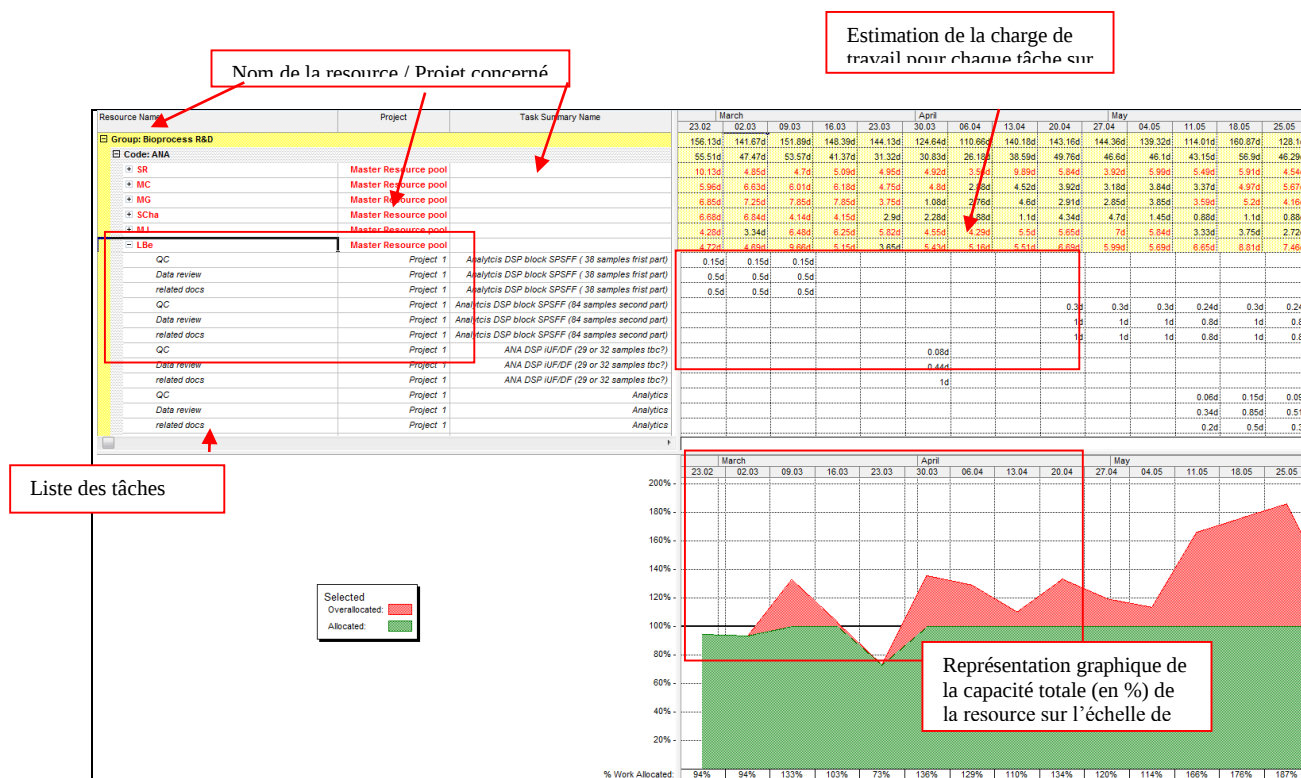


Figure 41: présentation de l'interface MS Project permettant d'afficher la liste des activités d'une ressource et son graphique d'utilisation sur une échelle de temps choisie.

4. Impact du nouveau processus d'allocation des ressources nominatives

Le principal avantage du nouveau processus d'allocation nominative des ressources est qu'il permet au chef de projet d'avoir un meilleur contrôle des activités grâce à une allocation des ressources plus détaillée et une meilleure vision des conflits et des besoins en ressources sur différentes échelles de temps. La disponibilité réelle des ressources est maintenant plus précise grâce à une meilleure estimation et modélisation des activités « overhead ». Grâce à une utilisation plus poussée du logiciel MS Project pour la gestion de la capacité, le nivellement des ressources est plus efficace et permet d'obtenir des planning plus réaliste en évitant des retards lié à des conflits de ressources passés inaperçus.

En plus des réunions toutes les 2 semaines avec les chefs d'unités pour revoir les plannings et estimer les ressources des projets, des réunions mensuelles impliquant l'équipe de gestion de projet et dédiés à

la gestion de la capacité dans le département ont été mis en place. Ces réunions ayant pour objectifs d'analyser les unités et les ressources surchargées et de proposer des solutions de nivellement ou de planification.

Cette étude d'optimisation de la gestion des ressources a permis de mettre en évidence le lien étroit entre planification des projets et gestion des ressources. Plus particulièrement, l'importance de la justesse de la WBS et de son niveau de détail pour permettre la bonne allocation des ressources. Trouver le bon équilibre entre niveau de détail et précision des estimations est crucial pour obtenir des plannings et prévisions des besoins en ressource fiables et gérables. Le département Bioprocess R&D fait face à une charge de travail très importante et à des délais très serrés pour être en accord avec les disponibilités de la CMO et les attentes de la direction et des investisseurs. De plus, avec des projets complexes ayant de nombreuses activités se déroulant en parallèle les plannings exigent un niveau de détail déjà important. Augmenter le niveau de détail des WBS pour permettre une allocation nominative n'est pas une solution fiable car cela deviendrait trop lourd à gérer pour le chef de projet, surtout dans un environnement changeant. Dans ce contexte, une gestion nominative des ressources est lourde à mettre en place et à entretenir pour estimer la charge de travail et la disponibilité de chacun. Cependant, en standardisant les processus et les estimations et en développant des outils de gestion des ressources faciles à utiliser, le chef de projet peut gagner en contrôle sur ses projets, au moins à court terme (quelque mois).

En pratique, la définition du contenu et du cadre des activités, autrement dit la construction de la WBS, l'estimation de la durée et de la charge de travail ainsi que l'allocation nominative des ressources restent un défi majeur dans le département. En effet, le manque de visibilité sur le contenu de beaucoup d'activités de développement et le manque de données historiques pour aider le processus d'estimation rendent le processus de planification et de gestion des ressources compliqué sur le moyen/long terme. Selon moi, ces paramètres sont primordiaux pour mettre en place une gestion des ressources et de la capacité efficace dans un environnement R&D.

Après plusieurs mois d'utilisation du processus d'allocation nominatif, il a été décidé par l'équipe de gestion de projet avec le chef du département de réaliser, avant l'initiation de chaque nouvelle activité, des réunions de construction de WBS et d'estimation des ressources en impliquant tous les acteurs de l'activité afin d'avoir de meilleures estimations. En utilisant des outils similaires à ceux déjà développés pour les activités analytiques et des techniques comme l'estimation à trois points, ces réunions sont censées améliorer les processus de planification et de gestion des ressources dans le département.

Cette étude a montré que même dans un contexte R&D changeant et incertain, pour des activités récurrentes comme les contrôles analytiques de routine, les activités « overhead », ou même pour des projets similaires issus d'une même plateforme technologique, standardiser les processus et les estimations pouvait s'avérer bénéfique pour faciliter et améliorer la gestion des ressources. Développer une base de données d'estimations des activités de routine et même de développement est important afin d'éviter un processus lourd à gérer pour le chef de projet. Comme présenté dans le travail de Yli-

Moijala A. thesis (2014)⁶⁸, standardiser le flot des activités permet de renforcer le contrôle des projets. Créer une base de données centralisée et permettant de visualiser et de gérer les données des projets sont une bonne alternative pour la gestion et la planification des ressources avant et après que les projets soient exécutés.

Les outils et nouveaux graphiques d'utilisation des ressources développés dans le cadre de mon stage sont maintenant utilisés par l'équipe de gestion de projet pour planifier les activités et prendre des décisions stratégiques avec la direction comme l'externalisation de certaines activités, le recrutement de ressources additionnelles etc.

⁶⁸ YLI-MOIJALA A., "Project resource management in R&D public sector organization", *Master's degree thesis*, Lappeenranta University of Technology, School of Industrial Engineering and Management, 2014.

Conclusion et perspectives

Dans un environnement hautement compétitif avec des ressources limitées et où le temps d'accès au marché est devenu un facteur critique de succès, les entreprises biopharmaceutiques peuvent obtenir un réel avantage compétitif en assurant l'atteinte de jalons stratégiques clés en maîtrisant les délais, budgets et la qualité du produit. Quel que soit le stade de développement des projets R&D, les entreprises biopharmaceutiques font face à différents challenges qui peuvent impacter grandement le succès et des projets et la performance de l'entreprise. Il est donc devenu crucial d'avoir des experts en gestion de projet à différents niveaux afin d'assurer l'atteinte des objectifs stratégiques de l'entreprise. La gestion de projet est maintenant une discipline bien établie dans l'industrie pharmaceutique et reconnue comme le meilleur moyen de gérer des projets R&D complexes, long et coûteux. A l'interface de la science et du business, la gestion de projet dans l'industrie pharmaceutique, que ce soit au niveau global ou fonctionnel, requiert à la fois de solides connaissances scientifiques, une bonne connaissance des étapes de développement des médicaments et de leurs contextes réglementaires ainsi qu'une bonne maîtrise de la théorie, des pratiques et outils de gestion de projet. Cependant, les outils et techniques communément décrits dans la littérature doivent être adaptés aux challenges spécifiques rencontrés dans le secteur.

Les activités CMC pour le développement d'anticorps monoclonaux sont complexes, onéreuses et impliquent de nombreux acteurs dans des domaines d'expertises différents. A côté des avancées scientifiques nombreuses qui ont largement contribué à l'amélioration et à l'accélération des procédés de bioproduction ces dernières années, avoir des chefs de projets dédiés à la gestion et la coordination des activités internes et externes est devenu crucial pour répondre aux nombreux enjeux stratégiques et économiques auxquels sont confrontés les entreprises biopharmaceutiques aujourd'hui. Une gestion efficace des projets et des ressources dans une fonction CMC peut avoir un impact significatif sur un programme de développement tout entier quand les activités CMC sont sur le chemin critique du programme ou quand des décisions stratégiques doivent être prises basées sur des données de capacité en ressources humaines. En conséquence, développer des outils et techniques adaptés pour gérer et planifier les projets, les risques et les ressources est déterminant. Ces outils peuvent permettre aux entreprises biopharmaceutiques de répondre à des questions stratégiques comme, la date prévue de soumission de l'IND ou la date de commercialisation du médicament, le choix d'externaliser certaines activités, la hiérarchisation des projets du portfolio et l'attribution des ressources etc.

L'étude de cas présentée dans cette thèse illustre la difficulté de l'implémentation d'un processus de gestion des ressources et de la capacité dans un environnement R&D changeant et incertain. L'individualisation du processus de gestion des ressources dans le département R&D couplée à une standardisation des données projets et des processus ont permis au département Bioprocess R&D de mieux contrôler ses projets grâce à des estimations plus précises, une meilleure identification des conflits et un meilleur nivellement des ressources. Cependant, l'implémentation d'une pratique robuste de gestion de la capacité dans un contexte R&D nécessite un changement organisationnel pour être

optimum. En effet, pour une société biopharmaceutique comme Novimmune, passer d'un contexte de recherche sans clients directs et sans contraintes de délais, à une société visant à commercialiser un médicament dans les plus courts délais nécessite un changement de mentalité des employés et une nouvelle façon d'organiser et de planifier le travail. Le chef de projet, en interaction avec tous les membres du département a un rôle crucial pour cela. Mais cela nécessite également une adaptation des outils de gestion de projet. Quand peu de projets sont développés comme à Novimmune, des outils simples comme MS Project ou Excel peuvent suffire. Mais à partir d'une certaine taille avec de nombreux projets en développement, l'entreprise ne pourra pas se passer d'outils spécifiques de gestion des ressources comme un ERP (Entreprise Resource Planning) lié à un logiciel de gestion de projet. De plus, pour obtenir des données fiables, les chefs de projets ne pourront pas se passer de l'engagement de tous les employés et chefs d'unités pour fournir suffisamment de détails sur les ressources allouées et temps passés sur les tâches ou les projets⁶⁹.

⁶⁹ HYNES M.D. III in HARPUM P., *Portfolio Program and Project management in the pharmaceutical and biotechnology industries*, Wiley 2010, Part III, Chapter 12, p 230.

Références

1. LEWIS P., "Recombinant protein drugs, Book review", *Br J Clin Pharmacol*, 53(4): 411, Apr 2002.
2. JONES D. *et al.*, "The therapeutic monoclonal antibody market", *mAbs*, Volume 7, Issue 1, p 9 – 14, 2015
3. GAO J. *et al.*, "Advances in the Development of Cancer Immunotherapies", *Trends in Immunology*, vol 34, issue 2, p 90–98, Feb 2013.
4. PAUL S.M. *et al.*, "How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry's grand challenge", *Nature reviews Drug Discoveries*, Vol 9, p 203-214, 2010.
5. PISANO G.P., "R&D Performance, Collaborative Arrangements, and the Market-for- Know-How: a Test of the "Lemons" Hypothesis in Biotechnology", *Harvard Business School*, 1997.
6. AMIR-ASLANI A. *et al.*, "Mergers and Acquisitions Dynamics in the Biotechnology Industry", *International Journal of Pharmaceutical Medicine*, 21 (2): 147-156, 2007
7. M.HOPKINS *et al.*, « The myth. Of the biotech révolution: an assessment of technological, clinical and organizational change », *Research Policy*, vol.36,no.4, pp.566-589, May 2007.
8. www.innate-pharma.com, communiqué de presse, Avril 2015.
9. AMIR-ASLANI A. *et al.*, "The future of drug discovery and development: Shifting emphasis towards personalized medicine", *Technological Forecasting & Social Change*, vol 77, issue 2, p203–217, 2010.
10. LAZONIC W. *et al.*, "US biopharmaceutical finance and the sustainability of the biotech business model", *Research Policy*, vol 40, p 1170– 1187, 2011.
11. FAGNAN D.E. *et al.*, "Financing drug discovery for orphan Diseases", *Drug Discovery Today*, Vol 19, issue 5, p533-538, 2014.
12. KAITIN K.I. *et al.*, "Deconstructing the Drug Development Process: The New Face of Innovation", *Clin Pharmacol Ther*; 87(3): 356–361, 2010.
13. PMI, *Project Management Body of Knowledge*, Fourth edition, 2008.
14. HYNES M.D III, "Project and capacity management: an application to drug development", *Computers and Chemical Engineering*, vol 33, N°12, p1994 – 1998, 2009.
15. PwC, "Which path will you take", *Pharma 2020: The Vision*, p6, 2015.
16. DUNSON T.R. in HARPUM P., *Portfolio Program and Project management in pharmaceutical and biotechnology industries*, Wiley, 2010, Part I, Chap 1, p 3-4.
17. HARPUM P. "Portfolio Program and Project management in pharmaceutical and biotechnology industries", Wiley, 2010.
18. COOKES DAVIES T. *et al.*, "The maturity of project management in different industries: An investigation into variations between project management models", *International Journal of Project Management*, Vol 21, p471–478, 2003.
19. A.RAJAPAKSE *et al.*, « modelling of the biopharmaceutical drug development pathway and portfolio management », *Computers & chemical engineering*, vol 29, no6, p1357-1368, May 2005.
20. E.W.LARSON *et al.*, « Project Management, the managerial process », Fifth édition, 2011.
21. K.M. BODE-GREUEL *et al.*, Determining the value of drug development candidates and technology platforms, *Journal of commercial Biotechnology*, vol 11. no 2. 155–170. Jan 2005.
22. PINTO J.K. *et al.*, "Critical success factors in R&D projects", *Research-technology management* vol 32, p31 – 33, 1989.
23. COOKES DAVIES T., "The real success factor on projects", *International Journal of Project Management* vol 20, p185–190, 2002.
24. CLARKE A., "A critical use of key success factors to improve the effectiveness of project management", *International Journal of Project Management*, Vol 17, No 3, p 139 – 145, 1999.
25. PENG G. *et al.*, "Development and comparative analysis of the project management bodies of knowledge", *Management Science and Engineering*, Vol.1 No.1, 2007

26. AHERN T., "Complex project management as complex problem solving: A distributed knowledge management perspective", *International Journal of Project Management* vol 32, p1371–1381, 2014.
27. AHUJA H.N. *et al.*, *Project Management: Techniques in Planning and Controlling Construction Projects*, second edition, 1994, chapter 9.
28. CHELAKA M.L. *et al.*, "An efficient method for scheduling construction projects with resource constraints", *International Journal of Project Management*, Volume 19, Issue 1, p29–45, 2001.
29. RABANI M. *et al.*, "A new heuristic for resource-constrained project scheduling in stochastic networks using critical chain concept", *European Journal of Operational Research*, vol 176, p794–808, 2007.
30. RAND G.K., "Critical chain: the theory of constraints applied to project management", *International Journal of Project Management*, vol 18, p173–177, 2000.
31. POWELL M. in HARPUM P., *Portfolio Program and Project management in the pharmaceutical and biotechnology industries*, Wiley 2010, Part I, p131.
32. CHOI J., "Dynamic programming in a heuristically confined state space: a stochastic resource-constrained project scheduling application", *Computers & Chemical Engineering*, Volume 28, Issues 6–7, 15, Pages 1039–1058, 2004.
33. HEGAZY T., "Optimization of resource allocation and levelling using genetic algorithm", *Journal of construction Engineering and management*, Vol 125, issue 3, p 167 – 175, 1999.
34. LOVA A. *et al.*, "Multi-objective Human Resources Allocation in R&D Projects", *European Journal of Operational Research*, vol 127, p408–424, 2000.
35. VISHAL A. *et al.*, "A framework for addressing stochastic and combinatorial aspects of scheduling and resource allocation in pharmaceutical R&D pipeline", *Computers and Chemical Engineering*, Vol 32, p1000–1015, 2008.
36. WANG Y. *et al.*, "Optimal Resource allocation in New Product Development projects: a control-theoretic approach", *IEEE Transactions on automatic control*, Vol. 47, No. 8, p 1267–1276, 2002.
37. GORDON J. *et al.*, "Resource Scheduling", *International Journal of Project Management*, Vol. 15, No. 6, p. 359–370, 1997.
38. Planview ® Inc., "How to improve time to market with existing resources", *The product development view of the resource management and capacity planning*, benchmark study, 2013.
39. TURNER R. *et al.*, "Project management in small to medium-sized enterprises: matching processes to the nature of the firm", *International Journal of Project Management*, vol 28, p744–755, 2010.
40. DIMASI J.A. *et al.*, "The price of innovation: new estimates of drug development costs", *Journal of Health Economics* vol 22, issue 3, p141–185, 2003.
41. PhRMA, 2014 Profile, Biopharmaceutical research industry.
42. DIMASI J.A., Tufts Center for the Study of Drug Development, Tufts University, Boston, Massachusetts, USA, 2014.
43. MORFIN E. in HARPUM P., *Portfolio Program and Project management in pharmaceutical and biotechnology industries*, Wiley, 2010, Part I, chap 2, p 26.
44. R.G COOPERS, « Managing Technology Development Projects » *IEEE Engineering Management Review*, vol. 35, no.1, 2007.
45. TURNER R. in HARPUM P., *Portfolio Program and Project management in pharmaceutical and biotechnology industries*, Wiley 2010, Part I, p 5.
46. PASS D. *et al.*, "Unlocking the value of R&D: Managing the risks," *BioPharm*, vol. 15, n°6, p. 67–71, 2002.
47. WANG J. *et al.*, "Flexibility planning for managing R&D projects under risk", *International Journal of Production Economics*, vol 135, p823–831, 2012.
48. DUNSON T.R in HARPUM P., *Portfolio Program and Project management in the pharmaceutical and biotechnology industries*, Wiley 2010, Part I, p 8.
49. JOGLEKAR N.R. *et al.*, "Product development resource allocation with foresight", *European Journal of Operational Research*, vol 160, p72–87, 2005.

50. ENGWALL M. *et al.*, "The resource allocation syndrome: the prime challenge of multi-project management", *International Journal of Project Management*, vol 21, p403–409, 2003.
51. HENDRIKS M.H.A. *et al.*, "Human resource allocation in a multi-project R&D environment", *International Journal of Project Management*, Vol. 17, No. 3, pp. 181±188, 1999.
52. MORFIN E. in HARPUM P., *Portfolio Program and Project management in the pharmaceutical and biotechnology industries*, Wiley 2010, Part I, p28.
53. LINNA S. in HARPUM P., *Portfolio Program and Project management in the pharmaceutical and biotechnology industries*, Wiley 2010, Part I, p 34.
54. WITCHER M.F. *et al.*, "Biopharmaceutical manufacturing in the 21th century: the next generation manufacturing facility", *Pharmaceutical engineering*, Vol 32, No 2, p. 1-7, 2012.
55. FARID S.S. *et al.*, "Modelling biopharmaceutical manufacture: design and implementation of SimBiopharma", *Computers and Chemical Engineering* vol 31, p1141–1158, 2007.
56. SHMIDT R.L., "A Stochastic Optimization Model to Improve Production Planning and R&D Resource Allocation in Biopharmaceutical Production Processes", *Management Science*, Vol. 42, No. 4, p603-617, 1996.
57. LEACHMAN R.C., "An automated planning engine for biopharmaceutical production", *European Journal of Operational Research*, vol. 238, p.327–338, 2014.
58. PETRIDES D. *et al.*, "Biopharmaceutical Process Optimization with Simulation and Scheduling Tools", *Bioengineering*, vol. 1, p. 154-187, 2014.
59. EON-DUVAL A. *et.al.* Quality Attributes of Recombinant Therapeutic Proteins: An Assessment of Impact on Safety and Efficacy as Part of a Quality by Design Development Approach, *Biotechnology Progress* Volume 28, Issue 3, pages 608–622, May/June 2012.
60. A-Mab : a case study in bioprocess development. The CMC biotech working group, version 2.1, October 2009
61. TANGIR A. *et.al.*, « Best practices for technology transfer », *BioPharm International*, Volume 24, Issue 6, pp. 50-54, 57, 2011
62. ICH Q1A (R2), *Stability testing of new drug substances and products*. Published by the FDA in the Federal Register, 21 November 2003, Vol. 68, No. 225, p. 65717-18
63. ELDEN M. *et al.*, "Emerging Varieties of Action Research: Introduction to the Special Issue", *Human Relations*, vol. 46, p. 121-142, 1993.
64. MCKAY J. *et al.*, "The dual imperatives of action Research", *Information Technology & People*, Vol. 14 No. 1, p. 46-59, 2001.
65. PELLEGRINELLI S. *et al.*, "Program management: organizing project based change", *International Journal of Project Management*, [Volume 15, Issue 3](#), p. 141-149, 1997.
66. AACE International, "Schedule Levels of Detail—As Applied in Engineering, Procurement, and Construction", *Recommended Practice No. 37R-06, TMC Framework: 7.2*, 2010.
67. SAUNDERS R.G., "Project management in R&D: the art of estimating development project activities", *International Journal of Project Management*, Volume 8, Issue 1, p. 45–50, 1990.
68. YLI-MOIJALA A., "Project resource management in R&D public sector organization", *Master's degree thesis*, Lappeenranta University of Technology, School of Industrial Engineering and Management, 2014.
69. HYNES M.D. III in HARPUM P., *Portfolio Program and Project management in the pharmaceutical and biotechnology industries*, Wiley 2010, Part III, Chapter 12, p 230.

Annexes

Annexe I : Capture d'écran de l'outil « Decision Database »

A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O
ENTRY	TOPIC	DECISION	MEETING DATE	MEETING NAME	DECISION OWNER	DECISION STATUS	ACTION STATUS	STRATEGIC DECISION	RESPONSIBLE	DEADLINE	TIME TO DEADLINE	MINUTES - LINKS	SOURCE	
1757	NI1701	for the NI-1701 pilot tox (Q4 2014), two scenarios are being evaluate within the Bioprocess R&D, 2 x candidates: 5g & 40g. APU proposed in the case of the 5g scenario to take up the upstream production while the DSP will be in charge of the purification. In the 40g scenario, the USP team will perform the upstream production as it will be in the 200L bioreactor.	14.05.2014			Pending			LDG					
1776	NI1701	Nfo/JFD to check with GE what is the max flow rate for Akta ready	27/28.05.2014	Alex cheriton visit		Taken	Done		NFo, JFD					
1777	NI1701	LDG to add to timelines a CRO study to have sanitisation protocol for resins and transfer to Lonza: 3 months min for LSTR and 6 months min for GMP!	27/28.05.2014	Alex cheriton visit		Taken	Done		LDG			Minutes link		
1778	NI1701	Nfo to check with HN if the 0.1 or 0.2NaOH is referenced anywhere in regulatory guidelines; to ask Lonza if shortening USP time can compensate for DSP time; to ask Lonza how the column packing is scheduled and how long does it take	27/28.05.2014	Alex cheriton visit		Taken	Done		Nfo					
1788	NI1701	Pool generation results: BI46 and BI44 pools give very variable and generally high RP%, well above 130%. Different RP seen for material showing same level of aggregates, although generally a trend is seen. To investigate this issue, planned assay are: - Linearity in binding assay (dilution using assay diluents) done - Linearity in SEC HPLC (should use the same diluent as above if possible) done - MALS testing (radius of aggregates) done - AF4 testing (subvisible particles) ongoing - SIRPa competition assay to be performed by VM/ADS team ongoing	11.06.2014	NI-1701/Bispecific CMC meeting		Taken	Pending		SR/PAC					
1790	NI1701	Area under the curve of the lowest concentrated sample analysed by SEC-HPLC, performed (both in PBS and formulation buffer) on different dilutions of purified KL-body of BI44 pool 60 need to be compared with the other dilutions. Action =SR	20.06.2014	Kwi office meeting: aggregation impact on binding		Taken	Done		SR			Minutes link		
1792	NI1701	More SIRPa would need to be produced in-house. (Quantity estimated: 10mg). 3 SIRPa will be tested by BIOANA prior to decision on production	20.06.2014	Kwi office meeting: aggregation impact on binding		Taken	Pending		Kwi					
1812	NI1701	The team is investigating the possibility to outsource the analytics of the NI-1701 to another CRO/CMO. An additional possibility is to use an alternative CMO although we don't have yet a validated cell line (the ECACC has not been tested yet). TC with DSM and Fuji have been set up. Decision pending	23.06.2014	Meeting Kwi Nfo		Pending	Pending		MM					
1813	NI1701	DSP platform: Captol to be used instead of kappa-select from now on. This process including MabSS+lambdafabselect+captol (+ up to 2 polishing steps) is now called V1.1.	23.06.2014	NI-1701 DSP review		Taken			Kwi					

Annexe II: Base de données d'estimations des ressources pour les activités analytiques et bioanalytiques (Capture d'écran).

			Workload in days							% FTE (for a 10d slot)			
		N° studies	Total workload (days)	Lab work (d)	QC (d)	Data review (SR)	Related docs (MC)	Related docs (SR)	Related docs (MG)	% MG	% MC	% MJ	% SR
ANA STAB	Stab studies	1 study	4.8	3.31	0.50	0.13	0.75	0.11	0.13	34	10.0	2.5	2.4
		2 studies	7.1	4.67	1.00	0.25	1.00	0.15	0.17	48	15.0	5.0	4.0
		3 studies	9.8	6.44	1.50	0.38	1.25	0.19	0.21	67	20.0	7.5	5.6
		4 studies	11.9	7.65	2.00	0.50	1.50	0.23	0.26	79	25.0	10.0	7.3
Resource Allocation Matrix													
		Lab Work	QC check	Data review	Related Docs								
		MG	100%			17%							
		MJ		50%									
		MC		50%		100%							
		SR				15%							

Estimations en ressources pour les études de stabilités.

Estimations en ressources pour les études de stabilités.

		ANA Assays	N° samples	Task duration (Days)	Workload (days)			
					Lab work (Scha)	QC time MJ (90%)	QC time MC (10%)	Data review (MC)
ANA Service	Titer	Prot A HPLC	0 - 10 samples	1.04	0.52	0.09	0.01	0.125
	Characteristics	Visual testing	0 - 10 samples	0.08	0.08	0.10	0.00	
		Protein concentration A280 sy	0 - 10 samples	0.30	0.30	0.06	0.01	
		pH	0 - 10 samples	0.24	0.24	0.02	0.00	
	Identity	IEF	0 - 9 samples	1.54	0.62	0.03	0.00	
		IEX-HPLC	0 - 10 samples	1.85	0.59	0.06	0.01	
		HIC-HPLC	0 - 10 samples	1.54	0.49	0.06	0.01	
	Purity	Reducing and Non-Reducing S	0 - 9 samples	1.78	0.89	0.03	0.00	
		SEC-HPLC	0 - 10 samples	0.87	0.52	0.06	0.01	
	Impurity	CHO HCP (Cygnus kit)	0 - 6 samples	1.83	0.92	0.11	0.01	
		rProtein A ELISA (Repligen kit)	0 - 10 samples	1.43	0.86	0.11	0.01	
		CHO DNA (qPCR) MJ only	0 - 10 samples	1.19	0.00	0.84	0.06	
	Safety	LAL	0 - 10 samples	0.31	0.25	0.03	0.00	
Total workload					6.27	1.58	0.14	0.13
ANA Service TASK duration				10				TOTAL %FTE
% Scha =					63			63
% MJ =						16		16
% MC =							1	1
								3
					Lab Work	QC check	Data review	Related Docs
					Scha	x		x
					MJ		25%	
					MC		75%	

Estimation des ressources pour le service analytique

					Workload (days)			
		ANA Assays	N° samples	Task duration (Days)	Lab work (MG/MJ)	QC time (25%MC/ 75%MJ)	Data review (MC)	
ANA PF	Characteristics	Visual testing	41 - 60 samples	0.38	1.50	0.09	1.20	
		Protein concentration A280 synergy	41 - 60 samples	1.00	2.00	0.30	1.20	
		pH	41 - 60 samples	0.45	0.90	0.04	1.20	
		SVP	41 - 60 samples	0.00	0.00	0.00	1.20	
	Identity	ic-IEF (dupliactes)	41 - 60 samples	3.50	3.85	0.68	1.20	
		HIC-HPLC (simplicates)	41 - 60 samples	3.75	3.38	0.30	1.20	
	Purity	ce-SDS PAGE (duplicates)	41 - 60 samples	2.35	4.23	0.60	1.20	
		SEC-HPLC (simplicates)	41 - 60 samples	1.25	1.50	0.30	1.20	
			Total workload		17.36	2.31	1.20	
			ANA Service TASK duration	10				TOTAL %FTE
			% MG =		87			87
		% MJ =		87	17		104	
		% MC =			6	12	18	
					Lab Work	QC check	Data review	Related Docs
					MG	x		NA
					MJ	x	75%	NA

Estimation des ressources pour les études de préformulation

		ANA Assays	N° samples	Workload (in days)				Total work (days) (including retest estimates)	BIOANA slot = 10 days			
				Lab work	QC	Data review	Related docs		Lab work + QC		QC optional	Data review + related docs
Stability study	NI-0101 binding ELISA	0 - 12 samples		8.2	0.7	0.4	0.3	9.5	%MSG 44	%FLe 44	%MSa 2	%ADS 5
	NI-0501 FACS	0 - 9 samples		4.9	0.4	0.4	0.1	5.7	26	26	1	4
NI-0501 PV	NI-0501 Binding ELISA	0 - 20 samples		2.5	0.3	0.3	0.3	3.3	1	26	1	4
	NI-1701 CD47 competition ELISA	10 - 14 samples		3.8	0.3	0.2	0.2	4.5	39	3	NA	3
-1701 Bi 44 Bispect	NI-1701 CD19 FACS	10 - 14 samples		3.5	0.4	0.2	0.2	4.3	4	36	NA	3
	NI-1701 co-binding FACS	0 - 9 samples		3.4	0.3	0.1	0.1	3.9	3	35	NA	1
TOTAL									116	170	5	19

Estimations des ressources pour les essais bioanalytiques

Vu, le Président du jury,

Vu, le Directeur de thèse,

Vu, le Directeur de l'UFR,

Nom - Prénoms : LACOMBE Thomas

Titre de la thèse : La gestion de projet dans l'industrie biopharmaceutique: application au développement et à l'industrialisation des bioprocédés de production d'anticorps monoclonaux dans une société de biotechnologie.

Résumé de la thèse :

Ces vingt dernières années, les biotechnologies sont devenues une des disciplines les plus prometteuses dans la R&D pharmaceutique, faisant des entreprises biopharmaceutiques un acteur majeur pour apporter de nouveaux médicaments sur le marché et répondre aux besoins grandissant des patients dans des indications comme le cancer ou les maladies auto-immunes et inflammatoires. Pour survivre dans un environnement hautement compétitif avec des changements technologiques rapides, les entreprises biopharmaceutiques doivent diminuer les temps d'accès au marché, contrôler les coûts de développement et faire toujours plus avec un nombre de ressources limité. Organiser le travail par projet est alors une meilleure façon d'atteindre les objectifs stratégiques de l'entreprise tout en maîtrisant ces paramètres. La gestion de projet est la discipline qui utilise des techniques et outils de gestion permettant de contrôler l'avancée des projets dans le respect des coûts, des délais et de la qualité du produit. Cette thèse présente la discipline de la gestion de projet et sa mise en œuvre dans l'industrie pharmaceutique. Elle illustre au travers d'une étude de cas, comment celle-ci peut être implémentée dans une société biopharmaceutique.

MOTS CLÉS

INDUSTRIE BIOPHARMACEUTIQUE, GESTION DE PROJET, BIOTECHNOLOGIES, ANTICORPS MONOCLONAUX, DEVELOPPEMENT DE PROCEDES, GESTION DES RESSOURCES

JURY

PRÉSIDENT :

- Mr Christos Roussakis, Professeur de Biologie cellulaire et génétique moléculaire.

ASSESEURS :

- Mr Jean-Michel ROBERT, Professeur de chimie thérapeutique.**
- Mr Arsia AMIR-ASLANI, Directeur du programme Advanced Master "Biotechnology & Pharmaceutical Management" à Grenoble Ecole de Management.**
- Mme Monica MALERBA, Project Manager, Novimmune.**

Adresse de l'auteur :

Thomas Lacombe, 10 rue St-Michel 56330, Pluvigner. (*thomas-lacombe@hotmail.com*)