



Du donneur...

Du donneur au patient

Le parcours du plasma, du donneur au patient, est au cœur de notre entreprise. Il serait impossible à mettre en œuvre sans toutes les personnes qui travaillent chez Octapharma. Dans le monde entier, 24 h sur 24, nos employés assurent leurs missions pour changer et sauver les vies de millions de patients dans le monde.

À propos de nous

Octapharma est l'un des principaux fabricants de médicaments à base de protéines humaines dans le monde. Nous développons et produisons des protéines à partir de plasma humain et de lignées cellulaires humaines. En tant qu'entreprise familiale, Octapharma s'engage à investir pour changer des vies, comme nous le faisons depuis 1983 : parce que nous avons ça dans le sang.

Notre vision

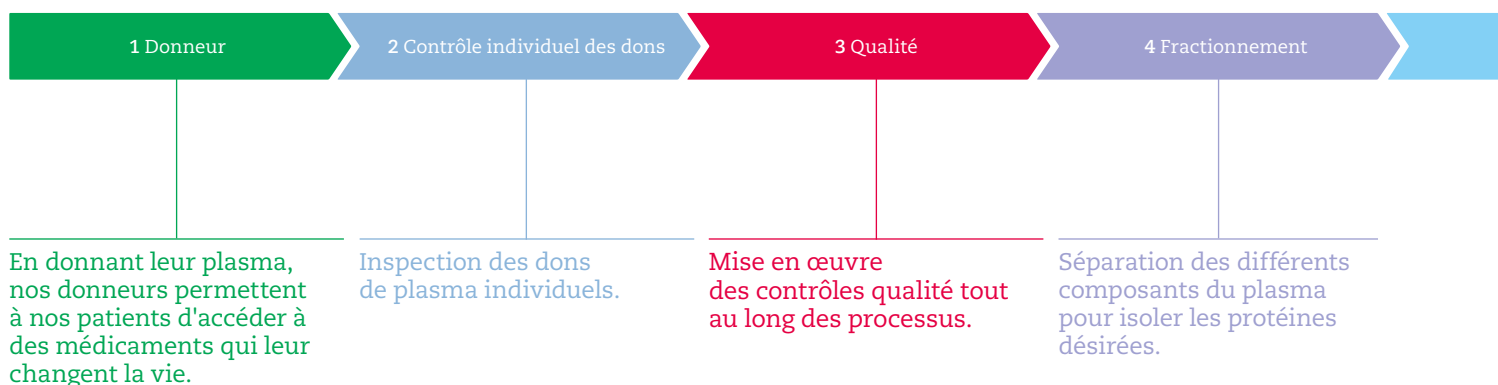
Passionnés, nous apportons de nouvelles solutions thérapeutiques pour améliorer la vie des patients.

Notre mission

Pour un usage optimisé et sécurisé des protéines humaines.



Les horaires indiqués tout au long de ce rapport montrent que nos employés travaillent 24 h sur 24 pour changer la vie de nos patients. Le parcours du plasma du donneur au patient est illustré ci-dessous.



04-13



16-17



18-23



28-33

Chiffre d'affaires
en milliards d'euros

1,72

+8 % 2016 : 1,6

Résultat opérationnel
en millions d'euros

349

-9 % 2016 : 383

Dépenses en immobilisations
en millions d'euros

201

+21 % 2016 : 166

Collaborateurs

7 674

+8 % 2016 : 7 094

Centres de collecte de plasma

95

Centres de production

6

Sites de R+D

7

Pays utilisant nos produits
pour traiter leurs patients

113

Table des matières

02	Le mot du Président
04	Témoignages de donateurs
08	Témoignages d'employés
50	Témoignage d'un patient
54	Maladies et traitements
56	Où nous trouver
58	Conseil d'Administration
60	Bilan financier
62	États financiers
62	Chiffres clés
63	État des résultats
64	Situation financière
66	Tableau consolidé des flux de trésorerie
67	Rapport du commissaire aux comptes
68	Nous contacter



Pour en savoir plus :
annualreport.octapharma.com

5 Purification

6 Remplissage / conditionnement

7 Inspection visuelle des flacons

8 Patient

Élimination et neutralisation
des agents contaminants
et pathogènes.

Conditionnement des
médicaments dans un
environnement aseptisé.

Inspection et validation
des produits finis selon
les normes définies
par les autorités.

Des millions de patients
dans le monde entier
peuvent vivre pleinement
leur vie.



40-41



42-45



46-47



48-53

Éditorial du Président du Groupe

2017 a été une nouvelle année record pour Octapharma, avec un chiffre d'affaires de 1,7 milliard d'euros et un bénéfice avant impôts similaire à celui des années précédentes.

Ces résultats ont été rendus possibles grâce aux performances atteintes dans nos trois domaines thérapeutiques, avec une contribution particulièrement importante des spécialités octanate®, octanine®F, octaplex® et Nuwiq®.

Les étapes majeures que nous avons franchies cette année traduisent notre engagement à découvrir des solutions innovantes pour le traitement de maladies rares. Le concentré de fibrinogène que nous avons récemment mis au point, fibryga®, est un ajout important à notre portefeuille de traitements contre l'hémorragie. Nous avons obtenu l'accord des autorités réglementaires des États-Unis, du Canada et de l'UE. Deux études cliniques majeures sont en cours, afin d'étendre les indications thérapeutiques de fibryga® aux déficits acquis en fibrinogène.

Il a été démontré que Nuwiq®, notre facteur VIII recombinant produit à partir d'une lignée de cellules humaines, répond à la problématique de développement d'inhibiteurs anti-FVIII, le problème le plus sérieux rencontré par les patients atteints d'hémophilie A. Les données intermédiaires de l'étude NuProtect, publiées par le journal Haemophilia, montrent que le taux d'inhibiteurs de titre élevé, cliniquement pertinents, atteint seulement 12,8 % chez les patients hémophiles non précédemment traités (PUPS).

Après une étude clinique menée auprès de patients atteints de déficit immunitaire primitif, notre nouvelle immunoglobuline sous-cutanée, Cutaquig®, a entamé le processus d'enregistrement aux États-Unis, au Canada et dans l'UE.

La collecte de plasma est au cœur de notre activité. Nous comptons sur nos donneurs pour nous fournir cette ressource rare, c'est pourquoi nous devons garantir que chaque goutte soit utilisée de façon optimale. Nous avons poursuivi les investissements importants des années précédentes destinés à augmenter le nombre de nos centres de collecte de plasma, afin d'en obtenir la quantité nécessaire pour répondre à la demande croissante en produits dérivés du plasma. Nous avons également internalisé les procédures de tests du

plasma, dans notre nouveau laboratoire de pointe homologué par la Food and Drug Administration (FDA, Agence américaine des produits alimentaires et du médicament), et nous avons reçu la validation de la FDA pour notre nouvel entrepôt de stockage du plasma.

En collaboration avec le programme humanitaire « SHARE Project », Octapharma a fait don de 30,5 millions d'unités internationales de Nuwiq®, afin qu'elles soient distribuées dans 16 pays où l'accès à ce type de traitement est difficile, voire impossible.

Je suis très fier de notre partenariat avec l'inspirant Chris Bombardier, patient hémophile qui, avec l'aide de dons de la part d'Octapharma, est devenu la première personne atteinte d'hémophilie à avoir gravi le mont Everest au Népal et le mont Vinson en Antarctique. Chris a aujourd'hui réussi la mission qu'il s'était fixée : gravir les plus hauts sommets de chacun des sept continents.

Aujourd'hui, Octapharma emploie presque 8 000 personnes, qui contribuent toutes à changer et à améliorer le quotidien de millions de patients dans 113 pays. Notre rapport annuel 2017, dont le thème porte sur la relation entre les donneurs et les patients, se focalise sur les individus qui la rendent possible. Ce rapport, ainsi que nos 16 nouvelles vidéos, offrent un aperçu du processus de fabrication

de médicaments dérivés du plasma. Prenez part à une visite guidée d'une journée chez Octapharma et rencontrez Zoran, l'un de nos donneurs de plasma, et son fils Simon, qui mène une vie normale avec gammanorm®.

Je souhaite conclure ce bilan 2017 par la promesse que nos cinq valeurs d'entreprise, le sens des responsabilités, l'intégrité, le leadership, la pérennité et l'esprit d'entreprise resteront la base de chacune de nos décisions et de notre comportement au quotidien, en adéquation avec notre vision : offrir de nouvelles solutions thérapeutiques pour améliorer la vie des patients.

Wolfgang Marguerre
Président-Directeur Général,
Groupe Octapharma

“
L'année 2018 marque
le 35e anniversaire
d'Octapharma, et je
suis aujourd'hui très
heureux de diriger
cette entreprise,
à la fois familiale
et prospère à
l'international.
”





De gauche à droite

Frederic Marguerre
Représentant des Actionnaires
Président, Octapharma
Plasma Inc. USA

Wolfgang Marguerre
Président-Directeur Général
du Groupe Octapharma

Tobias Marguerre
Directeur Général, Octapharma
Nordic AB



7 674

Collaborateurs

1,72

Chiffre d'affaires en milliards d'euros

Donner du plasma pour sauver des vies ; notamment celle de mon fils

« Il était logique pour moi de donner du plasma à l'entreprise qui fabrique le traitement de mon fils. » Zoran, Verena et leurs trois enfants (Laura, 13 ans, Simon, 11 ans et Lisanna, 8 ans) vivent à Berlin-Spandau. Quand Simon, le fils de Zoran, était bébé, on lui a diagnostiqué une maladie immunitaire rare. Il est traité depuis 10 ans par gammanorm®, une solution d'immunoglobulines sous-cutanées (IgSC) dérivée du plasma.





A gauche Zoran passant un examen et un questionnaire médical avec le médecin du centre de collecte de plasma.

300+
maladies immunitaires sont traitées par nos produits

Selon Zoran : « De nombreux malades ne survivraient pas sans les médicaments dérivés du plasma. Simon ne pourrait pas vivre sans gammanorm®. Il finirait forcément par attraper une infection, qui aurait des conséquences catastrophiques. C'est pourquoi la sensibilisation au don est essentielle : donner du plasma, c'est sauver des vies. »

Simon a contracté sa première infection sérieuse à l'âge de huit mois. Il était victime d'une inflammation du sang, et son corps avait beaucoup de mal à faire face. Au début, il était sous traitement antibiotique, et il est resté hospitalisé presque deux semaines. Puis, à 11 mois, Simon a été victime d'une infection extrêmement grave. Sa fièvre est montée soudainement, et une inflammation des articulations s'est déclarée : il ne pouvait plus bouger. Il criait dès qu'on le touchait, ce qui était très inquiétant pour ses parents. Il a passé 15 jours à l'hôpital. Plusieurs examens ont été effectués pour déterminer la cause de l'infection, et un des médecins soupçonnait qu'elle soit liée au système immunitaire de Simon. Finalement, on lui a diagnostiqué une maladie génétique rare : une agammaglobulinémie liée à l'X (XLA), aussi connue sous le nom d'agammaglobulinémie de Bruton. Le processus de formation des globules blancs ne génère pas de lymphocytes B matures, ce qui se traduit par une absence totale de gammaglobulines, y compris les anticorps nécessaires pour défendre l'organisme contre les infections. Ce diagnostic a été un soulagement pour les parents de Simon, qui savaient



En haut Zoran pendant le don.

En bas Dons de plasma.

 Découvrez l'histoire de Zoran et Simon en vidéo : annualreport.octapharma.com



Donner du plasma pour sauver des vies ; notamment celle de mon fils suite

alors que son immunodéficiences, bien qu'incurable, pouvait être traitée grâce à des médicaments dérivés du plasma humain.

Le diagnostic n'a pas mis fin aux difficultés de la famille. Comme Simon était très jeune, sa graisse de bébé rendait très difficile le repérage des veines et la pose d'une perfusion intraveineuse d'immunoglobuline. Sa mère, Verena, se souvient : « Simon hurlait comme si on le torturait. Les médecins étaient trempés de sueur. Je devais le tenir fermement. C'était un vrai cauchemar pour tout le monde. »

Les parents de Simon ont été soulagés de découvrir qu'ils pourraient bientôt commencer le traitement à domicile par gammanorm® et l'administrer par voie sous-cutanée. Zoran se rappelle du moment où les médecins lui ont expliqué la méthode de production du traitement : « Quand nous avons réalisé que des centaines de donneurs étaient nécessaires pour produire la quantité de traitement dont notre bébé avait besoin, nous étions stupéfaits. C'était vraiment surprenant d'apprendre combien de personnes doivent donner leur plasma pour traiter un seul bébé malade. Pour être honnête, nous étions aussi un peu effrayés par l'idée qu'il fallait tant de donneurs pour produire seulement la quantité nécessaire à notre fils. »

« Je suis en bonne santé, donc j'ai décidé de donner mon propre plasma. Quand j'ai commencé les dons, j'essayais de le faire chaque semaine. Mais je vivais loin du centre de don de plasma et cela me prenait beaucoup de temps, donc j'ai arrêté pendant un moment. L'année dernière, en lisant le journal local, j'ai appris qu'un centre de don de plasma Octapharma avait ouvert à Berlin-Spandau, tout près de chez nous. Je me suis dit, c'est génial ! Et j'ai recommencé à donner en janvier 2017. »

« Chaque semaine, je consacre une heure et demie de mon temps à donner mon plasma. Après être rentré du travail, je vais au centre de don en vélo. Je m'inscris et je remplis le questionnaire qu'il faut renseigner à chaque passage au centre. Ensuite, on vérifie ma tension artérielle, on prend ma température et on me pèse. Si le médecin donne le feu vert, je me rends à la zone de collecte pour effectuer le don. Une fois relié à l'appareil pour plasmaphérèse, une simple piqûre au bras suffit. On

peut lire un livre, écouter de la musique, ou simplement se détendre. »

« Dès l'inscription, les explications sont très claires et vous êtes bien pris en charge. Il y a toujours assez de personnel pour vous aider et on se sent entre de bonnes mains et en sécurité. C'est un environnement très plaisant. »

« Je suis heureux de donner quelque chose qui peut aider les autres. En plus, il n'y a pas grand-chose à faire : il suffit de supporter une petite piqûre et de prendre un peu de temps. Il m'arrive de penser : « Mon fils suit un traitement que de très nombreuses personnes ont rendu possible grâce à leurs dons de plasma. » C'est un sentiment très agréable.

Les parents de Simon veulent encourager d'autres personnes à donner du plasma, car ils savent ce que cela signifie de dépendre de produits vitaux dérivés du plasma. Selon Verena : « C'est important que les gens donnent du plasma, parce qu'il est à l'origine de traitements vitaux pour beaucoup de personnes. C'est le cas pour Simon, et il est essentiel que ces médicaments restent toujours disponibles. J'ai entendu dire que de plus en plus de problèmes de santé étaient traités grâce à ce type de médicaments. La demande augmente, c'est pourquoi le nombre de donneurs doit augmenter aussi. »

Zoran
Berlin, Allemagne

Pour en apprendre davantage sur Simon, le fils de Zoran, rendez-vous p 50.

“
Quand nous avons
réalisé que des
centaines de donneurs
étaient nécessaires
pour produire la
quantité de traitement
dont notre bébé avait
besoin, nous étions
stupéfaits.”
”



Ci-dessus Après le travail, Zoran se rend au centre de collecte proche de chez lui à vélo.

A droite Verena, la mère de Simon, encourage tout le monde à donner son plasma.



Sauver des vies : tout commence avec nos donneurs

Tout commence dans nos centres de don. Nous nous assurons que le plasma vital est collecté dans un environnement sécurisé, propre et agréable.

Nous accueillons nos donneurs sept jours sur sept de 7 h à 19 h. En tant que directeur du centre, j'arrive à 6 h pour effectuer les contrôles qualité matinaux avec mon équipe et préparer le centre pour les activités quotidiennes. Nous accueillons nos donneurs tout au long de la journée et nous assurons que leur venue dans notre centre soit la plus agréable possible. Je pense qu'il est important de construire une vraie relation avec chacun de nos donneurs, basée sur un respect mutuel et un excellent niveau de service, afin qu'ils perçoivent le centre comme un endroit convivial et pas seulement comme une entreprise.

Nous gardons le patient à l'esprit dans chacune de nos actions. Nous collectons du plasma pour concevoir des traitements vitaux, donc nous travaillons dans un environnement extrêmement réglementé. Un grand nombre de procédures et de contrôles standardisés sont en place pour garantir la sécurité de nos donneurs et la qualité du plasma que nous collectons. Nous expliquons les procédures aux donneurs, afin qu'ils comprennent comment elles profitent à la fois aux donneurs et aux patients. Dans tout ce que nous faisons, nous pensons au produit fini et aux millions de patients qui dépendent de médicaments dérivés du plasma.

Nous sommes à la base du processus de fabrication, et sans nos donneurs, le produit fini n'existerait pas. Nos donneurs ont des raisons et des motivations différentes pour donner leur plasma. Certains donnent pour obtenir un revenu supplémentaire, d'autres pour sauver une vie,

d'autres encore parce qu'ils ont eux-mêmes été patients, ou parce qu'ils connaissent quelqu'un qui bénéficie des traitements que nous contribuons à élaborer. Certains de nos donneurs aiment venir au centre et passer du temps avec le personnel et les autres donneurs, car ils apprécient les échanges. Pour nos donneurs comme pour notre personnel, nous faisons tous partie d'une vaste communauté centrée autour du plasma.

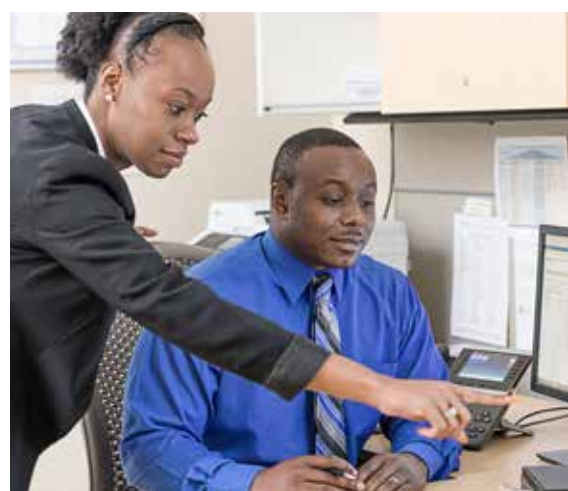
Je travaille dans l'industrie du plasma depuis 2005. J'ai commencé par être donneur, à l'université.

●●
Nous sommes
à la base du
processus de
fabrication, et sans
nos donneurs,
le produit fini
n'existerait pas.



Ensuite, j'ai travaillé en tant qu'opérateur de traitement du plasma dans un centre de don, avant d'être promu au poste de coordinateur de formation, puis de partir pour des études en santé publique. J'ai ouvert le centre de collecte de Houston au printemps 2016. Je me considère comme un ambassadeur du secteur du plasma, et je veux que notre entreprise reflète ce secteur. Pour moi, Octapharma Plasma Inc. est une référence, car l'accent mis sur la formation, le bon fonctionnement du centre et l'expérience client est à l'origine de notre réussite.

En tant que dirigeant, je suis un vrai coach. J'aime voir les employés gravir des échelons dans leurs carrières ; les aider dans leur évolution est la partie la plus agréable de mon métier. Constituer une équipe soudée et aider les membres de mon équipe à atteindre leur plein potentiel, c'est merveilleux. Je suis fier de travailler pour une entreprise qui forme des employés professionnels tout en contribuant au bien-être de nos donneurs, des patients et des communautés.



Ci-dessus Les membres de la direction du centre collaborent pour assurer la qualité et la traçabilité du plasma collecté.

A droite Nos donneurs fournissent du plasma vital pour la fabrication de nos médicaments.



L'ouragan Harvey

L'ouragan de catégorie 4 Harvey a frappé le Texas le soir du 25 août 2017. Pendant quatre jours, Houston, la quatrième ville la plus peuplée des États-Unis (2,3 millions d'habitants) a subi des inondations historiques après des pluies intenses. L'équivalent d'une année de pluie (plus d'1,27 m) est tombé sur Houston en quelques jours. Tout le monde dans la zone, y compris les donateurs et les employés du centre, a été touché d'une manière ou d'une autre. Le siège social Octapharma Plasma a lancé une collecte de fonds, pour faire appel à la solidarité auprès de ses centres (>80), et plus de 10 000 dollars ont été collectés pour aider les employés du centre touchés par l'inondation.

Willy Felton, directeur du centre de collecte, déclare : « L'ouragan Harvey a été une expérience aussi difficile que révélatrice, pour tout le monde. Tout mon quartier était entouré d'eau : j'ai vécu sur une île pendant deux semaines. Certaines personnes étaient même bloquées sur des toits.

Des membres de notre personnel et certains de nos donateurs ont tout perdu, même leurs voitures et leurs vêtements. Les pertes ont été immenses pour beaucoup de gens. »

À propos des suites de l'ouragan Harvey, Willy ajoute : « Certains de nos donateurs ne sont pas encore revenus, ont déménagé ou ont tout perdu. Les donateurs et le personnel du centre de Houston ont reçu énormément de soutien et sont restés aussi positifs que possible. Après tout, les éléments matériels peuvent être remplacés, mais personne n'a perdu la vie, et c'est le plus important. Au cours de nos efforts de récupération, nous avons découvert que l'ouragan Harvey a révélé l'importance des dons de plasma. Nos donateurs sont plus motivés que jamais à donner le plasma vital qui améliore la vie de tant d'autres personnes. »

Willy Felton
Directeur du centre de don, Houston, Texas



Sauver des vies : tout commence avec nos donateurs suite

Nous sommes attentifs à chacun des besoins de nos donateurs tout au long du processus de don.

1

Le donneur arrive au centre et est accueilli par le personnel.



Les donateurs doivent avoir + de 18 ans, peser + de 50 kg et être en bonne santé

Chiffres sur l'ensemble du secteur*

61 % des donateurs de plasma sont des hommes

30 % des donateurs ont entre 25 et 35 ans

55 % des donateurs ont + de 35 ans

17,5 dons par donneur en moyenne, en 2012

2



L'identité du donneur est contrôlée et les données sont enregistrées dans notre système de gestion des donateurs.

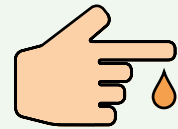
Les donateurs qui viennent pour la première fois doivent fournir une pièce d'identité valide avec photo, une attestation de numéro de sécurité sociale, et un justificatif de domicile. Les donateurs réguliers doivent fournir une pièce d'identité avec photo avant chaque don de plasma.



Je peux donner mon plasma tout en travaillant à plein temps, et c'est une bonne manière de compléter mes revenus tout en aidant les autres.

Amber
Donneuse de plasma

3



Le donneur remplit un questionnaire de santé, passe un examen physique et un échantillon de son sang est testé.



Quand j'ai appris à quel point le plasma aide les gens, j'ai tout de suite su que je voulais en donner le plus possible.

Shelby
Salarie d'Octapharma et donneur de plasma

*Données démographiques sur les donateurs collectées à l'échelle du secteur en 2012. Source Plasma Donors : A Snapshot. (2017) G. B. Schreiber, M. C. Kimber, Plasma Protein Therapeutics Association.

4

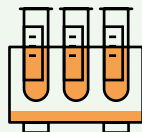


Le processus
de don dure entre
45 et 90 minutes



300 à 880 ml
de plasma
sont prélevés
à chaque don

5



Les dons sont identifiés
par un code-barres, pour
assurer la traçabilité du
plasma tout au long
du processus.



La traçabilité de chaque échantillon
de plasma collecté est garantie.
Si un don est écarté grâce à nos
tests de qualité rigoureux, nous
avertissons le donneur qu'il ne
pourra plus effectuer de don, son
nom est ajouté à un registre national
des donneurs exclus, et son plasma
est retiré de la production.

6



Chaque échantillon de
plasma subit une série de
tests afin de garantir que
seul un plasma sécurisé
et de bonne qualité est
utilisé pour l'élaboration
de nos médicaments.



Le don me permet de
contribuer aux revenus de
mon foyer, tout en continuant
de donner la priorité à mes
enfants. Le fait de connaître
personnellement des patients
donne un sens particulier
au fait de donner mon plasma.



Angie
Donneuse de plasma

Garantir la sélection et la sécurité des donneurs, ainsi que la qualité et la traçabilité du plasma

L'équipe Assurance Qualité (AQ) d'un centre de don assure la standardisation de l'environnement de collecte du plasma pour le personnel, les donneurs et les patients.

Au quotidien, nous observons et nous formons le personnel, nous passons en revue les dossiers et la documentation, et nous prenons part aux audits internes permettant de contrôler les systèmes mis en place dans chaque centre. L'équipe AQ assure la standardisation de l'environnement de collecte du plasma pour le personnel, les donneurs et les patients.

Notre système de gestion des donneurs (DMS) renforce les outils mis en place dans chaque centre pour garantir la qualité, la sécurité et la traçabilité, et en cas de modification des procédures standard, le DMS est mis à jour pour suivre les nouvelles normes.

Quand nous enregistrons un donneur potentiel dans le DMS, nous saisissons son nom complet, son adresse, son numéro de sécurité sociale, ses allergies, ses caractéristiques distinctives, son historique médical, etc. Chaque donneur potentiel passe un examen de santé approfondi et répond à un questionnaire détaillé, afin de garantir son aptitude au don. Si l'une des réponses du donneur soulève des interrogations, un professionnel de santé le questionne plus en détail et peut l'exclure du processus de don si ses réponses ne correspondent pas aux exigences strictes appliquées aux donneurs. Pour être qualifié, un donneur doit avoir effectué deux dons, dont les tests doivent présenter de bons résultats. Tous les donneurs sont soumis à un contrôle avant chaque don, pour assurer leur

“ Pour moi, il est important de connaître les donneurs au point de les appeler par leurs prénoms, afin de leur offrir un service client de haute qualité et d'assurer leur bien-être. ”



Ci-dessus Des échantillons de plasma sont prélevés et préparés pour être envoyés au laboratoire afin de subir des tests de marqueurs viraux.

conformité avec les mesures de sécurité définies par la Food and Drug Administration (FDA, Agence américaine des produits alimentaires et du médicament) et d'autres organismes de régulation.

L'équipe AQ insiste sur l'importance de saisir précisément les données et d'enregistrer les résultats dans le DMS. Par exemple, il est important de noter correctement la température, la tension artérielle et le poids d'un donneur lors de son inscription. Il en va de sa sécurité. Si ces données ne correspondent pas aux limites acceptables, une exclusion temporaire sera appliquée pendant 24 heures minimum. La précision dans la saisie des données est essentielle pour la sécurité des donneurs, ainsi que celle des dons par l'exclusion des donneurs non qualifiés.

Les personnes résidant aux États-Unis peuvent donner leur plasma deux fois sur sept jours, avec au moins 48 heures de délai entre les dons. La Plasma Protein Therapeutics Association a créé un système national de recoupement des dons (CDCS) pour protéger les donneurs en prévenant les risques de dons excessifs. À chaque fois que quelqu'un souhaite donner dans un centre Octapharma, le système vérifie et confirme que cette personne n'a pas effectué de don dans un autre centre au cours des sept derniers jours.

Quand un don a été effectué, des échantillons de plasma sont collectés et congelés directement sur le site. Nos techniciens collectent au minimum trois échantillons, dont certains pour les tests de



marqueurs viraux. Chaque jour, des échantillons sont collectés et envoyés à un laboratoire qui effectue les tests de marqueurs viraux.

Les résultats des tests des échantillons sont disponibles 5 à 14 jours plus tard. Une fois que ceux-ci ont confirmé la bonne santé du donneur et l'innocuité du plasma, nous envoyons le don vers nos sites de production. Si le plasma n'est pas conforme aux exigences de fabrication, il est détruit et considéré comme un déchet médical.

Les donneurs, dont les résultats aux tests ne sont pas conformes (par ex. dans le cas d'un marqueur de virus positif), sont enregistrés dans le Registre national des donneurs exclus, une base de données regroupant les donneurs de plasma exclus de manière permanente. Le nom et le numéro de sécurité sociale du donneur sont enregistrés afin qu'il ne puisse plus donner dans aucun centre de don de plasma aux États-Unis.

L'obtention d'une licence en sciences sociales et mes études de psychologie m'aident à mieux comprendre les employés et les donneurs. Ma formation facilite ma relation aux autres, car nous sommes tous différents. Pour moi, il est important de connaître les donneurs; les appeler par leurs prénoms me permet d'assurer leur bien-être lors de leurs visites au centre et de leur offrir la meilleure prise en charge possible. Certains préjugés sur le secteur du plasma perdurent encore aujourd'hui, mais nous encourageons notre communauté à

40

employés travaillent au centre

72

fauteuils de don

350

donneurs par jour

Horaires :
de 7 h à 19 h,
sept jours sur sept

montrer que les donneurs de plasma sont des gens ordinaires : des mères, des pères, des travailleurs et des étudiants. Les raisons de devenir donneur sont variées : certains cherchent une source de revenus supplémentaire, d'autres veulent sauver des vies. Sans nos donneurs réguliers, nous ne pourrions pas aller au bout de notre travail, qui consiste à fournir un plasma sécurisé et de bonne qualité, nécessaire à la fabrication de médicaments vitaux.

Je suis arrivée au Texas en 2016 pour participer à l'ouverture du centre de Houston. L'ouverture d'un nouveau centre répond à un processus très exigeant, c'est une opération qui demande persévérance et implication dans son travail. Quand tout finit par fonctionner, c'est extrêmement gratifiant. J'ai récemment été nommée au poste de directrice du centre de Garland, au Texas, et je suis impatiente de continuer à travailler pour Octapharma Plasma.

Tiffani Chiles
ancienne responsable de l'assurance qualité
à Houston, Texas, à présent directrice du
centre de Garland



La recherche au service des individus

Le service de biochimie moléculaire procède à des analyses et met au point des méthodes pour étudier les fonctions des différentes protéines.

J'ai effectué mon mémoire de master et ma thèse de doctorat chez Octapharma. Tous deux étaient centrés sur la structure moléculaire de la protéine appelée facteur de von Willebrand (VWF) et sur le rapport entre la structure et la fonction du VWF.

Le service de biochimie moléculaire collabore avec les autres services en procédant à des analyses et en mettant au point des méthodes pour étudier les fonctions des différentes protéines. Par exemple, nous avons mis en place des méthodes pour observer les fibres de fibrinogène au microscope ; nous avons utilisé un modèle de flux pour étudier le VWF en conditions dynamiques ; et nous avons conçu des tests basés sur les sucres pour analyser les modifications post-traductionnelles. Nous aidons nos confrères du service de production en analysant des échantillons in process et en identifiant les protéines grâce à leur masse moléculaire. Pour cela, nous utilisons un spectromètre de masse, qui nous permet aussi d'identifier les protéines inconnues. Nous avons également mis en place des tests cellulaires pour comprendre les propriétés immunologiques des protéines plasmatiques dans leur ensemble.

Nous jouons un rôle important dans la recherche fondamentale pour le développement de nouveaux produits : dernièrement, nous nous consacrons à l'élaboration d'un nouveau facteur VIII recombinant à administration sous-cutanée. Tout a commencé par une discussion avec Christoph Kannicht, directeur général d'Octapharma Biopharmaceuticals, et par son idée d'injecter le FVIII en sous-cutané. Quand on injecte de petites molécules, comme des peptides, elles peuvent passer directement dans les vaisseaux sanguins, mais les protéines de plus grande taille comme le FVIII et le VWF doivent être injectées dans le système lymphatique pour passer dans la circulation. Dans le cas du FVIII, le principal défi est de le faire passer dans le sang. Comme il est très « collant », le FVIII adhère aux membranes de l'épiderme quand il est injecté en sous-cutané. S'il est injecté seul, le FVIII a une biodisponibilité quasi nulle, car il se lie aux membranes cellulaires. Comme le VWF bloque cette liaison, notre idée consistait à injecter le FVIII avec le VWF, pour permettre au FVIII de passer dans la circulation sanguine du patient.

Comme j'ai beaucoup travaillé sur le VWF, nous avons recherché quelle serait la partie du VWF la plus adaptée à ce produit. La molécule de VWF comporte différents sites de liaison, parmi lesquels celui du FVIII. Il est possible de rallonger ou de raccourcir ce site, et, selon sa taille, sa capacité à bloquer les sites de liaison aux phospholipides du FVIII change. Nous avons effectué des tests sur plusieurs fragments, et l'un d'entre eux a montré des résultats particulièrement probants. Ce fragment efficace a ensuite été testé lors des premières expériences de preuve du concept. Dans notre service de R&D à Heidelberg, nous avons produit des fragments recombinants et nous les avons à nouveau testés. La production de molécules recombinantes a l'avantage de permettre d'améliorer le fragment. Nous avons modifié la structure du fragment final pour améliorer ses propriétés : il est libéré lentement dans la circulation et dispose d'une demi-vie prolongée, ce qui signifie qu'il circule plus longtemps dans le corps et permet de prolonger aussi la demi-vie de la molécule FVIII.

Actuellement, plusieurs étapes du développement sont menées en parallèle : les études pharmacologiques et toxicologiques, le développement du processus en amont, le développement de la purification, le développement de la formulation et les lots de production de la R&D.

Il n'y a jamais de routine dans notre travail. J'aime relever de nouveaux défis et travailler sur de nouveaux produits.

Notre recherche s'étend à différents domaines, et nous coopérons avec de brillants scientifiques extérieurs à l'entreprise avec qui nous publions des études. Découvrir les histoires des enfants dont la vie est dictée par leur maladie depuis le début, c'est très émouvant. Je suis moi-même une jeune mère, et cela m'a rappelé l'importance de notre travail. Il arrive qu'on soit entièrement absorbé par le laboratoire ou par nos recherches, mais il ne faut jamais oublier les personnes que nous aidons. C'est incroyable de pouvoir faire ce que j'aime (la recherche et la science) tout en aidant d'autres personnes : pour moi, c'est l'association idéale.

Dr Barbara Solecka-Witulska
Cadre scientifique – Biologie moléculaire,
Berlin, Allemagne

Il arrive qu'on soit entièrement absorbé par le laboratoire ou par nos recherches, mais il ne faut jamais oublier les personnes que nous aidons.





A gauche Préparation d'échantillons.
Ci-contre Préparation pour la spectrométrie de masse.



Découvrez le témoignage de Barbara en vidéo : annualreport.octapharma.com



Contrôler le plasma entrant en production

Le contrôle individuel des dons de plasma garantit la traçabilité de chacun d'eux.

Ma mission principale consiste à effectuer le contrôle individuel des dons (CID). Il s'agit d'analyser individuellement chaque don de plasma, afin de vérifier qu'il correspond aux critères de qualité, et d'écarter ceux qui ne sont pas conformes.

Le CID garantit la traçabilité de chacun de nos dons de plasma. Cette traçabilité est essentielle pour élaborer nos produits de façon sécurisée. Elle nous permet de retracer toute la chaîne de production dans les deux sens : du médicament jusqu'au don de plasma utilisé pour sa fabrication, et vice-versa. Le CID permet d'écarter les dons non conformes, afin de garantir que tous les dons utilisés pour la production correspondent à tous les critères de qualité. Seuls les dons vérifiés de bonne qualité sont envoyés à la production.

Au début d'une journée type, nous préparons le fichier de contrôle pour les lots de dons à traiter dans la journée et nous vérifions que tout est prêt pour la mise en œuvre du CID. Scanner chaque don de plasma nous permet de faire le lien entre le don en lui-même et les données fournies par le centre de collecte de plasma.

Une fois scanné, si un don est conforme, il est accepté et rangé dans une boîte étiquetée « Validés ». Une fois la boîte remplie de dons acceptés, elle est pesée, fermée et consignée dans une chambre froide avant d'être utilisée pour la production.

Un don peut être écarté sur des critères visuels : par exemple, une bouteille abîmée (pour éviter le risque de contamination), la présence de globules rouges (qui bloquent les filtres lors du processus), ou encore une quantité insuffisante de produit. Si l'un de ces critères est découvert après le scan, nous saisissons l'information manuellement dans le système, en ajoutant toutes les données nécessaires (le numéro de la boîte, par ex.)

Certains critères de rejet sont donnés directement par notre système de management de la fabrication, OctaMES. Dans ce cas, les tests viraux ont été enregistrés dans le système et l'équipe

d'assurance qualité du plasma a saisi toutes les données nécessaires fournies par le centre de collecte du plasma. Quand je scanne le don, le système émet un son caractéristique et l'écran change de couleur. Ces signaux sont très clairs et ne peuvent en aucun cas être accidentellement ignorés. En cas de dons testés positifs ou de retrait de dons précédents pour cause de donneur nouvellement infecté, des documents spécifiques doivent être remplis afin de prouver que les dons ont été écartés. Tous les dons rejetés sont stockés dans une boîte étiquetée « Rejetés », « emprisonnés » dans la chambre froide, puis détruits en tant que déchets biologiques.

Il arrive que nous contrôlions des dons sans disposer de toutes les données nécessaires. Dans ce cas, ces dons sont stockés dans des boîtes étiquetées « En attente ». C'est le cas du plasma dont les résultats de tests du Diagnostic Génomique Viral (DGV par PCR) sont manquants, ou du plasma n'ayant pas encore dépassé la date de fin de quarantaine. Ces boîtes sont bloquées jusqu'à l'obtention de toutes les données manquantes et la fin de l'inspection.

Après l'étape du CID, le plasma doit être validé pour la production par le service d'assurance qualité du plasma. Il est ensuite transféré vers le site de production par le service des transports.

Le service de fractionnement primaire initie alors le processus de

décongélation et de mise en pool du plasma.

Nous devons respecter les donateurs et leur plasma, car ils prennent de leur temps pour sauver des vies, en donnant une partie d'eux-mêmes. Penser à nos patients me fait toujours prendre conscience de l'importance de notre travail, qui permet d'améliorer leur quotidien et de leur sauver la vie. Je me rends également compte de la chance que j'ai d'être en bonne santé.

Annabelle de Crignis
Technicienne – Contrôle individuel des dons, Lingolsheim, France

600

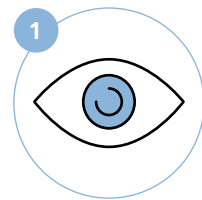
Près de 600 bouteilles par jour sont traitées

0,8 litres

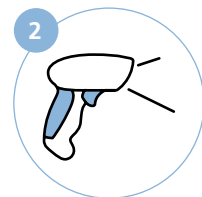
de plasma dans une bouteille

A droite Contrôle individuel des dons : chaque don est inspecté visuellement et scanné dans le système de gestion des dons (OctaMES).

Ci-contre Vérification des documents et préparation des activités de l'équipe.



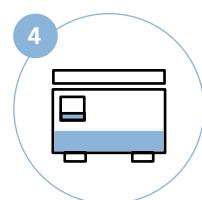
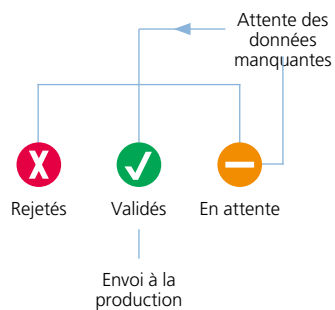
Inspection visuelle



Scan du code-barres



Contrôle qualité



Stockage dans un congélateur à -25° C



Découvrez le témoignage d'Annabelle en vidéo : annualreport.octapharma.com



Détecter rapidement les virus, en analysant l'ADN et l'ARN

Les méthodes de PCR (réaction en chaîne par polymérase) permettent de détecter directement les acides nucléiques viraux, et donc d'identifier les donneurs infectés récemment, n'ayant pas encore produit d'anticorps.

Par exemple, l'hépatite C (VHC) est détectable par PCR environ 1 à 2 semaines après l'infection, alors que les anticorps anti-VHC, qui constituent la réponse du système immunitaire à l'infection, ne sont détectables que deux mois après celle-ci. Ce délai est appelé fenêtre sérologique, au cours de laquelle les donneurs récemment infectés ne peuvent pas être détectés par les méthodes ordinaires de tests d'anticorps.

La PCR est une méthode de NAT (test d'amplification des acides nucléiques). Lors de la PCR, un certain type de réactif (amorces) est utilisé pour tester l'ADN et l'ARN du virus-génome. Avec l'aide d'une enzyme, cette petite zone du génome est amplifiée de multiples fois si la cible est présente. Dès que la cible est amplifiée, un troisième composant de la PCR (la sonde) émet un signal que détectent les appareils de PCR.

Toutes les unités de plasma sont testées selon des méthodes sérologiques basées sur les anticorps/antigènes, afin de détecter le virus d'immunodéficience humaine (VIH), l'hépatite C (VHC) et l'hépatite B (VHB) au moment du don. Ensuite, tous les dons sont analysés par mini-pool pour détecter le VIH, le VHC, le VHB, le VHA, le parvovirus B19 (B19V), et parfois l'hépatite E (VHE). Le plasma collecté aux États-Unis est soumis à des tests PCR localement, en raison des réglementations de la FDA. Le plasma ne provenant pas des États-Unis subit dans son intégralité des tests PCR à Stockholm au sein de notre laboratoire. Celui-ci fournit à tous les sites de production d'Octapharma les résultats de tests PCR individuels pour chaque don. Le laboratoire effectue

Travailler dans notre laboratoire de PCR, c'est être au cœur d'un grand nombre de questionnements intéressants, et c'est formidable de faire partie d'une équipe qui a un véritable impact sur les réglementations.

des tests sur les mini-pool de plasma, sauf s'il a été entièrement testé par PCR ailleurs. Les tests de plasma sur les pool destinés à la fabrication sont effectués soit à Stockholm, soit dans le laboratoire de PCR d'Octapharma, à Francfort.

Les tests sur les mini-pool ne sont pas imposés par la réglementation ; il s'agit plutôt d'une volonté interne de minimiser les risques de contamination d'un pool de plasma entier destiné à la production, qui représenterait un immense gâchis de matière

première et une perte de produit fini pour les patients. Les tests sur les mini-pool réduisent le nombre d'échantillons à analyser. Au lieu de tester individuellement 480 échantillons de plasma, un pool est préparé à partir d'une petite quantité de chacun de ces 480 échantillons. Ce pool est analysé par PCR pour détecter des virus, et si un résultat positif est obtenu, les échantillons sont réexaminés individuellement pour identifier quelles unités de plasma sont contaminées par un virus. Ces unités contaminées sont ensuite écartées de la production.

Notre laboratoire PCR est divisé en trois services : l'équipe PCR pool, qui effectue la mise en mini-pool d'échantillons de plasma, l'équipe d'analyses PCR, qui met en œuvre les analyses PCR de routine des échantillons de mini-pool et de pool de plasma, et le service R&D et assistance PCR, qui développe, valide, met en œuvre et suit les méthodes de PCR utilisées à Stockholm. Ces trois équipes travaillent en parallèle dans un même flux de travail.



En haut Avant la mise en mini-pool, les échantillons de plasma sont rangés sur des portants, pour permettre le débouchage et la mise en pool automatique.

En bas Les codes-barres de tous les échantillons de plasma sont scannés avant la mise en mini-pool, et ces identifiants sont gérés par le système LIMS-PCR, qui établit aussi le lien entre un échantillon individuel et le mini-pool dans lequel il se trouve.

Laboratoire de pool PCR

Au laboratoire, le début d'une journée type consiste à sortir les échantillons pour PCR arrivés la veille de la pièce réfrigérée où ils décongelaient. Les tubes échantillons sont rangés sur des portants, débouchés et placés dans les appareils de minipooling, par lots de 480.

L'appareil aspire une petite quantité de chaque échantillon et la place sur des plaques de microtitration à 96 puits et dans un autre tube, le tube de pool de 96. De petites quantités provenant de chacun des 480 échantillons sont ainsi réparties dans cinq pool de 96 et sur les plaques de microtitration correspondantes. Ensuite, une autre mise en pool est effectuée en mélangeant une petite quantité de chacun des cinq pool de 96 dans un même tube, et un mini-pool comprenant une dose de chacun des 480 échantillons de base (un pool de 480) est créé. Les codes-barres de chaque tube et de chaque plaque de microtitration sont classés de manière hiérarchique dans le système de gestion de l'information du laboratoire (LIMS)-système de PCR, qui est une plateforme conçue pour gérer la complexité des mini-pool. Environ 10 à 20 mises en mini-pool sont effectuées par jour, ce qui correspond au même nombre de pool de 480, pour un nombre d'échantillons de plasma individuels compris entre 5 000 et 10 000.



Laboratoire d'analyses PCR

Le laboratoire effectue l'extraction d'acide nucléique et l'analyse par PCR du génome du VIH, de l'hépatite C (VHC), de l'hépatite B (VHB), de l'hépatite A (VHA), du parvovirus B19 (B19V), et parfois de l'hépatite E (VHE) sur des échantillons provenant de mini-pool ou de pool de plasma. Chaque jour, 10 à 60 échantillons de mini-pool subissent une analyse complète suivant 5 à 6 méthodes de PCR, et chaque semaine, 10 à 15 échantillons de pool de plasma sont analysés suivant 4 à 5 méthodes de PCR.

R&D et assistance PCR

L'équipe de « R&D et assistance PCR » assiste l'équipe d'analyse PCR en ce qui concerne les méthodes et l'interprétation de résultats complexes, fournit des conseils scientifiques, donne son opinion en matière de sécurité virale et de contamination, et aide au suivi des résultats.

Au sein de mon équipe, les activités de R&D consistent surtout à développer de nouvelles méthodes de PCR pour détecter différents pathogènes dans le plasma, le sérum, et d'autres échantillons. Les méthodes analytiques doivent être régulièrement mises à jour : par exemple, pour se conformer aux réglementations, pour permettre l'utilisation de nouvelles générations d'instruments, pour permettre une automatisation plus poussée, etc. Quand une nouvelle méthode a été développée, elle est validée selon les directives en place, c'est-à-dire que plusieurs paramètres prédéfinis de la

méthode, comme la détermination de la sensibilité analytique, l'évaluation de la robustesse de la méthode, la détection de tous les génotypes nécessaires, etc. sont rigoureusement testés. Si la performance de la méthode correspond aux exigences prédéfinies, la validation est approuvée. Avant que la méthode puisse être appliquée, l'IDRA, International Drug Regulatory Affairs, évalue la possibilité d'un impact réglementaire. Si c'est le cas, nous préparons la documentation à soumettre aux autorités, puis nous attendons l'autorisation réglementaire, qui est généralement obtenue en un an maximum. Ensuite, nous mettons en œuvre la méthode au sein du groupe d'analyses PCR pour tester les échantillons de mini-pool et de pool de plasma. Toutes ces actions sont répertoriées dans le système de gestion des modifications, pour garantir la qualité de la documentation, des évaluations, des responsabilités et de la traçabilité.

Le travail de l'équipe de R&D et assistance est créatif et très peu routinier, et nous avons beaucoup de conversations animées. La curiosité qui m'a poussée à faire carrière dans la science est aussi celle qui m'anime ici, dans mon travail. Cette curiosité fondamentale rend la recherche de nouvelles méthodes et la manière de les optimiser très agréable. J'aime la flexibilité de mon poste : je peux discuter de détails très précis concernant le génome du VHC avec mon équipe un jour, et le lendemain, prendre part à une conversation entre plusieurs sites sur la façon d'interpréter la sérologie du VIH.

Travailler dans notre laboratoire de PCR, c'est être au cœur d'un grand nombre de questionnements intéressants, et c'est formidable de faire partie d'une équipe qui a un véritable impact sur les réglementations. Voici ma philosophie : respecter le donneur et respecter le patient. Chaque don de plasma compte, et grâce à un apport continu en plasma de qualité et à une organisation efficace, nous pouvons fournir des traitements vitaux sécurisés et performants à des patients du monde entier.

Dr Elisabet Ekvärn
Directrice R&D et assistance PCR,
Service Qualité du plasma,
Stockholm, Suède



Découvrez le témoignage d'Elisabet en vidéo :
annualreport.octapharma.com



Appliquer des méthodes d'analyse pour les contrôles qualité

Notre travail quotidien consiste à tester les produits finis, les fractions intermédiaires et les échantillons pris en cours de processus.

J'ai intégré Octapharma en 2004 en tant que stagiaire. Le travail quotidien de l'équipe d'analyses de Contrôle Qualité (CQ) consiste à tester les produits finis, les fractions intermédiaires, les échantillons pris en cours de processus et à effectuer des études de stabilité, pour nous assurer que tous les paramètres à tester sont conformes aux limites établies et garantir la qualité de nos produits.

Nous recevons des échantillons provenant de toute la chaîne de production pour tester certains paramètres. Certains échantillons pris en cours de processus de fabrication doivent être traités en un temps limité, c'est pourquoi nous devons suivre un planning de tests efficace, pour éviter de retarder la production. Nos résultats concernant les échantillons pris en cours de processus doivent être traités rapidement pour permettre aux différents services de production de passer aux étapes de production suivantes ; dans certains cas, les résultats confirment que les étapes de production précédentes ont été bien exécutées et que le processus peut continuer. Nous devons donc travailler très précisément et efficacement.

Le service Analyses 1 mène environ 50 types d'analyses différentes (toutes les équipes d'analyses du site de Vienne utilisent plus de 100 méthodes de test). En moyenne, 10 à 15 méthodes différentes sont utilisées par jour. Certaines méthodes sont utilisées pour tester entre 10 et 15 échantillons par jour, d'autres jusqu'à 50 par jour. Nous utilisons le système de gestion de l'information du laboratoire (LIMS) pour gérer les échantillons, les analyses et les résultats. Nos horaires de travail sont variables et suivent l'arrivée des échantillons pris en cours de processus. Les premiers échantillons arrivent à 6 h, donc certains employés travaillent pendant la « rotation du matin », de 6 h à 14 h 30. Certains analystes travaillent aussi pendant la rotation optionnelle du soir, de 14 h à 22 h. Nous avons des employés de garde pour les échantillons qui arrivent de nuit ou tard dans la soirée, car les horaires de test de certains échantillons pris en cours de processus peuvent varier pour de nombreuses raisons.

Avant de commencer les analyses de routine, nous imprimons une liste de tâches produite par le système LIMS, pour visualiser tous les échantillons que nous devons préparer. Nous préparons les réactifs et les instruments nécessaires à l'analyse. Si les échantillons pris en cours de processus sont très récents, ils sont généralement liquides, mais ils peuvent aussi être congelés, s'ils ont été stockés

pendant quelques heures. Les échantillons de produits finis sont stockés dans une chambre de réfrigération ou de congélation. Pour les échantillons et les réactifs devant être conservés à -70 degrés, nous disposons de congélateurs spéciaux, et pour les températures inférieures, nous avons des conteneurs d'azote liquide.

Quand nous testons des échantillons de produits finis lyophilisés (cryodessiqués), nous devons les reconstituer. Donc, pour tester la concentration du facteur de coagulation d'octanine®/d'octafix® ou d'octaplex®, par exemple, nous dissolvons le produit lyophilisé dans de l'eau pour lui rendre sa forme liquide. Pour mettre en œuvre certaines méthodes, nous utilisons une solution tampon pour diluer davantage les produits.

Les tests de coagulation consistent à reproduire le processus de coagulation sanguine en laboratoire. C'est une véritable passion pour moi.

J'aime la flexibilité de mon travail. À mon poste, j'associe la réalisation de tests, beaucoup de travail administratif (la rédaction de procédures opérationnelles standard par exemple) et d'autres activités intéressantes, comme la qualification des équipements, la formation des employés et l'assistance. Il m'arrive aussi de représenter le directeur de mon service concernant les questions d'organisation du laboratoire.

Les tests de coagulation sont une véritable passion pour moi, car je suis aussi responsable de l'analyseur de coagulation automatique, appelé STA-R. Les tests de coagulation consistent à reproduire le processus de coagulation sanguine en laboratoire. Par exemple, nous testons la concentration du facteur de coagulation IX (FIX) dans octaplex® et octanine®/octafix®. Comme le

produit à base de FIX seul ne peut pas entraîner la coagulation, nous avons également besoin de réactifs avec d'autres facteurs de coagulation naturellement présents dans le corps humain, d'un activateur et de calcium pour provoquer la coagulation. Nous insérons les réactifs dans l'appareil, puis nous le calibrons. L'appareil mesure le temps de coagulation des échantillons par rapport à une norme standard. L'échantillon et les réactifs spéciaux sont incorporés dans une cuvette, dans laquelle une petite bille métallique indique l'avancement de la coagulation. Si l'échantillon coagule, la bille s'arrêtera de bouger quand la coagulation sera terminée, et l'appareil le détectera. Si le taux de FIX est élevé, par exemple, le temps de coagulation sera bas.

Pour octagam®, nous testons notamment le taux en protéines, grâce à la méthode de Biuret. En présence de protéines, un réactif bleu spécial vire au violet, et l'intensité de la couleur est mesurée par un photomètre.

Nous utilisons l'électrophorèse pour séparer les protéines. Un courant électrique est appliqué pour séparer les protéines déposées sur un gel. Les composants protéiques sont de tailles différentes et leur charge électrique varie, et ils se déplacent d'un côté à l'autre. Plus un composant protéique est grand, moins il se déplacera. La séparation des composants protéiques éventuellement contenus dans un produit (comme octagam® ou albumorm®) nous permet de mesurer sa pureté.

Le plasma est une matière première rare et précieuse. Comme il fait partie d'une routine quotidienne, on a parfois tendance à l'oublier. Il est important de garder en tête que notre matière première provient d'êtres humains et que nos produits sont destinés à l'homme. Nos patients comptent sur nous pour leur fournir des produits non seulement efficaces, mais aussi sécurisés. Chaque minute, chaque heure, chaque action de chacun des membres du personnel importe beaucoup et influe sur le bon fonctionnement de tout le système. J'ai regardé les vidéos sur les patients ; les voir en vrai est un rappel utile de l'importance de notre travail. Je suis fier de travailler ici et honoré de faire partie de cette industrie.

Bernhard Süß
Technicien supérieur, Analyses 1 CQ
Vienne, Autriche



Chaque lot de produit final est testé pour la conformité et la sécurité des patients



Test de 100 % des paramètres indiqués.



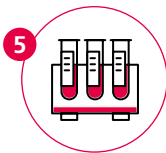
Inspection de 100 % des paramètres du processus.



Si le lot est conforme à tous les critères, il est libéré en interne.



Des échantillons de chaque pool de plasma sont re-contrôlés pour vérifier l'absence de marqueurs viraux et d'ADN/ARN de virus.



Les lots sont aussi testés en externe et libérés par un laboratoire officiel de contrôle des médicaments (OMCL).



Le contrôle en externe de tous les critères définis est nécessaire pour la libération du lot de produits finis. Après cette étape, les traitements peuvent être utilisés par les patients.



En haut Repérage des échantillons à tester dans la chambre froide.

En bas Méthode de Biuret. En présence de protéines, un réactif bleu spécial passe au violet.



Découvrez le témoignage de Bernhard en vidéo : annualreport.octapharma.com



Consigner l'historique complet de chaque lot produit

Chaque étape est consignée dans l'enregistrement des lots. Nous assurons le respect des BPF, la conformité et l'exhaustivité des données du processus de documentation.





A gauche Contrôle de l'enregistrement des lots au poste de contrôle du service de fractionnement primaire, pendant une inspection des BPF.

Ci-dessus Formation du personnel aux BPF.

À l'origine, j'étais vétérinaire équin, avant de décider de changer de carrière pour la production pharmaceutique et d'intégrer Octapharma en 2004, en tant que stagiaire.

Notre service est responsable de la documentation du processus de production dans son intégralité, depuis la réception du plasma provenant de nos entrepôts jusqu'au conditionnement final des produits. Chacune des étapes est consignée dans ce qu'on appelle l'enregistrement des lots. Nos produits sont disponibles en plusieurs concentrations et chaque produit dispose de son propre processus. Les opérateurs de production doivent saisir des données manuellement pour s'assurer que toutes les étapes ont été définies et effectuées correctement. Toutes les températures et tous les paramètres doivent être enregistrés, ainsi que qui a fait quoi, et quand. Ces données sont indispensables pour pouvoir disposer de l'historique complet de chaque lot de production.

Les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) sont les exigences minimales de fabrication permettant d'assurer la production de produits sécurisés et de bonne qualité pour les patients. Les exigences peuvent différer selon les pays, mais elles suivent toutes les mêmes principes de base : les usines de fabrication doivent être propres et hygiéniques, avec des conditions environnementales contrôlées, et les processus de fabrication doivent être clairement définis. Tous les processus doivent être validés ; les instructions et les procédures doivent être rédigées dans un langage clair. Les instructions fournissent des indications étape par étape sur les actions à effectuer pour chaque processus : par exemple, « faire passer la température de la cuve de 2 à 5° C ».

Nos opérateurs doivent également être formés à exécuter et à documenter les procédures. Mon rôle consiste en partie à former les nouveaux opérateurs de production. Je leur fais visiter tous nos étages de production, pour qu'ils voient et qu'ils comprennent toutes les étapes et tous les services, et pas seulement celui dans lequel ils travailleront. Je leur explique également les procédures de nettoyage des salles, et je leur fournis une formation de base aux BPF, pour qu'ils se rendent compte de l'importance de celles-ci. Quand les procédures opérationnelles standards sont modifiées, les employés sont formés pour tenir compte de ces changements.

On ne passe pas du plasma au produit fini en une seule étape. Les produits intermédiaires sont congelés et stockés avant de passer aux étapes de fabrication suivantes. Cela signifie que nous avons

plusieurs enregistrements de lots pour chaque produit. En une semaine, nous devons traiter plus de 100 enregistrements de lots. Le directeur du service concerné effectue d'abord une vérification préliminaire de l'enregistrement de lot. Ensuite, je procède à l'inspection des enregistrements : je vérifie qu'ils respectent les BPF, qu'ils sont conformes et exhaustifs. Je dois donc vérifier que l'enregistrement de lot contient toutes les informations, que tous les champs sont renseignés, que les tampons sont lisibles, que tous les horaires ont été notés et que les enregistrements des différents appareils sont inclus. Plus on se rapproche du produit fini, plus les étapes sont automatisées : au cours de certains processus, comme avec les systèmes de chromatographie utilisés pour la purification, des fichiers ou des dossiers électroniques sont produits.

J'apporte mon aide en fournissant des informations sur les différentes étapes du processus. Notre équipe est vraiment formidable et nous échangeons beaucoup avec d'autres services. J'aime être directement en contact avec le personnel chargé de la production, et pas seulement rester assise à mon bureau à travailler sur la documentation. Tout le personnel de la chaîne de production contribue à élaborer des médicaments sécurisés. Nous fabriquons des produits de qualité qui sauvent des vies, et c'est ce qui me motive à venir travailler chaque jour et à apporter ma pierre à l'édifice.

Dr Barbara Hierweck
Responsable de production
BPF et conformité, Vienne, Autriche

●●
L'enregistrement des
lots nous permet
de disposer
de l'historique
complet
de chaque
lot produit.
●●

J'effectue aussi des « inspections des BPF » dans la zone de production pour vérifier que tout est en ordre. Par exemple, que les opérateurs portent les tenues adéquates, que les procédures opérationnelles sont appliquées, claires et à jour, et que les registres ont été correctement remplis. Une à deux fois par mois, nous sommes inspectés par des autorités réglementaires. Les inspecteurs vérifient quels systèmes de contrôle sont appliqués et s'assurent que toutes nos actions et tous nos processus sont conformes.

Bien sûr, une grande partie du travail d'inspection des enregistrements de lots est routinier, mais je participe aussi à des projets, comme l'extension du fractionnement primaire à Vienne.

 Découvrez le témoignage de Barbara en vidéo : annualreport.octapharma.com



Production continue de plasma poolé viro-inactivé

La fabrication d'octaplasLG®, notre plasma poolé viro-inactivé, dure 24 heures ; la production doit être effectuée en une journée pour préserver les protéines du plasma.



En haut Chaque poche d'OctaplasLG® congelé dispose d'un identifiant unique celle-ci est scannée individuellement lors du conditionnement.

En bas Discussion avec une collègue au sujet d'une colonne de chromatographie.



J'ai intégré Octapharma en 2012, en tant qu'opérateur de production, avant de devenir opérateur principal de la rotation de nuit, puis spécialiste de production. Mes principales responsabilités consistent à m'assurer que les étapes de production soient exécutées, que l'équipement fonctionne et, enfin, que le produit soit fabriqué.

Les étapes les plus importantes de la production d'octaplasLG® sont la mise en pool et la neutralisation des virus. Nous rassemblons 600 à 1 500 dons individuels en pool dans une cuve stérile en acier inoxydable de 800 litres. Ce volume nous permet de produire en moyenne 3 600 poches d'octaplasLG®, soit 780 kg de plasma. La mise en pool du plasma assure l'obtention d'un produit homogène. Elle contrebalance l'hétérogénéité des dons de plasma individuels et réduit la variabilité des composants plasmatiques, pour garantir un produit à la qualité constante.

Ici, à Stockholm, nous produisons octaplasLG®, qui tire son nom de l'utilisation d'un gel ligand d'affinité (LG) lors de la chromatographie, à l'étape de réduction des prions. 27 personnes travaillent à la production d'octaplasLG® à Stockholm, réparties en trois rotations : la journée, l'après-midi et la nuit. Chaque personne impliquée dans la production d'octaplasLG® a un impact sur les lots de produit obtenus. Actuellement, nous produisons quatre lots

par semaine, et ce nombre devrait bientôt atteindre cinq.

Travailler sur la production d'octaplasLG® nous permet d'observer tout le processus, du début à la fin. Il inclut la mise en pool des dons individuels, la filtration, la neutralisation des virus, la purification, la réduction des prions, la filtration stérile et le remplissage aseptique. Notre travail consiste à préserver les protéines : pour ce faire, nous réglons la température et le pH (mesure de l'acidité). Tout au long de la fabrication, les ingrédients subissent un brassage continu pour assurer l'homogénéité du produit. Nous nous occupons de tout, depuis la décongélation du plasma jusqu'à la congélation et au conditionnement du produit fini, prêt à être utilisé par les patients.

OctaplasLG® est utilisé lors d'opérations chirurgicales majeures et en cas d'hémorragie importante. Certains patients à long terme ont aussi besoin de transfusions régulières de plasma. Sans nos donateurs, notre produit n'existerait pas ; l'acte de donner est donc un des meilleurs moyens d'aider les patients. Savoir que la matière première que nous utilisons provient de donateurs de plasma m'incite d'autant plus à en prendre soin et à trouver de nouveaux moyens d'améliorer l'efficacité de la production.

Un changement majeur a récemment eu lieu dans notre service : nous sommes passés d'une seule grande colonne de chromatographie à plusieurs

petites colonnes parallèles. Ce système est plus efficace, à la fois pour l'entretien des colonnes et pour les opérateurs de production. La planification a duré jusqu'à la fermeture estivale annuelle. J'ai contribué à l'installation et à la réalisation des tests, et apporté mon aide pour la validation des procédures de nettoyage. Les lots de validation (les trois premiers lots produits après les modifications) prouvent que le nouveau processus respecte les exigences et les spécifications du produit.

Ce que je préfère dans mon travail, c'est sa flexibilité. Je peux passer une journée à aider au conditionnement, garnir une colonne de chromatographie le lendemain, et quelques jours plus tard, être à l'étranger pour un test d'acceptation en usine (FAT) sur une nouvelle machine. C'est un équilibre parfait entre des tâches techniques et administratives. J'aime trouver de nouvelles manières d'améliorer notre efficacité en suivant les principes du lean management. Sur mon temps libre, j'étudie pour passer un diplôme d'ingénierie technique.

Ali Difoullous
Spécialiste de production – octaplasLG®,
Stockholm, Suède

24 heures

de fabrication

600–1 500

dons individuels mis en pool

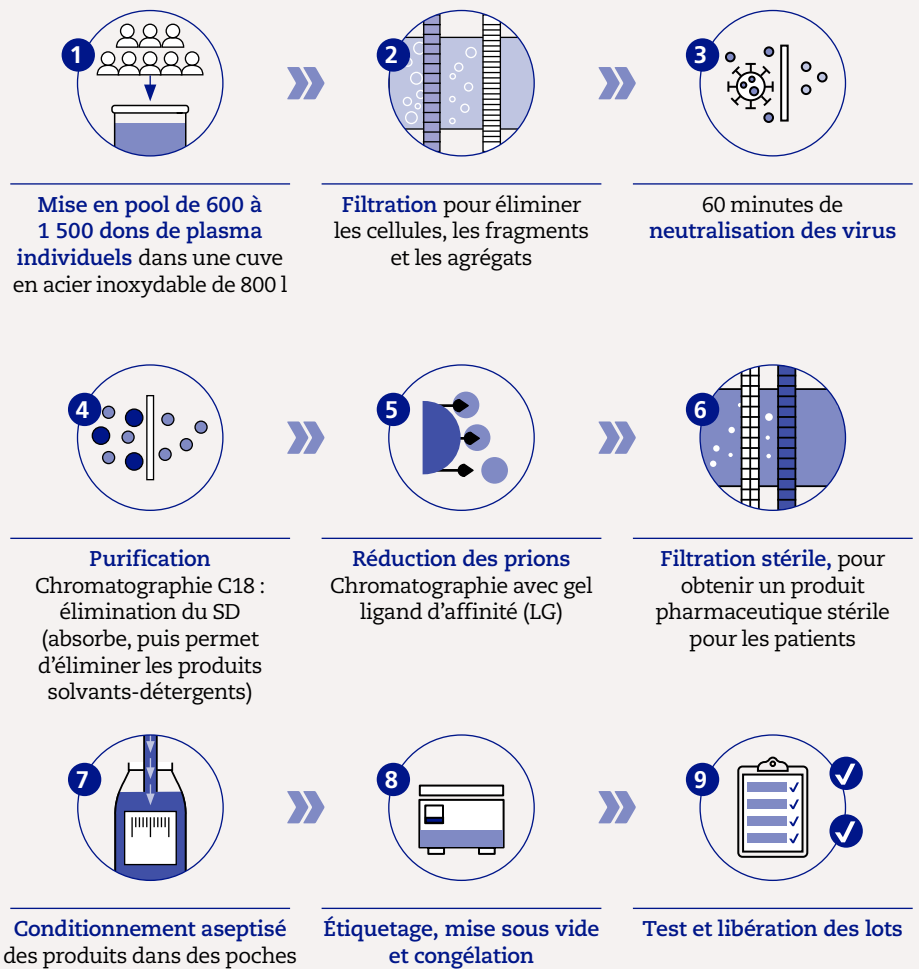
60 minutes

de neutralisation des virus

3 600 poches

de plasma dans un lot

Fabrication d'octaplasLG®



← Contrôle de la température, du pH et de la concentration en facteur de coagulation tout au long du processus →

Découvrez le témoignage d'Ali en vidéo : annualreport.octapharma.com



Maintenir la chaîne du froid

Assurer la réfrigération et un contrôle optimal de la température tout au long de la production.



A droite Unités de refroidissement du lyophilisateur.

En bas Contrôle des unités de refroidissement du lyophilisateur.

Je suis responsable de la chaîne du froid tout au long de la production : depuis les matières premières jusqu'au stockage des fractions intermédiaires et des produits finis. Mon rôle consiste à faire en sorte que tous les équipements de réfrigération restent disponibles et en excellent état de marche. Comme la réfrigération est omniprésente dans notre processus de fabrication, je suis présent un peu partout sur le site de fabrication. Dans notre secteur, nous n'avons pas le droit à l'erreur, et l'équipement dont je suis responsable est soumis à une surveillance de tous les instants à travers des enregistrements, des alertes, des inspections préventives et des analyses prédictives. Le contrôle et la maîtrise de la température à toutes les étapes de production sont essentiels pour garantir la qualité des produits.

Nous disposons d'une multitude d'équipements, qui sont souvent complexes et soumis à de plus en plus de réglementations, surtout en ce qui concerne leur impact sur l'environnement. Toutes nos installations fonctionnent par compression mécanique d'un gaz réfrigérant, généralement un hydrofluorocarbone (HFC), qui produit du froid par expansion ou par évaporation, comme ce qui se produit quand on secoue un aérosol. C'est à peu près le même principe que pour la climatisation de votre voiture ou dans votre réfrigérateur, mais au vu de la puissance nécessaire et de l'utilisation qui en est faite, l'installation ressemble davantage à une centrale à gaz.

“
Le contrôle et la maîtrise de la température à toutes les étapes de fabrication sont essentiels pour garantir la qualité des produits.
”

Le stockage du plasma, du cryoprécipité, des fractions intermédiaires, des produits finis, ainsi que certaines étapes de la production en elle-même (centrifugation, fractionnement, brassage, filtration, préparation du cryoprécipité et lyophilisation) sont soumis à de nombreuses exigences en matière de température. Nous utilisons des « groupes de froid » de puissance faible, moyenne et élevée de diverses manières, depuis la climatisation des bureaux jusqu'au réglage des températures dans les chambres froides et les congélateurs. Par exemple, -5°C pour la climatisation des locaux de production ; -25°C pour les cuves de fractionnement ; -65°C pour les lyophilisateurs ; -70°C pour la congélation de certains produits finis et pour le stockage du cryoprécipité. Toutes les températures sont surveillées en permanence et enregistrées numériquement. Les capteurs de température sont calibrés et contrôlés selon un planning défini dans les programmes de maintenance.

Mon rôle consiste aussi à suivre les contrats de maintenance de certains équipements, à anticiper les problèmes éventuels et à les régler le plus vite possible pour éviter toute incidence sur la préservation de la chaîne du froid. Une rupture pourrait, dans certains cas, avoir de sérieuses conséquences sur les production en cours, les fractions intermédiaires ou les produits finis stockés dans les chambres froides. Au quotidien, je réalise des contrôles sur l'équipement, je me charge de son fonctionnement et je suis capable de repérer toute dérive pouvant annoncer un problème à venir et d'effectuer le suivi auprès des fournisseurs pour la maintenance préventive. En cas de défaillance, j'effectue aussi des investigations pour trouver la cause des dysfonctionnements. Le système



de gestion de maintenance assistée par ordinateur (GMAO) est un outil qui nous permet d'assurer le contrôle opérationnel et réglementaire des équipements (pannes, maintenance préventive et curative, détection de fuites, tests hydrauliques). Nous avertissons le GMAO lors de chaque intervention. Ce système constitue le registre électronique de tous les appareils.

En cas de panne de courant, toutes les ressources techniques de l'usine sont mobilisées pour relancer l'alimentation le plus vite possible et vérifier que la panne n'a pas eu d'incidence sur les travaux en cours. Heureusement, ce genre de problème est très rare.

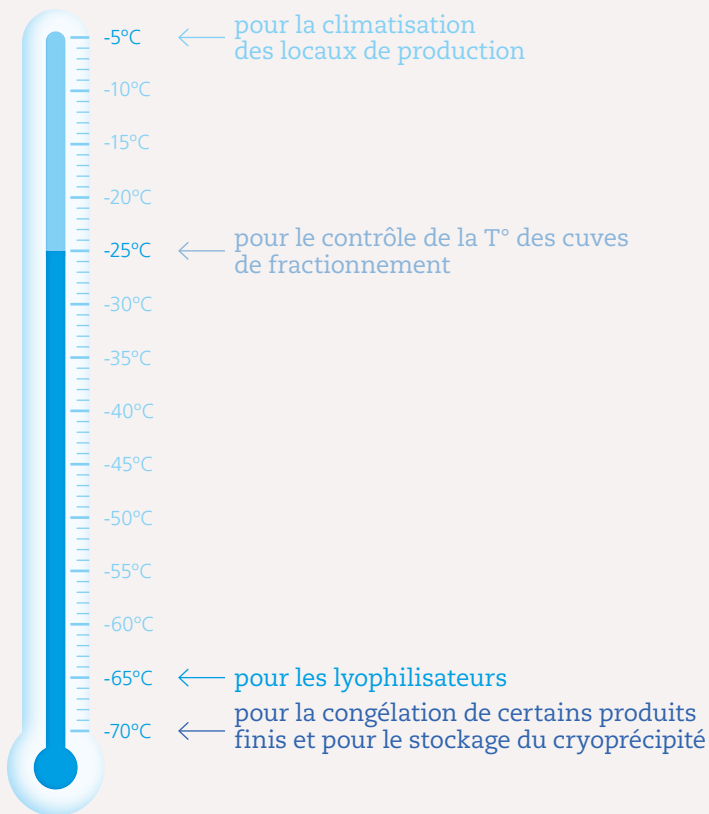
Ce qui me passionne le plus, c'est le fonctionnement des groupes frigorifiques et la production de chaleur ou de froid par changement d'état des HFC. J'aime contrôler tous les paramètres d'une installation, les optimiser et pouvoir observer l'impact de mon travail sur l'efficacité des équipements. J'aime aussi rechercher la cause d'une défaillance ou la source d'un problème récurrent.

Je ne rate jamais une occasion de rire avec mes collègues et amis. J'aime rester actif et faire du sport : de la natation, du vélo de montagne, du football et des activités en extérieur.

Sébastien Fritsch
Technicien de maintenance,
Installations et services, Lingolsheim,
France

 Découvrez le témoignage de Sébastien en vidéo : annualreport.octapharma.com

Contrôle de la température



Séparer les protéines du plasma

Le fractionnement consiste à séparer les protéines du plasma en modifiant leur solubilité. En faisant varier la concentration d'alcool, le pH et la température, les différentes protéines sont séparées selon les paramètres définis.

Ici, à Springe, nous fabriquons des fractions intermédiaires : le cryoprécipité et les fractions I + II + III, la fraction II et la fraction V. Le terme « intermédiaire » signifie que nous ne fabriquons pas de produits finis sur ce site (à l'exception de la fraction V transformée en albumine), mais nous élaborons des produits intermédiaires, dont la transformation en produits finis sera effectuée sur d'autres sites de production.

Nous travaillons 365 jours par an, 24 heures par jour. 100 personnes, réparties en neuf groupes de rotation, sont employées dans le service de fractionnement à Springe. La première rotation commence à 6 h, celle de l'après-midi commence à 14 h et la rotation de nuit commence à 22 h. Les journées de travail ne se ressemblent jamais. J'arrive vers 7 h 30, et l'équipe de production commence par une réunion de « lancement » au cours de laquelle les directeurs de services, les chefs d'équipes et différents opérateurs impliqués dans les étapes de production discutent du déroulement de la rotation de nuit.

La matière avec laquelle nous travaillons est très précieuse. Si une partie de celle-ci est contaminée, elle ne peut plus être utilisée et doit être jetée. Qu'importe le stade de la production, qu'on soit chargé du nettoyage, de la collecte de la fraction, de la production ou de la mise en pool, si quelque chose se passe mal, le coût est toujours très élevé.

Nous effectuons actuellement trois mises en pool de plasma par jour. Un pool contient entre 1 630 et 1 770 kg de plasma. En moyenne, cela correspond à 1 662 litres. Il faut entre 2 000 et 6 000 dons individuels pour constituer un pool (selon le type de don : plasma « source » ou plasma issu de sang total). En une journée, nous traitons un total d'environ 5 250 kg de plasma sur notre site, soit l'équivalent de 6 000 dons individuels.

Sans nos donneurs de plasma, nous n'existerions pas. En tant que fabricant, nous devons, bien sûr, respecter les exigences de qualité élevées lors de l'élaboration des fractions intermédiaires, pour garantir la sécurité des patients.

L'hygiène est essentielle, et nous travaillons dans une zone à atmosphère contrôlée de classe D. Pour accéder à la zone de production, chaque employé doit passer par le sas de décontamination, pour y être désinfecté. Nous portons aussi une tenue de « salle blanche » spécialement adaptée.

Pour chaque processus, nous suivons un protocole de fabrication qui détaille tout : les ajouts, les extractions et le processus en lui-même. Par exemple, l'ajout d'adjuvants de filtration, de sels ou de solutions tampons, qu'il soit manuel ou automatisé, est toujours indiqué dans les protocoles de fabrication. Des inspections suivant le principe « des quatre yeux » (c'est-à-dire par deux personnes) sont toujours prévues. Elles concernent les étapes de fabrication les plus importantes, où aucun droit à l'erreur n'est possible sous peine de pertes ou de dysfonctionnements.

J'aime le côté varié de mon travail. La routine n'en fait pas partie, car il se passe toujours quelque chose de nouveau. Mon rôle consiste à préparer et contrôler les protocoles de fabrication, concevoir les procédures opérationnelles standard, former, guider et diriger les employés. Parfois, il arrive que nous ayons des délais serrés, quand quelque chose a changé ou qu'un nouveau projet est mis en route, et il faut réagir rapidement : c'est ce genre de situations que j'apprécie. Ces dernières années, nos systèmes ont été très largement automatisés. Ce qui était fait à la main est à présent partiellement ou totalement automatisé, pour gagner en efficacité. Le « programme 2019 » vise à doubler la capacité de

Le contact avec les autres employés est toujours agréable. J'aime particulièrement coopérer avec d'autres services, échanger des informations, collaborer sur des projets communs et des activités de validation.





production, tout en augmentant significativement l'efficacité des opérations de fabrication. Ces dernières années, notre capacité est passée de 1,2 à 1,8 millions de litres de plasma par an. Elle doit encore doubler, pour atteindre 3,5 millions de litres, quand notre nouveau service de fractionnement (l'annexe B) sera opérationnel.

Le contact avec les autres employés est toujours agréable. J'aime particulièrement coopérer avec d'autres services, échanger des informations, collaborer sur des projets communs et des activités de validation.

Nous travaillons aussi beaucoup avec l'assistance opérationnelle et le service technique, principalement en ce qui concerne la maintenance, les réparations et la programmation des interventions sur les systèmes. Si un système ou un dispositif de nettoyage rencontre un problème (dysfonctionnement, défaillance d'une pompe, etc.), nous devons nous organiser avec le service technique pour retarder le moins possible le processus de production.

Les patients comptent sur nous pour garantir la qualité des produits qu'ils utilisent. J'aime contribuer à faciliter la vie de patients gravement malades. Les gens qui ont besoin de nos produits ont des maladies graves, et c'est un sentiment valorisant de pouvoir les aider.

Knuth Litke
Responsable du fractionnement,
Springe, Allemagne



A gauche Contrôle en cours de processus : mesure du pH.

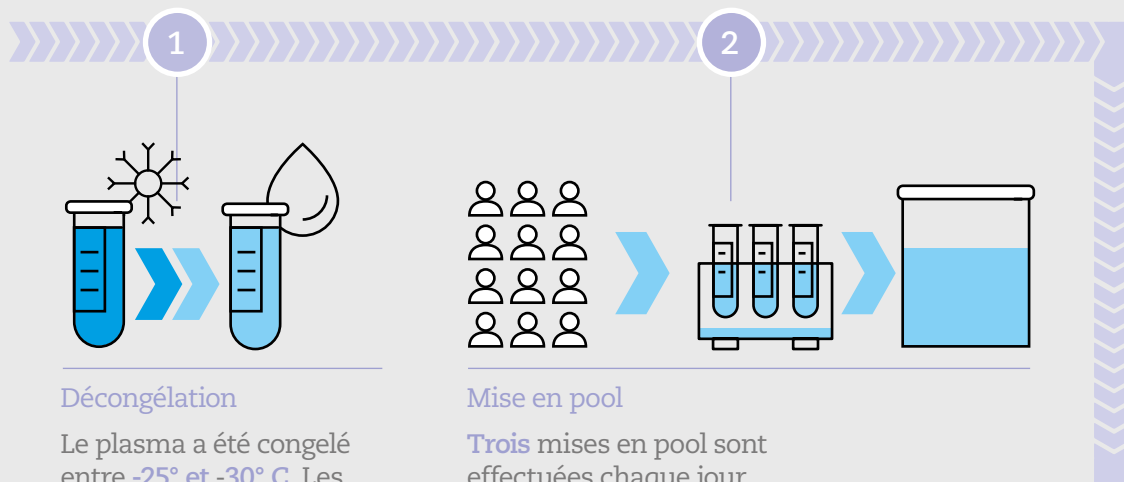
Ci-contre Mise en pool : découpe des poches de plasma.

 Découvrez le témoignage de Knuth en vidéo : annualeport.octapharma.com



Méthodes biochimiques de fractionnement du plasma

Le fractionnement consiste à séparer les protéines du plasma en modifiant leur solubilité. En faisant varier la concentration d'alcool, le pH et la température, les différentes protéines sont séparées selon les paramètres définis.



Décongélation

Le plasma a été congelé entre **-25° et -30° C**. Les salles de décongélation sont lentement réchauffées pour décongeler le plasma, qui y reste pendant environ **16 heures**, avant de passer à la mise en pool.

Mise en pool

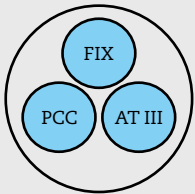
Trois mises en pool sont effectuées chaque jour.

Un pool contient entre **1 630 et 1 770 kg** de plasma. En moyenne, cela correspond à **1 662 litres**.

Il faut entre **2 000 et 6 000** dons individuels pour constituer un pool (selon le type de don : plasma obtenu par plasmaphérèse ou issu de sang total).

En **une journée**, environ **5 250 kg** de plasma sont traités, soit l'équivalent de **6 000** dons individuels.

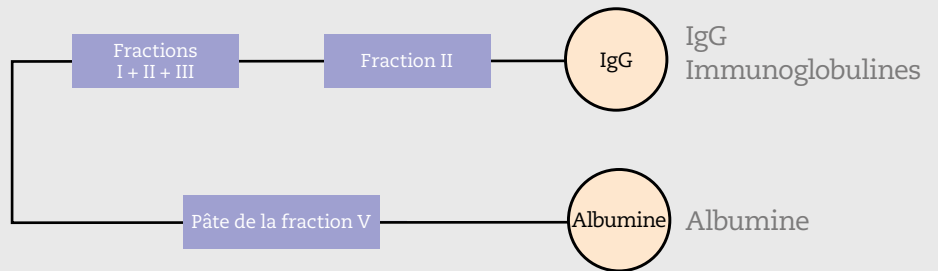
Isolement par masse après la mise en pool



Facteur IX
Concentré de complexe prothrombinique
Antithrombine III

3a

Précipitation



Précipitation

Le fonctionnement du fractionnement se base sur le fait que les protéines subissent une précipitation selon la température et la concentration d'alcool auxquelles elles sont soumises. Lors de la précipitation I + II + III, différents additifs sont ajoutés, comme une solution tampon d'acétate pour ajuster le pH. Le précipité I + II + III subit une filtration ou une précipitation, puis cette suspension est séparée, pour obtenir la fraction I + II + III : la fraction de gamma-globuline.

On obtient alors un surnageant, qui est ensuite soumis à l'étape suivante de la production : la précipitation IV. La méthode est similaire à celle de la précipitation I + II + III : une certaine

quantité d'éthanol est ajoutée, et la température est réduite jusqu'à -7°C . Plus le processus est progressif, plus la concentration d'éthanol dans la suspension est élevée, car on ajoute régulièrement une certaine quantité d'éthanol pour permettre la précipitation de différentes protéines. Après la précipitation IV, la fraction est isolée. Il s'agit de la fraction IV, qui est éliminée. Il nous reste le surnageant : le filtrat IV. Pour ajuster son pH, un mélange d'acide acétique et d'éthanol y est ajouté pendant 19 heures et la température est réduite jusqu'à -9°C . Nous obtenons ainsi le dernier produit fabriqué par le service de fractionnement de Springe : la fraction V, c'est-à-dire la fraction d'albumine.

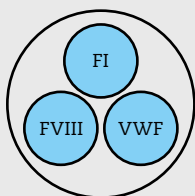
4

Chromatographie

Le surnageant passe dans une colonne de chromatographie pour en éliminer le facteur XI, avant d'être transféré dans la cuve suivante pour passer à l'étape de production subséquente.

3b

Cryoprécipité



Fibrinogène
Facteur VIII
Facteur Von Willebrand

Centrifugation

Le premier produit intermédiaire, c'est-à-dire le cryoprécipité, est obtenu par précipitation à froid. Le cryoprécipité est collecté après centrifugation. Il s'agit d'un produit jaunâtre ayant une consistance proche de la gelée. Il subit ensuite une congélation choc dans de l'azote à -200°C . Il est sorti de l'azote sous forme de cubes de 5 cm environ. Ces « cubes de cryo » sont conditionnés par lots de 15 à 20 kg. Ils sont ensuite temporairement stockés dans notre entrepôt de congélation jusqu'à leur expédition. Les autres fractions (I + II + III, II et V) sont similaires.

Fournir aux services de production le matériel adéquat au bon moment

Nous sommes chargés de préparer le terrain avant la production. Notre rôle consiste à faire en sorte que le service de production dispose d'une quantité appropriée de matériel adéquat, de bonne qualité, au bon moment.





En haut à gauche Discussion avec des collègues sur la répartition des tâches.

Ci-dessus Contrôle des stocks dans l'entrepôt. Contrôle du solde du stock selon OctaMES.

Je suis responsable en particulier de la réception du matériel, de son stockage et de sa mise en service, afin qu'il soit disponible quand les services de production en ont besoin.

Nous effectuons une livraison quotidienne au service de fractionnement, qui est le principal destinataire de notre activité. Ils reçoivent chaque jour une quantité spécifique de différents types de fournitures, sans avoir à passer une nouvelle commande à chaque fois. Nous préparons le matériel tout au long de la journée, et notre système de transport, qui fonctionne en trois rotations, 24 h sur 24 et 7 j sur 7, livre le tout à la production à des heures spécifiques (16 h et 20 h).

Quand nous arrivons vers 7 h du matin, des commandes nous attendent dans notre boîte mail. Les chefs d'équipes qui travaillent de nuit passent les commandes, parfois à 23 h, mais nous ne les voyons que le matin. Si la substance commandée doit arriver à 14 h, nous organisons son transport vers le service de production pour qu'elle arrive à l'heure dite. Les commandes nous parviennent avec au maximum un jour d'avance, mais il arrive que nous devions les traiter dans les cinq minutes. Nous livrons une commande quotidienne au service de fractionnement, mais il peut aussi arriver que quelqu'un appelle pour un besoin urgent d'un certain type de matériel de remplacement, afin que la production puisse continuer.

Nous stockons environ 400 types de fournitures, parmi lesquels des gants, des bouteilles, des bouchons, des contenants à déchets, des boîtes en carton, des sacs-poubelle, du papier, des fournitures de bureau, du tryptophane et de l'acide octanoïque (deux composants importants pour la stabilisation de l'albumine). Nous gérons aussi les autres matériels utilisés en production, notamment les sels, les terres filtrantes, les cartouches filtrantes, les plaques filtrantes et les récipients d'échantillonnage. Les services de production ont régulièrement besoin d'adjuvants de filtration, d'acide acétique, de phosphate disodique, de citrate trisodique, de chlorure de sodium, d'hydroxyde de sodium, de cartouches et de plaques filtrantes, de papier filtrant, de sacs pour salle blanche en

“
Quand on voit que
certaines personnes
se portent bien
et ont repris le contrôle
de leur vie grâce
à nos traitements,
on ressent évidemment
beaucoup de fierté.
”

polyéthylène (PE) pour les déchets et pour l'emballage des produits intermédiaires.

Notre principal défi, c'est la gestion de l'espace. Nous disposons d'un entrepôt à hauts rayonnages pouvant stocker 1 429 palettes. Nous utilisons un chariot élévateur pour allées étroites avec un système électronique de sécurité, afin d'enlever et de ranger des articles sur les étagères sans risquer de blessures.

Le matin, nous réceptionnons toutes les commandes que nous devons traiter (marchandises reçues ou livraisons). Nous devons nous en occuper aussi rapidement que possible et nous assurer que le bon service les reçoive. Nous les enregistrons dans notre système de management de la fabrication et nous les livrons, et la journée continue de la même manière avec l'arrivée de nouvelles commandes. À la fin de la journée, la grosse commande du service de fractionnement doit être prête, pour pouvoir être livrée à 20 h.

J'aime conduire les chariots élévateurs, et j'apprécie le contact avec mes collègues, les chauffeurs et les fournisseurs. J'éprouve de la fierté quand le soir arrive et que toutes les commandes ont été traitées, que l'entrepôt est propre et que tout a été collecté. Lors des cours de formation approfondie, on apprend que notre travail doit être méticuleux, car nos médicaments sont utilisés par des patients très malades. Quand on voit que certaines personnes se portent bien et ont repris le contrôle de leur vie grâce à nos traitements, on ressent évidemment beaucoup de fierté.

Klaus Kolewe
Spécialiste du stockage, Springe, Allemagne

 Découvrez le témoignage de Klaus en vidéo : annualreport.octapharma.com



Valider les méthodes de nettoyage des équipements de production

Au sein du cadre réglementaire international qui régit les activités d'Octapharma, le service de validation des procédures de nettoyage contribue à la sécurité des patients en validant les méthodes de nettoyage de tous les équipements de production.

Je suis fier de faire partie du service de validation des procédures de nettoyage, que mon collègue et moi avons créé de toutes pièces. J'ai été le premier membre de l'équipe mise en place pour obtenir la certification de la Food and Drug Administration (FDA, Agence américaine des médicaments et des produits alimentaires). Ce service est mon « bébé ». Au sein du cadre réglementaire international qui régit les activités d'Octapharma, notre service contribue à la sécurité des patients en validant les méthodes de nettoyage de tous les équipements de production.

Nous vérifions que les méthodes de nettoyage utilisées réduisent le risque de contamination croisée entre les lots de production, comme l'exigent les réglementations. Notre rôle consiste à démontrer que les méthodes de nettoyage réduisent efficacement les dépôts de produits sur les équipements, comme les cuves, les colonnes de chromatographie, les filtres presses et les appareils de remplissage.

Deux méthodes de nettoyage sont appliquées : le nettoyage automatique (nettoyage en place ou NEP, pour les cuves, les tuyaux, les appareils de remplissage et de nettoyage des équipements de production, etc.) et le nettoyage manuel (pour les petits éléments utilisés lors du processus de production).

En raison des grands projets d'extension mis en œuvre à Vienne, mon activité principale consiste à effectuer la validation des procédures de nettoyage des nouveaux équipements. Par exemple, la nouvelle installation pilote disposera de 24 nouvelles cuves (de 100 à 1 100 litres), de deux nouveaux appareils de nettoyage et d'un nouveau filtre presse. Nous devons valider les méthodes de nettoyage de tous ces équipements.

Je participe à des réunions de planification, afin de pouvoir anticiper dès le départ les éventuelles difficultés en termes de validation des procédures de nettoyage.

Lors de l'acquisition de nouveaux équipements, Octapharma effectue des tests d'acceptation en usine (FAT) sur le site du vendeur, pour en vérifier la qualité. Par exemple, pour une nouvelle cuve, les FAT incluent un test du motif de pulvérisation, au cours duquel la surface interne de la cuve est inspectée pour détecter d'éventuelles zones non pulvérisées. Après l'arrivée de la cuve sur le site d'Octapharma, des tests de qualification de l'installation et de qualification opérationnelle sont mis en œuvre, et le test du motif de pulvérisation est renouvelé.

Avant d'autoriser l'utilisation de la cuve pour la production, trois cycles de test sont organisés : la cuve est salée à l'aide d'une solution de substitution et, après une période de séchage (maintien en état de salissure), le cycle de NEP est lancé. Si la cuve est assez grande, nous y descendons pour prélever des échantillons sur les surfaces internes, afin de rechercher tout résidu de produit après chaque cycle de nettoyage complet.

Les règles de sécurité nous interdisent de descendre dans les cuves si aucun collègue n'est présent (la sécurité du personnel est notre priorité lors de descentes dans les cuves). Par conséquent, mes collègues et moi effectuons la validation des procédures de nettoyage de ces équipements ensemble. La personne qui descend dans la cuve porte un casque et un harnais, avec une ceinture de sécurité. Ces précautions sont nécessaires, car les grandes cuves sont hautes de trois ou quatre mètres et peuvent être glissantes.

●●
Nous vérifions que les méthodes de nettoyage utilisées réduisent le risque de contamination croisée entre les lots de production, comme l'exigent les réglementations.





L'étape suivante de la validation consiste à maintenir la cuve nettoyée en état de propreté (maintien de l'état de propreté). Après un certain délai, des échantillons sont prélevés à l'intérieur de la cuve, puis envoyés à nos collègues du laboratoire de microbiologie pour détecter tout développement microbologique.

La complexité du processus de validation des procédures de nettoyage signifie qu'il faut parfois jusqu'à 30 jours pour effectuer la validation des équipements.

Après cette qualification, les cuves sont prêtes à être utilisées pour la production. Cependant, des tests de validation des procédures de nettoyage supplémentaires sont effectués après l'utilisation des cuves avec chaque produit. Nous prélevons à nouveau des échantillons, car chaque association de produits a des caractéristiques individuelles qui peuvent affecter le nettoyage.

Aucune formation ne permet d'acquérir des connaissances en matière de validation des procédures de nettoyage. Le seul moyen de se former, c'est la pratique. Plus on travaille dans ce domaine, plus on en voit et plus on acquiert d'expérience. Ces compétences permettent de résoudre des problèmes de validation des procédures de nettoyage si, par exemple, l'équipement n'est pas nettoyé correctement en suivant les procédures en application.

J'aime travailler dans le service de validation des procédures de nettoyage, car je suis en contact avec différents services (la production, l'ingénierie, le contrôle qualité, etc.), ainsi qu'avec mes collègues travaillant sur d'autres sites de production d'Octapharma, avec qui j'échange des connaissances et des solutions. Mon travail est varié et intéressant, je ne fais jamais la même chose deux jours de suite. Mes journées se suivent mais ne se ressemblent pas.

Werner Swoboda
Validation des procédures de nettoyage,
Vienne, Autriche



A gauche Validation du processus de nettoyage des cuves de production à l'aide de motifs de pulvérisation et d'une lampe UV.

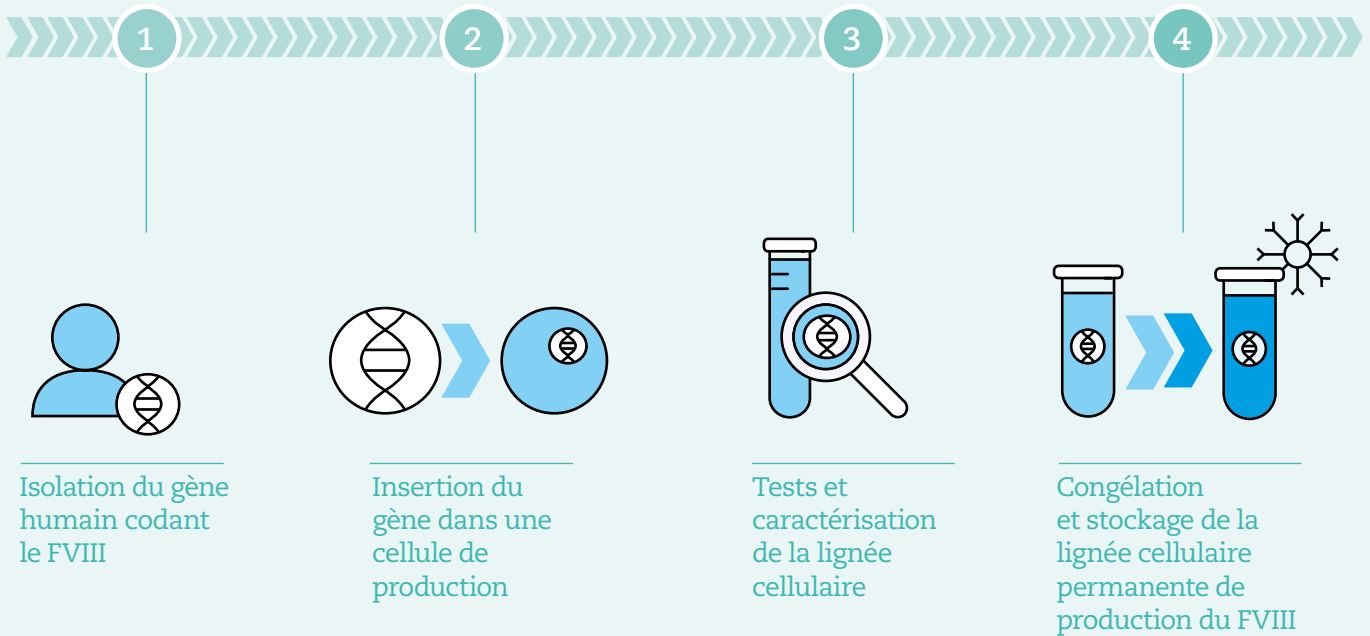
Ci-contre Test à l'acide bicinchoninique (BCA) au laboratoire de l'assistance opérationnelle.

 Découvrez le témoignage de Werner en vidéo : annualreport.octapharma.com

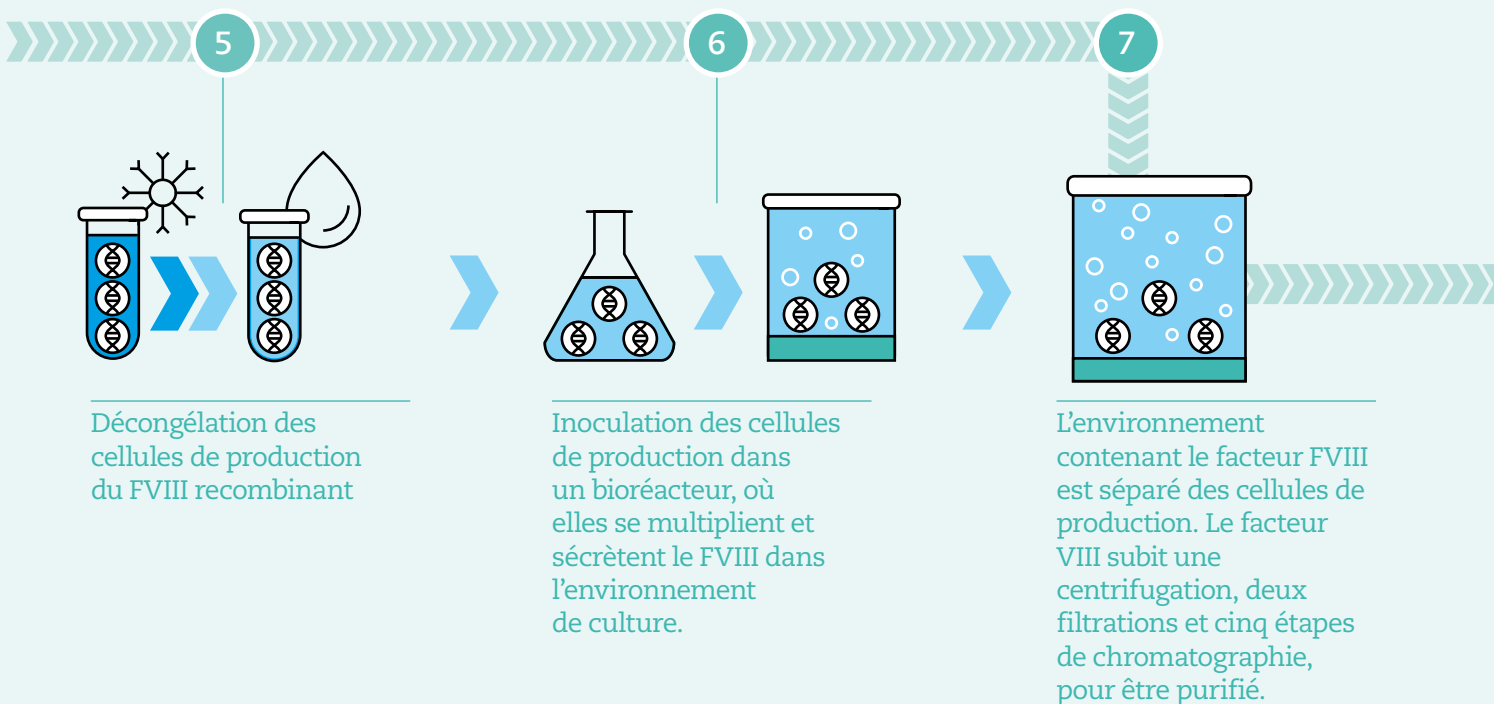


Insertion d'un gène pour produire le FVIII

Premières étapes de l'utilisation de la technique de recombinaison génétique de l'ADN pour produire Nuwiq®.



Étapes suivantes :



Introduction

Avec les produits dérivés du plasma, la protéine souhaitée, par exemple le facteur VIII (FVIII), est séparée des autres protéines du plasma humain par fractionnement. Mais lors de la production de protéines recombinantes, Octapharma produit le FVIII en insérant le gène codant le FVIII humain dans une lignée cellulaire humaine et en cultivant les cellules. Les étapes de purification sont similaires, mais ce sont les étapes de culture cellulaire et la technologie impliquées dans la production du FVIII qui différencient vraiment les produits recombinants des produits dérivés du plasma. Notre facteur VIII recombinant humain (rFVIII) s'appelle Nuwiq®. Depuis la décongélation d'une « banque de cellules » jusqu'à l'obtention d'un médicament prêt à être conditionné et lyophilisé, la production de Nuwiq® dure environ huit semaines.

Culture cellulaire (sept semaines)

Pendant la mise en culture, les cellules sécrétant le FVIII recombinant sont constamment alimentées en nutriments (sucre, oxygène, sels, etc.) pour leur permettre de se développer et de produire du FVIII. On utilise des bioréacteurs (appareils dans lesquels se déroule la multiplication cellulaire dans un environnement biochimiquement régulé contenant

des substances biochimiquement actives) pour l'inoculation et l'expansion des cellules, et la production de la protéine FVIII. Les cellules sont cultivées dans des bioréacteurs de plus en plus grands, en commençant par un bioréacteur de 20 litres. Tous les bioréacteurs fonctionnent en combinaison avec des systèmes qui contrôlent les paramètres de culture, comme la température, le pH, l'oxygène dissous et le dioxyde de carbone. Toutes les étapes du processus de culture sont réalisées en conditions de stérilité, pour éviter toute contamination.

Les cellules sont d'abord stockées en « banque de cellules de travail » dans un congélateur à azote, dans des fioles de 1 mL. Une fois décongelées, leur expansion doit être mise en œuvre par étapes. Pour cela, on les transfère dans des flacons pour agitateur maintenus dans des incubateurs sous agitation, afin de les faire incuber. Le changement de milieu et l'expansion sont effectués manuellement, tous les deuxième et troisième jours. Il est important que les cellules restent en phase de croissance exponentielle lors de l'expansion, et le volume des flacons doit être augmenté proportionnellement à la densité cellulaire. Quand on dispose d'une quantité suffisante de cellules, elles peuvent être transférées des flacons pour agitateur vers les bioréacteurs.

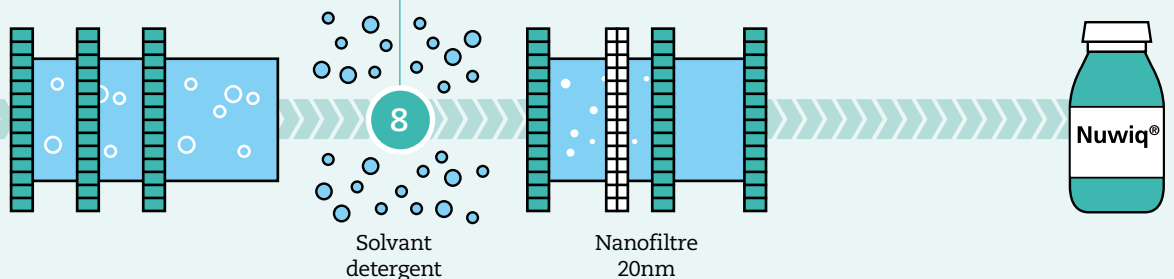
Le transfert entre les flacons et les bioréacteurs s'effectue de façon aseptique, en connectant un flacon stérile de culture cellulaire concentrée et le petit bioréacteur de 20 litres. Environ quatre semaines s'écoulent entre la phase de décongélation et d'expansion dans les flacons pour agitateur et la phase d'inoculation et d'expansion dans le bioréacteur de 20 litres. Dans ce bioréacteur, les cellules se multiplient pour permettre l'inoculation du bioréacteur suivant, d'une capacité de 100 litres. Les cellules sont cultivées dans ce bioréacteur jusqu'à être en quantité suffisante pour l'inoculation du bioréacteur de production de 500 litres. Ce processus dure environ une semaine.

Le bioréacteur de 500 litres est celui où le FVIII est produit. La production d'un volume de 500 litres dure deux semaines. Ensuite, les cellules sont récoltées et passent à l'étape de purification de la protéine FVIII.

Purification (une semaine)

La purification permet d'éliminer les protéines non souhaitées, les résidus cellulaires, l'ADN et d'éventuels virus. Plusieurs étapes de filtration, de chromatographie et de sécurisation biologique sont nécessaires pour obtenir une solution de protéine FVIII pure et concentrée.

Étapes de neutralisation des virus par solvant-détergent et de nanofiltration



Cultiver le facteur VIII produit à partir d'une lignée cellulaire humaine

Nous recevons des lots de cellules produisant du facteur VIII recombinant (rFVIII) et notre objectif est de l'extraire et le purifier.



En haut Travail sur l'inventaire des matières premières avec OctaMES.

En bas Discussion avec des collègues devant un bioréacteur.

La purification permet d'éliminer les protéines non souhaitées, les résidus cellulaires, l'ADN et d'éventuels virus. Plusieurs étapes de filtration, de chromatographie et de sécurisation biologique sont nécessaires pour obtenir une solution de protéine FVIII pure et concentrée.

Nous commençons par extraire le FVIII des cellules, puis nous éliminons toutes les cellules par centrifugation et filtration. Pour être concentré et purifié, le FVIII suit cinq étapes de chromatographie et deux étapes de sécurisation biologique, dont la neutralisation chimique des virus grâce à la technique du solvant-détergent (SD) et l'élimination de l'ADN restant par nanofiltration, avant les étapes de formulation et de remplissage.

Quand nous recevons des lots de culture cellulaire, l'équipe de purification doit effectuer plusieurs tâches simultanément. Heureusement, nous nous entraïdons, et notre large éventail de compétences nous permet de relever tous les défis. Je travaille dans la production pharmaceutique

“
De nouveaux projets
sont en
développement,
et je suis impatiente
d'apprendre de
nouvelles choses.
J'aime travailler
dans un domaine
qui évolue
sans cesse.
”

depuis 30 ans, mais avant 2014, je ne m'occupais que des dernières étapes de la production. Quand les services de conditionnement et d'inspection visuelle ont été transférés en Allemagne en 2014, j'ai intégré l'équipe de production biopharmaceutique. Travailler dans la production de protéines recombinantes était une belle opportunité et un nouveau défi pour moi. C'était particulièrement intéressant d'en apprendre plus sur cette technologie innovante basée sur une lignée cellulaire humaine. Bien que je n'aie pas suivi de formation universitaire en biotechnologies, j'ai la chance de travailler dans une équipe ayant beaucoup d'expérience et de connaissances. C'est très agréable de travailler dans un environnement où tout le monde coopère et met ses points forts à profit.

Je commence mes journées à 7 h, tous les jours ouvrés. En général, je dois d'abord inspecter et calibrer tous les instruments et les équipements. Ensuite, je prépare différentes solutions tampons, par exemple une solution que nous faisons passer à travers tous les équipements pour les nettoyer, et un



tampon salin, utilisé pour détacher les cellules amassées. La production de recombinants est un processus très délicat et minutieux. Les cellules doivent être manipulées avec précaution, pour éviter toute contamination entraînant l'exclusion du lot. Elles sont très sensibles aux changements de température et de pH, qui doivent être attentivement surveillés.

La production de protéines recombinantes s'opère à beaucoup plus petite échelle que le fractionnement du plasma : nous manipulons au maximum plusieurs centaines de litres, alors que le fractionnement traite plusieurs tonnes de plasma par jour.

Les étapes du processus de purification sont toujours les mêmes, car elles suivent des procédures opérationnelles standards prédéfinies et régulées. C'est vraiment gratifiant quand, à force d'efforts, nous élaborons un médicament qui correspond à tous les critères et qui est approuvé.

Je pense qu'Octapharma est une entreprise qui a une vision à long terme et qui se focalise sur les patients. De nouveaux projets sont en développement, et je suis impatiente d'apprendre de nouvelles choses. J'aime travailler dans un domaine qui évolue sans cesse. Je suis là pour garantir que les patients disposent de médicaments dont la qualité a été contrôlée, et qui les aident vraiment au quotidien.

Mei Chuan Chiang
Production biopharmaceutique –
Technicienne des processus
(Bio100, chaîne 1 – Nuwiq®),
Stockholm, Suède

8

La production de Nuwiq®
dure 8 semaines

30,5

millions d'unités
internationales de Nuwiq
ont été données à 16 pays
en développement



Découvrez le témoignage de Mei en vidéo :
annualreport.octapharma.com



Purifier les produits en équipe de nuit

Lors des étapes de purification, nous purifions les produits intermédiaires élaborés par le fractionnement primaire, pour les transformer en produits finis.



Je commence à 21 h 30, et quand je termine ma nuit à 6 h 25, je rentre prendre le petit-déjeuner avec mes enfants, je les conduis à l'école, et après avoir dormi, je vais les chercher.

Quand nous commençons le travail, l'équipe du soir nous informe du déroulement de leur rotation. En tant qu'opérateur principal, je suis responsable du planning, pour que tous les membres de l'équipe de nuit sachent sur quel produit ils vont travailler. L'équipe de nuit est très polyvalente, nous avons tous des compétences variées qui nous permettent de travailler sur n'importe quels produits que nous fabriquons (à savoir octanate®, octagam® et gammanorm®).

Lors du fractionnement poussé, nous purifions les fractions intermédiaires élaborées par le fractionnement primaire, pour les transformer en produits finis. Le cryoprécipité est le produit intermédiaire utilisé pour produire octanate®, et la fraction II est le produit intermédiaire permettant de fabriquer octagam® et gammanorm®.

Nous commençons par mélanger nos fractions intermédiaires avec de l'eau ou un mélange eau/

éthanol, selon le produit. La séparation des protéines commence lors des étapes suivantes, avec la chromatographie.

Le processus se poursuit avec les ajustements du pH et des étapes de nettoyage. Nous lavons le produit à l'aide d'eau ou de solutions salines. Les étapes de filtration demandent l'utilisation de différents types de filtres, selon la taille de la molécule que nous souhaitons isoler. En fin de production, nous procédons à l'ultrafiltration, une technique de filtration par membrane, au cours de laquelle des forces comme des gradients de concentration ou des pressions provoquent une séparation à travers une membrane semi-perméable.

Travailler de nuit me convient bien, car je peux passer plus de temps avec mes enfants que beaucoup de gens.

La neutralisation des virus est l'une des étapes les plus importantes de notre processus de fabrication. Le plasma est testé pour détecter les virus tout au long du processus (depuis le don jusqu'aux produits finis) et les neutraliser grâce à l'étape de neutralisation par solvant-détergent (SD). Pendant cette étape essentielle, la température et la vitesse de brassage sont soigneusement contrôlées et enregistrées. La solution est brassée à l'aide d'un moteur à hélice. La température de la cuve est réglée sur une valeur idéale à la fois pour le produit désiré et pour le produit solvant-détergent. Dans le cas d'octanate®, le mélange est brassé pendant huit heures et dix minutes à 25-26° C. Le système de contrôle enregistre toutes les températures et confirme que la solution a été brassée suffisamment longtemps. Nous allons également ouvrir la cuve toutes les heures, pour vérifier que le brassage continue. Nous imprimons un graphique représentant la courbe de température, pour confirmer que la température de la solution est restée dans la fourchette prévue.

Nous procédons toujours à une dernière filtration dans un récipient stérile, que nous livrons au service pharmaceutique pour le remplissage et, dans le cas d'octanate®, la lyophilisation.

En général, les étapes du processus de purification sont similaires pour tous les produits. Mais il existe certaines différences. Par exemple, octagam® demande deux étapes de neutralisation des virus et une phase de sédimentation, pendant laquelle le produit doit reposer durant 24 heures. Et dans le cas d'octagam®, au lieu de nettoyer le produit trois fois comme pour octanate®, il subit un seul nettoyage, au cours duquel les plus grosses particules sont capturées.

Toutes les étapes de production d'Octapharma sont liées. Sans nos donneurs, nous n'aurions pas de plasma. Sans le fractionnement primaire, nous n'aurions pas de fractions intermédiaires. Sans dossier de lot, nous ne pouvons pas garantir la qualité de notre travail et la prouver aux autorités. Sans le service pharmaceutique, nous ne pouvons pas préparer les produits pour que les patients puissent les utiliser.

À l'occasion d'une fête de Noël il y a quelques années, quelqu'un nous a dit que nous devrions être fiers de ce que nous accomplissons, car quand on nous demande ce que l'on fait dans la vie, on peut répondre qu'on sauve des vies tous les jours. Ça a été une révélation pour moi. Ce qu'on fait, c'est bien plus qu'un simple travail. Nous sommes fiers de notre activité, car nous savons qu'elle a un impact sur la vie des gens. Il faut donner le meilleur de soi-même en permanence, car c'est ce qu'on s'est engagés à faire auprès des autorités et, bien sûr, auprès de nos patients. Aller travailler devient facile, quand on sait que c'est pour aider des malades à mener la vie que la plupart d'entre nous tiennent pour acquise.

J'adore passer du temps en famille. Toutes les trois semaines, j'ai une semaine de libre, et j'en profite pour faire des travaux à la maison, qui se trouve à la campagne, près d'une forêt et d'un lac. Elle a été construite en 1800, et nous voulons lui rendre toute sa splendeur et son âme d'antan.

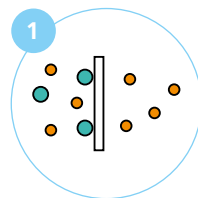
Thomas Linfors
Opérateur de production purification –
équipe de nuit, Stockholm, Suède



En haut Notes au tableau avant l'arrivée de l'équipe suivante, en prévision de la réunion de lancement.

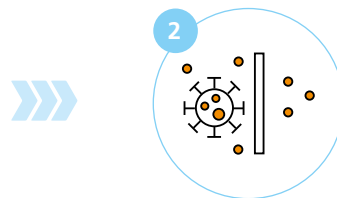
En bas Discussion avec une collègue à propos de la colonne de gammanorm (à droite).

Élimination et neutralisation des agents contaminants et des pathogènes



Processus de purification pour filtrer les agents contaminants et les pathogènes

Précipitation
Ultra/diafiltration
Chromatographie



Élimination/neutralisation des virus

Un solvant-détergent est ajouté pour détruire les virus
La nanofiltration permet d'éliminer les virus

Découvrez le témoignage de Thomas en vidéo : annualreport.octapharma.com



Investir pour améliorer la capacité de production et l'automatisation

Octapharma investit dans de nouvelles chaînes de remplissage de pointe pour nos sites de production. Ces chaînes entièrement automatisées permettront d'augmenter la capacité de remplissage, et ainsi de produire davantage de traitements pour nos patients.

À Stockholm, la nouvelle chaîne destinée aux grands volumes à usage parentéral (GVUP) sera utilisée pour produire nos médicaments sous forme liquide octagam®, gammanorm® et alburnorm®. La nouvelle chaîne destinée aux petits volumes à usage parentéral (PVUP) est déjà fonctionnelle pour octanate® et Nuwiq® notamment, qui sont des produits lyophilisés.

Pour les patients, cette nouvelle installation en GVUP signifie que tout contact humain est éliminé du processus de remplissage, comme la chaîne est entièrement automatisée et dotée d'un isolateur. Avec la nouvelle chaîne, nos produits liquides seront conditionnés dans des flacons de différentes tailles à l'intérieur de l'isolateur, avant d'être bouchés et scellés par la machine. Ensuite, les flacons seront retirés de l'isolateur pour passer à la suite du processus.

Quand nous évoquons la « chaîne des GVUP », nous parlons en fait d'un ensemble d'appareils de précision spécialisés, depuis la machine de nettoyage des flacons jusqu'à l'isolateur. Cette chaîne a été conçue spécialement pour nous et construite sur-

Une nouvelle chaîne entièrement automatisée et dotée d'un isolateur, afin d'éliminer tout contact humain du processus de remplissage a été installée.



En haut Réunion de lancement du projet : rapports sur la sécurité et l'environnement, l'exécution, les ressources et la qualité.

En bas Utilisation de gants spéciaux pour accéder à l'intérieur de l'isolateur et assembler le système de la nouvelle chaîne de remplissage des GVUP.

mesure pour répondre à nos exigences. Je suis fière d'avoir participé au test d'acceptation en usine (FAT) de la nouvelle machine, chez son fabricant : j'ai beaucoup appris de cette expérience. Elle m'a aussi permis d'accéder à mon nouveau poste de chef de projet adjointe en charge du test d'acceptation sur site (SAT). Nous avons installé la nouvelle chaîne au cours du premier trimestre de 2017. Pour cela, nous avons dû fermer une partie du bâtiment le temps des travaux. À présent que la chaîne de remplissage des GVUP a été livrée et installée, nous sommes passés à l'étape du test d'acceptation sur site. Il vise à déterminer si le fonctionnement de la nouvelle machine correspond à notre cahier des charges utilisateur (URS).

Le SAT est effectué par des experts envoyés par le fabricant et par nos opérateurs de chaîne GVUP. Nous menons de nombreux tests, afin de vérifier que l'installation réponde à nos attentes. Chaque jour, nous effectuons des tests différents à toutes les étapes de la chaîne, depuis le nettoyage des flacons jusqu'à l'impression du numéro. Parmi ces tests, nous vérifions que la machine pose correctement les bouchons sur les flacons, afin d'assurer leur intégrité.



Cette étape est importante, car si le bouchon n'est pas correctement posé, il est impossible de sceller le flacon. Si le SAT est concluant, les étapes suivantes sont la qualification de l'installation (QI) et la qualification opérationnelle (QO). Notre objectif est de pouvoir utiliser le nouveau matériel pour la production en 2019, quand celle-ci fonctionnera 24 heures sur 24, 7 jours sur 7.

Les nouvelles chaînes de remplissage représentent un investissement important en termes de temps et d'argent. Des appareils aussi complexes ne peuvent pas être commandés sur catalogue, et il faut plusieurs mois de tests minutieux et de calibrations avant de pouvoir fabriquer des produits de la qualité désirée. Chaque détail est essentiel.

J'ai commencé à travailler chez Octapharma en 2012, en tant qu'opératrice au sein du service pharmaceutique du site de Stockholm, et je suis devenue responsable de la rédaction des procédures opérationnelles standard (POS) pour les processus de production. Aujourd'hui, en tant que membre de l'équipe inter-sites, je travaille en collaboration étroite avec d'autres sites de production d'Octapharma, je noue des relations et je partage

des expériences avec mes collègues. Notre objectif commun est de mettre en place des procédures standardisées. Le projet « chaînes de remplissage et lyophilisateurs » (FLFD) a permis l'installation de chaînes de remplissage similaires à Stockholm et à Springe. À présent, mon rôle consiste à standardiser les procédures de travail et à créer des POS rédigées dans les langues locales, afin que les routines soient identiques sur les deux sites. Une POS, c'est comme une recette : en suivant les instructions, on doit toujours obtenir le même résultat. C'est très gratifiant de travailler avec les autres sites pour mettre en place des procédures standardisées. Nos efforts auront également un impact positif sur de futures installations sur d'autres sites.

J'aime travailler dans l'industrie pharmaceutique, car j'en apprend tous les jours, et car notre travail quotidien bénéficie aux patients qui ont besoin de nos produits. Parfois, on pense ne pas avoir fait grand-chose d'important dans la journée, mais une petite chose peut avoir un impact important. Quand je pense à nos patients, je veux leur donner ce qu'il y a de meilleur. Je sais que mon travail aide des gens dans le besoin.

Sara Mahzoon
Membre de l'équipe inter-sites, grands volumes à usage parentéral (GVUP)
Stockholm, Suède



Découvrez le témoignage de Sara en vidéo : annualreport.octapharma.com



Lyophiliser les protéines humaines pour mieux les conserver

Le service des petits volumes à usage parentéral (PVUP) est responsable de la lyophilisation des produits fibryga®, octanate®, octanine®F/octafix®, octaplex® et wilate®/Eqwilate®.





Ci-dessus Zoran et le vice-chef d'équipe discutent du système de contrôle des conditions environnementales.

A droite Des opérateurs préparent l'appareil de nettoyage des flacons pour le remplissage.



La lyophilisation est une méthode de conservation pour les substances sensibles à la chaleur. Elle consiste à les congeler rapidement, avant de les assécher sous vide.

Nous travaillons avec des produits finis qui nous sont envoyés par le service de fractionnement poussé (purification, inactivation). Au cours du remplissage et de la lyophilisation, le produit est toujours à l'air libre, ce qui présente, bien sûr, un risque de contamination qui doit être évité. Le facteur humain est le principal risque lors de la fabrication de produits stériles.

Les salles blanches

Notre travail est très complexe. Tout le monde doit travailler très précisément et doit toujours rester vigilant. Moins il y a d'interventions humaines directes, moins le risque de contamination est élevé. Nous travaillons avec beaucoup de machines et utilisons des processus différents, dans 15 salles soumises à différents niveaux de classification de salle blanche. Une salle blanche est un environnement contrôlé, dans lequel un nombre limité de particules au mètre carré est autorisé selon la taille des particules, mesuré par un compteur de particules. Nous travaillons dans des salles de classe D, C, AB et A. En cas de passage d'une classe à une autre, il faut changer intégralement de tenue : combinaison, masque de protection buccale, lunettes, gants et surchaussures. Ces règles sont imposées par les autorités réglementaires, et les membres de notre personnel suivent une formation intensive sur les procédures nécessaires. Nous utilisons un système de surveillance du personnel, ce qui signifie que chaque opérateur doit réaliser une copie de ses empreintes de gants, ainsi que sur différents autres endroits de sa combinaison stérile. Cette surveillance nous permet d'être certains qu'un opérateur n'a pas contaminé son travail.

Remplissage

Nous disposons d'un système de contrôle des conditions environnementales pour surveiller l'intégralité du processus de remplissage. Il prend en compte quatre paramètres principaux : la vitesse de l'air, la pression différentielle ou la pression ambiante, la température et l'humidité. Si l'un de ces paramètres est anormal, une alarme se déclenche. Dans ce cas, nous interrompons notre travail et le remplissage pour découvrir la cause du problème et le signaler. Il peut s'agir d'une chute de la pression, ou d'une température trop élevée dans la salle.

Lyophilisation

Une de mes tâches principales consiste à préparer les lyophilisateurs (que nous surnomons « lyos ») pour la production. Nous utilisons des processus automatiques (« chaînes ») pour nettoyer les lyophilisateurs et effectuer la « stérilisation », et nous effectuons des tests sur les filtres, des tests d'étanchéité et des tests d'endurance avant d'utiliser les lyos pour la production.

Sur le site de fabrication de Vienne, nous disposons de six lyos, dont quatre sont entièrement automatisés. Les appareils automatisés peuvent charger et décharger le lyophilisateur dans ce qu'on appelle un isolateur, un système fermé. L'isolateur est un système de salle blanche hermétique, indépendant de l'environnement extérieur et exempt de toute influence humaine.

La température de chargement est importante.



Le facteur humain est le principal risque lors de la fabrication de produits stériles.



Nous chargeons à 20° C, mais certains produits, comme Eqwilate® doivent être chargés à des températures inférieures. Dans ce cas, le plateau de chargement de l'appareil est prérefroidi pour atteindre la température de chargement requise.

La lyophilisation permet de stabiliser et de préserver les protéines du produit. Le produit sous forme liquide est congelé, ce qui provoque la formation de cristaux. Ensuite, il est asséché sous vide, avant d'augmenter la température. Le résultat du processus de lyophilisation est une poudre blanche, que nous surnomons le « pain lyophilisé ».

À la fin du processus de lyophilisation, les flacons de produit sont scellés, mais le risque de contamination existe toujours tant que le flacon n'est pas rebouché. C'est pourquoi nous effectuons des contrôles de la mise sous vide, pour nous assurer que tous les flacons sont scellés sous vide.

Une fois que le produit est lyophilisé, il est déchargé par des robots, c'est-à-dire de manière totalement automatisée, sans aucune intervention humaine. Le numéro de lot et le code datamatrix

sont imprimés sur l'étiquette de traçabilité des flacons, ce qui permet d'identifier facilement le produit et le lot. Dans le cas d'Eqwilate® par exemple, nous devons tester chaque flacon pour vérifier l'absence d'humidité et la mise sous vide. Après un délai pouvant aller jusqu'à 14 jours, nous passons à l'étape finale de stérilisation par chaleur sèche à 100° C, qui permet de neutraliser les virus enveloppés et nus.

Nous travaillons en quatre rotations : quatre jours de travail de 6 h à 18 h, suivis de quatre jours de repos. Puis, nous travaillons de nuit entre 18 h et 6 h, avant d'avoir de nouveau quatre jours de repos. Quand on travaille avec des machines et des ordinateurs, des problèmes techniques surviennent inévitablement, ce qui peut être frustrant. Cependant, tout le monde est satisfait quand nous avons lyophilisé nos produits et qu'ils ont franchi une étape supplémentaire pour arriver aux patients.

Je suis heureux de faire partie de la grande famille Octapharma. J'y travaille depuis 21 ans et j'ai vu l'entreprise grandir. Je suis fier de notre entreprise et du fait que nous produisons chaque jour plus de produits et que nous mettons sur le marché de nouveaux traitements pour aider les patients. Mes collègues et moi, nous sauvons des vies. Nous nous assurons de travailler conformément à toutes les normes et dans un environnement stérile, et nous respectons toutes les réglementations. Nos patients comptent sur nous pour produire ces traitements vitaux. Tout doit être absolument conforme, du début à la fin.

Zoran Mitric
Chef d'équipe – Petits volumes à usage parentéral (PVUP), Vienne, Autriche



Inspecter les produits finis demande une concentration intense

Notre étape est l'une des dernières avant la livraison de nos produits aux patients. Par conséquent, il est primordial que les flacons soient inspectés minutieusement et que l'étiquetage et le conditionnement soient correctement effectués.

Il ne faut jamais oublier que les produits que nous inspectons et que nous conditionnons seront administrés à des patients. Nos produits sont injectés par voie intraveineuse pour la plupart, ce qui signifie que tout corps étranger contenu dans le produit pourrait être dangereux. Lors de l'inspection visuelle (IV), nous examinons les produits. Nous inspectons les flacons, pour repérer le moindre problème. Nous sommes responsables de l'innocuité de nos produits sur la santé des patients.

L'inspection visuelle (IV) ou mirage des flacons demande beaucoup de concentration, que je définis comme l'augmentation consciente de l'attention portée à une certaine chose. Je focalise ma concentration sur la tâche à accomplir. Pour moi, il est important que cette concentration soit associée à une certaine motivation et un intérêt pour le produit. Il s'agit d'un produit vital, et, bien entendu, je n'oublie jamais nos patients.

Dans la première cabine d'IV, on recherche les défauts des flacons contenant les produits finis, et dans la seconde, on vérifie l'absence de turbidité ou d'opacité de la solution des produits finis. On procède toujours dans cet ordre, les défauts en premier, puis la turbidité, car si on faisait l'inverse, la loupe utilisée pour l'inspection de la turbidité fatiguerait trop les yeux. Les inspecteurs se relaient toutes les 15 minutes pour reposer leurs yeux. Pour cela, nous disposons d'une période d'au moins 15 minutes, pendant laquelle nous effectuons d'autres tâches moins fatigantes pour les yeux.

“
Nous inspectons chaque flacon pour repérer le moindre problème. Nous sommes responsables de l'innocuité de nos produits sur la santé des patients.”
”



En haut Technicien, opératrice et chef d'équipe discutent des prochaines étapes du conditionnement.



En bas Inspection visuelle semi-automatique à l'aide d'une loupe.

Quand j'inspecte les flacons, je regarde chaque élément à contrôler dans un ordre bien précis. On peut arrêter la chaîne si l'on pense avoir vu quelque chose : dans ce cas, le flacon tourne pour faire tourbillonner le produit à l'intérieur. Nous contrôlons la turbidité et les particules indésirables dans les produits liquides, ainsi que les éventuels défauts d'impression des numéros. Pour les produits lyophilisés, nous recherchons des différences de couleur ou un défaut de la mise sous vide, des bouchons ou du verre, etc. Si nous détectons un problème, nous informons le service qualité des opérations.

L'inspection visuelle d'un lot de 15 à 16 000 flacons dure presque une journée entière. En une minute, nous pouvons inspecter 48 flacons de 50 mL. Si les lots sont plus petits, nous pouvons en inspecter deux, voire trois par jour. Notre principal défi n'est pas d'en faire le plus possible en une journée, mais d'être rigoureux et méticuleux dans l'exécution de nos tâches. Même en cas de stress important, nous ne devons jamais perdre notre concentration et notre précision. La chose la plus importante à ne jamais oublier est le fait que nous sommes seuls responsables de nos actions et de notre méthode de travail.

Quand j'entends les histoires de certains patients, cela m'attriste et j'éprouve de la compassion pour eux. Mais d'un autre côté, je suis heureuse que les produits que nous fabriquons les aident en leur permettant de mener une vie meilleure. Nos produits sauvent la vie de beaucoup de personnes.



48 flacons

En 60 secondes, nous pouvons inspecter 48 flacons de 50 mL

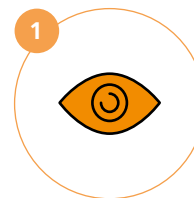
15 à 16 000

En une journée, nous inspectons 15 à 16 000 flacons

Le travail d'équipe joue un rôle essentiel dans l'étape de conditionnement. Le fait d'être ensemble nous facilite la tâche et a un impact positif sur notre performance. Ce que j'aime dans mon travail, c'est de devoir sans cesse relever des défis. Je suis de nature curieuse, et même si je travaille dans cette entreprise depuis 2002, j'en apprend encore tous les jours. C'est ça le plus beau, rester curieux. Je suis fière de travailler pour Octapharma. Aller travailler tous les jours en sachant que je fais quelque chose de bien, c'est un sentiment formidable. Ça me rend très heureuse. J'adore mon travail.

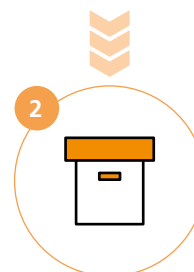
Roza Kirovakov
Opératrice d'inspection visuelle et de conditionnement, Vienne, Autriche

Le produit fini est inspecté et approuvé selon les normes définies par les autorités



Inspection visuelle

Inspection du produit pour déceler toute contamination ou altération.



Conditionnement

Le produit est conditionné dans des boîtes et stocké en chambre froide ou en congélateur à la température requise.



Fournir de nouveaux traitements de qualité aux patients qui en ont besoin

L'objectif de la R&D clinique (RDC) est de prouver, grâce aux études cliniques, que nos produits sont efficaces et présentent un profil d'innocuité favorable au traitement de certaines maladies. J'ai participé à la réalisation des essais cliniques sur octanate[®], Eqwilate[®], Nuwiq[®] et fibryga[®].

Nous établissons un lien entre la R&D pré-clinique, au cours de laquelle les produits sont développés et caractérisés, et la commercialisation de nouveaux traitements de qualité aux patients qui en ont besoin. J'ai commencé à travailler pour Octapharma en 2010, sur le site de Moscou, en tant qu'attachée de recherche clinique. Je supervisais les essais cliniques concernant octanate[®] et Nuwiq[®]. En 2012, j'ai rejoint l'équipe Corporate Octapharma basée en Suisse.

Maladies rares

Octapharma développant de nombreux traitements contre des maladies rares, nous restons étroitement en contact avec les sites investigateurs, hôpitaux et services spécialisés dans le traitement de ces maladies. Nous sommes informés de tout ce qui arrive à tous les patients de l'étude. Le nombre d'études et la coopération étroite avec les sites de recherche (médecins, investigateurs, coordinateurs de l'étude) favorisent une collaboration fructueuse sur le long terme. Cela permet aussi de créer un socle de connaissances apportant des données préliminaires d'efficacité et de tolérance sur les traitements en développement.

Il est parfois difficile de recruter suffisamment de patients dans les temps, à cause des limitations spécifiques aux maladies rares : par exemple, le faible nombre de patients, la compétition en matière de recrutement et la répartition géographique des patients. D'un autre côté, travailler sur des maladies rares nous donne l'opportunité de fournir des traitements vitaux à des patients pour qui les diagnostics et les possibilités thérapeutiques sont limités au niveau local.

Planification de l'étude

En tant que responsable des essais cliniques, je travaille avec différents acteurs lors de la phase de planification de l'étude. Je gère notamment en interne la coordination avec les responsables internationaux des aires thérapeutiques concernées et le service international des affaires réglementaires via des réunions de l'équipe projet. Je collabore très

étroitement avec ma direction en ce qui concerne l'expertise scientifique et le contenu stratégique du concept d'étude. Nous discutons aussi de la conception de l'étude avec les médecins investigateurs. Pendant la phase de planification de l'étude, mes responsabilités incluent la préparation du protocole d'étude, élaboré conjointement entre la recherche clinique, le service pharmacovigilance global et l'investigateur principal de l'étude. Des documents types sont préparés, tels que le protocole d'étude, la note d'information et de consentement et leurs adaptations locales. À ceci s'ajoutent les documents d'analyse statistique, de suivi, d'analyse des risques et les rapports de sécurité.

Autorités réglementaires et comités d'éthique

Une fois prêts, ces documents sont soumis au comité d'éthique (CE) et aux autorités réglementaires (AR) de chaque pays participant. Si l'étude n'est pas validée dès la première proposition, les questions des autorités doivent être transmises rapidement, pour éviter de retarder l'étude. Les principes éthiques concernant les droits, la sécurité et le bien-être des patients participant à l'étude sont au cœur de nos activités de recherche clinique. Les études cliniques doivent suivre les principes éthiques définis par la déclaration d'Helsinki, et doivent être conformes aux Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) et aux réglementations en vigueur. Avant de commencer l'étude, la balance bénéfice/risque doit être évaluée pour les patients et pour la collectivité. Un essai ne doit être lancé et poursuivi que si les bénéfices prévus justifient les risques à prendre. Les droits, la sécurité et le bien-être des patients participant à l'étude sont de la plus haute importance et doivent prévaloir sur les intérêts scientifiques et de la société.

Sites de recherche

Une fois l'étude approuvée par les autorités réglementaires et par les comités d'éthique, et le contrat signé avec les institutions, le produit à l'étude est acheminé jusqu'aux sites et la visite de mise en place est planifiée. Il s'agit d'une étape très importante de l'étude, au cours de laquelle le



personnel du site reçoit une formation sur les BPC, la conception et les procédures de l'étude, les procédures de manipulation du PME, et d'administration du produit à l'étude et les tests en laboratoire, et apprend à remplir les documents du sponsor. Nous définissons aussi la fréquence des visites de monitoring permettant d'effectuer la vérification des données sources. Tout au long de l'étude, des visites régulières de monitoring sont effectuées sur le site, afin de s'assurer que l'étude est menée dans le respect des BPC et des réglementations locales.

Rapport d'étude clinique

La phase active de l'étude est terminée une fois que le dernier patient a passé sa dernière visite dans le cadre de l'étude. Avec l'équipe data management, nous vérifions la cohérence et l'exhaustivité des données. Les éventuelles questions soulevées sont transmises au site, où l'investigateur vérifie les données et apporte les précisions demandées. Quand les données sont prêtes, nous préparons le rapport d'étude clinique.

Notre nouveau concentré de fibrinogène

Je suis fière de faire partie de l'équipe projet travaillant sur notre concentré de fibrinogène fibryga®. Cela me permet de suivre différents aspects du cycle de vie du produit. C'est très gratifiant de voir que le produit sur lequel je travaille depuis maintenant cinq ans a été approuvé pour un usage

clinique dans plusieurs pays. Je suis actuellement responsable des essais cliniques sur deux études concernant fibryga® : FORMA-04 et FORMA-05.

L'étude pédiatrique FORMA-04 sur des patients atteints d'hypofibrinogénémie congénitale et d'hypofibrinogénémie est une étude clinique de phase III prospective, ouverte et non contrôlée, pratiquée sur des patients depuis la naissance jusqu'à leurs 11 ans. Ces patients présentent des saignements spontanés ou post-traumatiques qui sont potentiellement mortels en l'absence de traitement. Cependant, les saignements sont moins fréquents qu'avec des patients atteints d'hémophilie. Les études cliniques impliquant des enfants sont difficiles, et soulèvent des questions éthiques importantes. Le but de cette étude est de fournir aux patients en situation hémorragique une thérapie par concentré de fibrinogène bénéficiant de deux étapes d'inactivation virale. Le défi consiste à répertorier l'épisode hémorragique dans l'étude. Parfois, la période « d'attente des saignements » est assez longue. De plus, dans les pays participant à l'étude, les patients vivent souvent loin des hôpitaux qui mènent l'étude. Malgré ces difficultés, il ne reste qu'un seul patient à recruter pour l'étude, qui devrait être terminée en avance.

FORMA-05 est une étude en phase II sur le traitement chirurgical du pseudomyxome péritonéal (PMP). FORMA-05 a pour objectif d'étudier l'efficacité et l'innocuité de fibryga® et du cryoprécipité concernant l'apport de fibrinogène pendant une intervention chirurgicale. Malgré la

complexité du contexte clinique, nous avons établi une collaboration efficace avec l'équipe d'étude, et jusqu'à présent, l'étude progresse bien.

Chaque étude demande d'avoir des interactions différentes avec les acteurs internes et externes, comme des CRO, les laboratoires centralisés, des équipes de statisticiens, les comités indépendants de contrôle des données, les experts et les consultants. Être en contact avec les investigateurs, les infirmiers chargés de l'étude et les coordinateurs de nos sites d'études est la partie la plus agréable de mon travail. J'aime entendre que les patients participant à une étude sont satisfaits, heureux, et qu'ils voudront peut-être prendre part à une autre étude d'Octapharma à l'avenir.

Dr Irina Krzhkova MD
Responsable des essais cliniques,
Lachen, Suisse



Grâce aux donneurs comme mon père, je peux renforcer mes défenses immunitaires

Simon, 11 ans, est traité par gammanorm®, une immunoglobuline sous-cutanée (IgSC), depuis 10 ans. Quand il était bébé, on lui a diagnostiqué une maladie immunitaire rare appelée agammaglobulinémie de Bruton, signifiant qu'il souffre d'un manque d'anticorps dont son organisme a besoin pour se défendre contre les infections.





A gauche Simon joue de la guitare classique depuis quatre ans.

En bas Simon choisit ce qu'il veut regarder pendant ses perfusions de gammanorm®.



Depuis que Simon est sous traitement substitutif par immunoglobuline (IgG), il n'a plus été hospitalisé à cause d'une infection. Sa mère, Verena, déclare : « Nous ne prenons rien pour acquis. Je suis heureuse que Simon soit toujours en vie. Si nous avions vécu il y a 100 ans, il n'aurait jamais fêté son premier anniversaire. À chaque fois que nous en célébrons un, je suis reconnaissante qu'il soit toujours là. »

Gammanorm® permet à la famille d'être autonome. Pouvoir traiter Simon à la maison facilite la gestion de leur emploi du temps de manière indépendante. Pas besoin d'aller à l'hôpital, ils peuvent administrer le traitement chez eux et l'intégrer dans leur vie quotidienne. Quand la famille part en vacances, ils emportent tout le matériel avec eux.

Simon explique : « Je suis habitué au traitement sous-cutané. Je l'utilise depuis 10 ans maintenant, et l'inconvénient, c'est qu'il demande de rester assis pendant deux heures. Mais c'est aussi un avantage : je peux regarder des films, et ça, c'est génial. »

Quand il était plus petit, Simon feuilletait des livres illustrés pendant ses perfusions, et ses parents lui lisaient des histoires. Aujourd'hui, Simon fait parfois ses devoirs pendant la perfusion, mais il

“
J'ai dit à certains de
mes amis que je suis
malade et que je dois
prendre un traitement.
”

préfère souvent regarder un film sur la tablette familiale. Comme la famille n'a pas de télévision, c'est un vrai plaisir pour les enfants, et ses sœurs sont parfois jalouses, car c'est Simon qui choisit le film. Le fait d'autoriser les enfants à regarder un film transforme la perfusion en une activité attendue, presque une récompense. Parfois, les sœurs de Simon demandent « quand est-ce qu'on fait la perfusion ? »

Aujourd'hui, les parents de Simon se relaient pour effectuer la perfusion. Simon est responsable des préparatifs. Il sort le traitement du réfrigérateur à l'avance et rassemble tous les instruments : la pompe, les seringues et les autres accessoires jetables. Les emplacements où la perfusion doit être posée sur ses cuisses sont désinfectés. Le traitement est aspiré dans la seringue et les aiguilles y sont reliées. Simon a une perfusion dans la cuisse droite, et une dans la gauche. Son médecin immunologiste pense qu'il pourra bientôt apprendre à se perfuser tout seul, ce qui facilitera l'opération quand il sera adolescent. Les parents de Simon espèrent qu'il prendra son traitement en main le plus vite possible. La perfusion doit devenir une routine, comme se laver les dents.



Grâce aux donateurs, comme mon père, je peux renforcer mes défenses immunitaires suite

« La façon de communiquer avec les autres dépend toujours de la façon de communiquer avec soi-même », déclare Verena. « Nous essayons le plus possible de ne jamais dramatiser la situation de Simon. On en parle de manière assez factuelle, et les gens finissent par ouvrir de grands yeux, car ils réalisent que la situation qu'on leur décrit est plutôt délicate. Mais cette réaction serait sûrement différente si on dramatisait les choses de façon très émotionnelle, ce que nous évitons délibérément de faire. Nous ne voulons pas que Simon soit traité différemment des autres enfants. Nous voulons juste qu'il grandisse normalement. Et je pense que c'est comme ça qu'il se voit, il ne se perçoit pas comme malade. » Ce qui préoccupe le plus Verena, c'est que certaines bactéries finissent par résister aux antibiotiques : si elles se propageaient, ce serait très risqué pour Simon. « On ne peut pas s'empêcher de s'inquiéter, » dit-elle, « qu'un jour il n'y ait plus assez de traitements, pour des raisons politiques ou économiques. Ce serait la pire chose qui puisse arriver. »

Zoran déclare : « Il est important pour nous que les gens comprennent que la maladie de Simon peut être traitée, et comment son médicament est produit. Il n'y a qu'une seule manière de produire son traitement : grâce aux dons de plasma. »

« J'ai dit à certains de mes amis que je suis malade et que je dois prendre un traitement », explique Simon. « Je leur explique toujours les choses comme ça : j'étais tout le temps malade, les médecins se sont rendus compte que mon système immunitaire ne fonctionnait pas bien, et je dois

prendre un traitement par perfusion une fois par semaine. »

Simon réalise des vidéos de scènes construites à partir de Legos en stop-motion (une technique qui consiste à prendre beaucoup de photos de personnages statiques, qui semblent bouger quand les photos s'enchaînent rapidement). À l'école, il aime l'anglais et la musique. Il est très intéressé par l'électronique et la technologie, et il voudrait en apprendre plus sur ces sujets plus tard et peut-être en faire son métier. Simon est très sportif, il joue au football et au basket, participe à des compétitions d'athlétisme et de sprint, et aime faire du trampoline. Il joue de la guitare classique depuis quatre ans, et il dit que cette activité le calme quand il est stressé. « Je joue de la guitare pour m'entraîner, mais aussi parce que j'aime vraiment ça. »

Simon
Berlin, Allemagne

Pour en savoir plus sur le père de Simon, Zoran, Cf page 4.



A gauche Dîner en famille. De gauche à droite : Lisanna, Verena, Laura, Zoran et Simon.

Ci-dessous Simon et son père Zoran aiment jouer au football ensemble.





Découvrez l'histoire de Simon et Zoran en vidéo :
annualreport.octapharma.com

Maladies et thérapies

Depuis 1983, Octapharma change la vie des patients. L'entreprise s'engage à aider encore plus de patients à vivre leur vie jusqu'au bout.

Hématologie

Chez certaines personnes présentant des troubles hémorragiques, le processus de la cascade de la coagulation est imparfait. Dans l'hémophilie A, l'hémophilie B et la maladie de Willebrand, ce sont respectivement le facteur de coagulation VIII, le facteur de coagulation IX ou le facteur de Willebrand qui sont présents en quantité insuffisante ou ne sont pas fonctionnels.

Ces patients souffrent de saignements plus persistants que les personnes dont les concentrations sanguines de ces facteurs sont normales. La plupart des saignements sont internes, au niveau des articulations ou des muscles. Ces hémorragies répétées, sans la mise en place d'un traitement rapide, peuvent endommager les cartilages et les os des articulations, se traduisant par l'apparition d'une arthropathie chronique ou d'un handicap. Un traitement précoce, soit à la demande soit dans le cadre d'un traitement prophylactique, ayant pour but de substituer le facteur de coagulation manquant, permet de contrôler efficacement, voire prévenir, les hémorragies aiguës chez ces patients.



Tadeo

Salta, Argentine

Tadeo souffre d'une forme grave d'hémophilie A et veut devenir un super-héros. Il adore nager et jouer au football avec son père. Ses parents ne sont pas inquiets, car ils savent que notre traitement protège leur fils des hémorragies.

Immunothérapie

Les personnes atteintes de déficits immunitaires présentent parfois des infections graves dues à un manque d'anticorps protecteurs d'origine naturelle (les immunoglobulines). Ces patients ont besoin d'un produit de substitution aux immunoglobulines qui leur font défaut afin d'être protégés des infections et pouvoir mener une vie normale.

D'autres pathologies peuvent se traduire par un déséquilibre du système immunitaire, on les qualifie alors de maladies auto-immunes qui forment un sous-groupe bien connu. L'immunothérapie traite des déficits immunitaires ou des maladies auto-immunes, améliorant l'immunité par l'apport d'immunoglobulines, ou éliminant une réaction immunitaire par immunomodulation. Dans ce cas de figure, la dose d'immunoglobulines est souvent plus importante.



Ed Carlos

Diadema, Brésil

Ed Carlos est professeur de danse de rue et a perdu un poumon à cause d'un déficit immunitaire non diagnostiqué. Depuis qu'il est traité avec notre spécialité, Ed Carlos considère qu'il a une vie d'homme normal.

Médecine d'urgence et soins intensifs

Les patients pris en charge aux soins intensifs et en médecine d'urgence ont souvent besoin de soins médicaux immédiats afin d'éviter toute complication et rétablir rapidement la volémie sanguine normale et la fonction de coagulation normale.

Le plasma et les dérivés plasmatiques sont employés dans les situations médicales graves et critiques par les urgentistes réanimateurs et personnels soignants des services d'urgence/réanimation dans le monde entier.



Lisa

Île De Mersea, Royaume-Uni

Lisa souffre d'une maladie du sang extrêmement rare et dangereuse. Elle est tombée malade très soudainement et a été transportée en urgence au service de soins intensifs de l'hôpital. Lisa a reçu une transfusion de plasma avec notre spécialité. Elle s'estime chanceuse d'être en vie.

Transformer le plasma en médicaments qui changent des vies

Dans 113 pays, des patients et des professionnels de santé comptent sur l'expertise et l'engagement de nos employés. Les interconnexions existantes à travers notre organisation permettent de maîtriser le parcours complexe du plasma, commençant avec nos donneurs, pour développer et fabriquer des produits à base de protéines humaines.



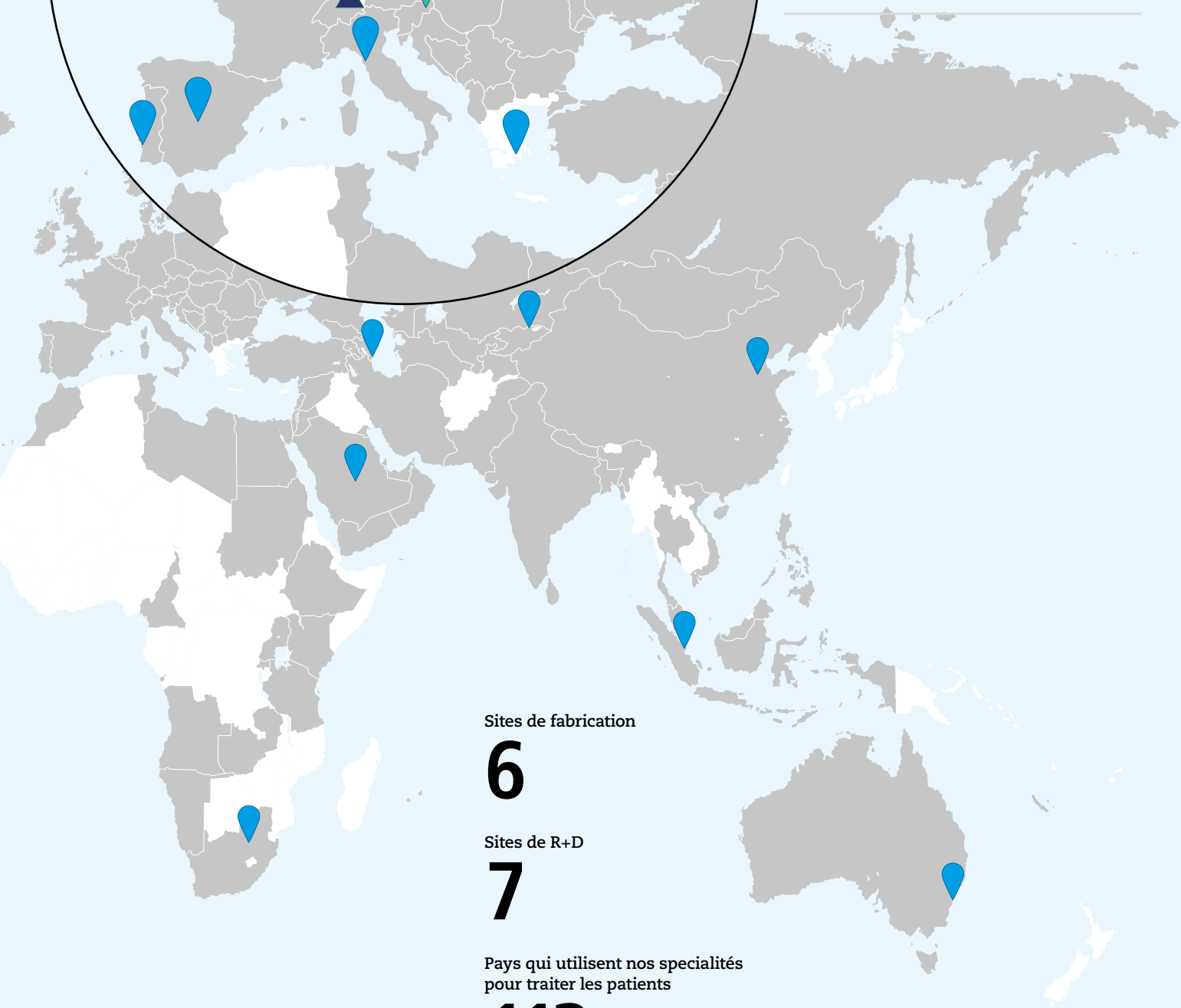


95 centres de collecte de plasma

Nous gérons 82 centres de collecte de plasma aux États-Unis et 13 en Allemagne

80 %

de notre plasma provient de centres de collecte appartenant à l'entreprise



Sites de fabrication

6

Sites de R+D

7

Pays qui utilisent nos spécialités pour traiter les patients

113

Conseil d'Administration

De gauche à droite, debout :

Flemming Nielsen
Président,
Octapharma USA, Inc.

Norbert Müller
Membre du Conseil
d'Administration

Frederic Marguerre
Président des Représentants
des Actionnaires,
Octapharma Plasma Inc. USA

Wolfgang Marguerre
Président Directeur Général,
Groupe Octapharma

Tobias Marguerre
Directeur Général,
Octapharma Nordic AB

Wolfgang Frenzel
Recherche et Développement

Josef Weinberger
Directeur Qualité et
Compliance Pharmaceutique,
Groupe Octapharma

De gauche à droite, assis :

Olaf Walter
Membre du Conseil
d'Administration

Gerold Rempeters
Directeur de la Production,
Groupe Octapharma

Matt Riordan
Membre du Conseil
d'Administration

Roger Mächler
Directeur Financier,
Groupe Octapharma



Les décisions de notre Conseil d'Administration sont dictées par les cinq valeurs de notre entreprise. « **Sens des responsabilités** » signifie que nous assumons et que nous sommes pleinement redevables de notre conduite. Notre « **intégrité** » guide notre avancée dans le respect d'une déontologie exigeante. Il nous importe moins d'avoir eu raison que d'avoir fait le bon choix.

La pierre angulaire d'un « **leadership** » remarquable, c'est de diriger en montrant l'exemple et de toujours s'efforcer d'être les meilleurs dans notre domaine. Le « **pérennité** » rappelle à chacun d'entre nous de garder le cap sur le long terme et de répondre aux besoins des patients non seulement aujourd'hui, mais également demain. Notre « **esprit d'entreprise** » est un hommage à nos racines, et encourage en nous une réflexion innovante qui nous inspire et nous fait aller de l'avant.



Bilan financier

De solides performances et la poursuite des investissements dans la recherche et les infrastructures, pour fournir plus de traitements aux patients qui en ont besoin.

Ces six dernières années, le groupe Octapharma a atteint un taux de croissance annuel exceptionnel de 15 %, et l'année 2017 présente également des résultats records, avec 1,72 milliard d'euros de ventes, soit 120 millions d'euros (7,5 %) de plus qu'en 2016 (en devises constantes, le taux de croissance est de 9,4 %). Tous nos produits ont obtenu de bons résultats, en particulier wilate® et Nuwiq®. Cette croissance stable et continue des ventes de l'entreprise ne serait pas possible sans une collaboration efficace entre tous nos départements et les régions dans lesquelles nous sommes implantés, et sans l'implication et l'engagement de tous nos salariés et de nos partenaires commerciaux.

La marge brute pour 2017 s'élève à 592 millions d'euros, soit 2 millions d'euros de plus qu'en 2016. Malgré l'augmentation de 120 millions d'euros des recettes, la marge brute est de 34,4 %, soit 2,5 points de pourcentage de moins que l'année passée. La croissance relativement faible du bénéfice brute absolue s'explique par des fluctuations des taux de change et par notre investissement dans la capacité

1,72

Chiffre d'affaires
en milliards d'euros

349

Résultat opérationnel
en millions d'euros

de production, destiné à répondre à la demande mondiale en produits dérivés du plasma.

Dans l'industrie des protéines plasmatiques, il est normal que l'augmentation de la capacité de production n'entraîne pas une croissance linéaire des bénéfices. Afin de garantir l'utilisation optimale de chaque litre de plasma, notre entreprise continuera d'ajouter de nouveaux produits et services à son portefeuille et de pénétrer de nouveaux marchés.

Notre résultat d'exploitation s'élève à 349 millions d'euros. La trésorerie nette résultant des activités d'exploitation est de 353 millions d'euros (20,5 % des recettes). Les créances commerciales sont restées stables malgré l'augmentation importante des ventes, et notre valeur nette d'inventaire a augmenté de 57 millions d'euros, soit un stock confortable de matière première plasmatique.

Le total de nos frais d'exploitation s'élève à 243 millions d'euros et comprend des investissements importants pour notre futur portefeuille de produits : 87 millions d'euros ont été investis dans la recherche et le développement (R&D) et 201 millions d'euros dans l'extension de notre capacité de production et



Ces six dernières années,
le groupe Octapharma
a atteint un taux
de croissance annuel
exceptionnel de 15 %,
et l'année 2017
présente également
des résultats records.



de nos infrastructures. La majeure partie de ces investissements s'inscrit dans le cadre de notre projet de développement « Programme 2019 », lancé en 2014, visant à doubler la capacité de production et à améliorer significativement l'efficacité globale de nos opérations de fabrication. En investissant dans les ressources humaines, l'équipement et les biens immobiliers, l'entreprise se prépare à répondre aux besoins futurs.

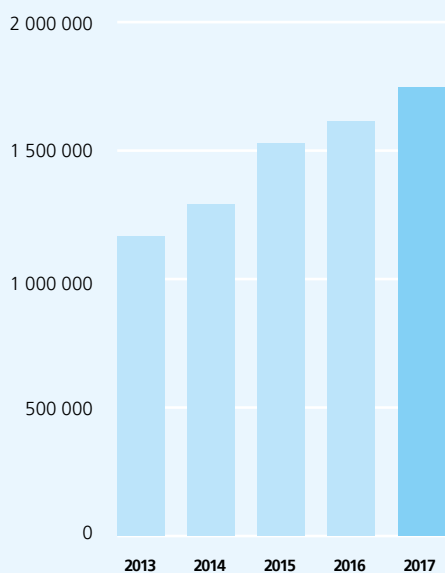
En 2018, nous avons pour objectif d'atteindre un pourcentage à un chiffre de croissance des ventes élevé et une valeur absolue du résultat d'exploitation similaire à celle de 2017.

Notre investissement important en matière de recherche et d'infrastructure place Octapharma en excellente position pour répondre aux besoins des professionnels de santé et de patients toujours plus nombreux dans le monde entier.

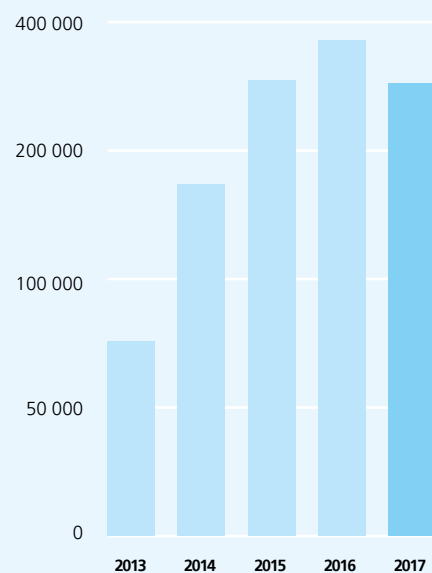
Roger Mächler
Directeur Financier

Chiffres clés du Groupe Octapharma

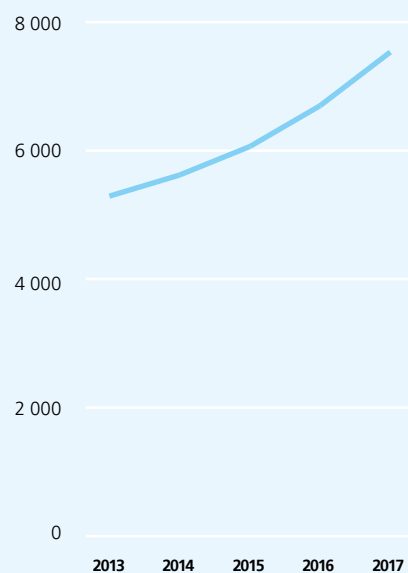
Chiffre d'affaires en milliers d'euros



Résultat opérationnel en milliers d'euros



Effectif moyen



(en milliers d'euros)

	2017	2016	2015	2014	2013
Résultat opérationnel	348 861	382 776	351 239	271 192	149 924
Bénéfice net pour l'exercice	252 116	345 450	330 267	236 136	124 398
Effectif à la fin de l'année	7 674	7 094	6 213	5 683	5 514
Retour sur investissement	10.2%	15.3%	17.0%	14.2%	8.5%
Bénéfice moyen d'exploitation par collaborateur	47	58	58	49	28
Ratio des liquidités	187%	180%	174%	122%	79%
Nombre de jours moyen de recouvrement clients	126	137	123	135	123
Nombre de jours de ventes en stock	217	218	227	249	274
Flux de trésorerie d'exploitation	353 090	287 966	382 437	274 541	205 558
Dépenses engagées pour le futur	287 197	249 611	242 383	168 265	111 236
Frais de Recherche et Développement	86 508	83 500	72 825	41 792	45 780
Dépenses d'investissements	200 689	166 111	169 558	126 473	65 456

États financiers du Groupe Octapharma*

Compte de résultat consolidé du Groupe Octapharma

(en milliers d'euros)	2017	2016
Chiffre d'affaires	1 720 350	1 600 057
Coût des produits vendus	-1 128 068	-1 010 219
Marge brute	592 282	589 838
Frais de recherche et développement	-86 508	-83 500
Frais de vente et marketing	-99 151	-94 659
Affaires réglementaires	-15 640	-14 213
Frais généraux et d'administration	-49 959	-51 525
Autres revenus	11 073	38 023
Autres charges	-3 236	-1 188
Total des charges d'exploitation	-243 421	-207 062
Marge opérationnelle	348 861	382 776
Produits et charges hors exploitation	-35 028	5 368
Bénéfice avant impôts	313 833	388 144
Impôt sur les bénéfices	-61 717	-42 694
Bénéfice net pour l'exercice	252 116	345 450

*Les documents de synthèse qui suivent sont tirés des états financiers consolidés d'Octapharma Nordic AB, Stockholm. Il s'agit du compte de résultat simplifié pour l'exercice 2017 (du 1er janvier au 31 décembre 2017), du bilan synthétique et d'un tableau de flux de trésorerie pour l'exercice.

Bilan consolidé du Groupe Octapharma

(en milliers d'euros)	2017	2016
Actifs		
Trésorerie et équivalents de trésorerie	485 600	445 467
Créances clients	595 865	601 850
Autres créances	23 536	27 240
Prêts	30 353	139
Instruments financiers dérivés	477	403
Stocks	655 048	597 955
Autres actifs courants	30 991	51 858
Total des actifs courants	1 821 870	1 724 912
Investissements financiers	2 559	15 256
Actifs d'impôts différés	53 156	77 872
Prêts	691	821
Participations dans des entreprises associées	8 270	11 058
Immobilisations corporelles	655 311	565 677
Immobilisations incorporelles	4 729	14 729
Total des actifs immobilisés	724 716	685 413
Total des actifs	2 546 586	2 410 325

(en milliers d'euros)	2017	2016
Passif et capitaux propres		
Dettes fournisseurs et autres créanciers	98 739	96 698
Instruments financiers dérivés	1 222	3 333
Impôt sur les bénéfices	24 292	30 100
Intérêts courus	93 273	90 493
Provisions courantes	42 198	26 688
Total du passif courant	259 724	247 312
Résultat différé	2 312	2 593
Provisions	82 489	92 869
Charges d'impôts différées	28 929	25 846
Autres passifs non courants	542	215
Total du passif non courant	114 272	121 523
Total du passif	373 996	368 835
Capital-actions	100	100
Bénéfices non répartis	2 180 532	2 009 836
Ajustements de change	-8 042	31 554
Part des capitaux propres attribuables aux actionnaires du Groupe	2 172 590	2 041 490
Total du passif et des capitaux propres	2 546 586	2 410 325

Tableau consolidé des flux de trésorerie du Groupe Octapharma

(en milliers d'euros)	2017	2016
Bénéfice net pour l'exercice	252 116	345 450
Dépréciation des immobilisations corporelles	88 180	77 759
Amortissement des actifs incorporels	10 000	20 632
Variation de la juste valeur des actifs non courants	22 850	9 724
(Plus-value) moins-value sur les cessions d'immobilisations corporelles	1 775	542
Variation du passif à long terme et des provisions	3 438	8 476
Pertes (Gains) de change latents	20 988	1 810
Capacité d'autofinancement	399 347	464 393
Variation du besoin en fond de roulement	-46 257	-176 427
Flux net de trésorerie lié aux activités d'exploitation	353 090	287 966
Acquisitions d'immobilisations corporelles	-200 689	-166 111
Changement de placements financiers	1 579	93
Cessions d'immobilisations corporelles	563	339
Flux net de trésorerie lié aux activités d'investissement	-198 547	-165 679
Activités de financement	-110 000	-70 000
Flux net de trésorerie lié aux opérations financières	-110 000	-70 000
Variation nette de la trésorerie et des équivalents de trésorerie	44 543	52 287
Trésorerie et équivalents de trésorerie en début d'exercice	445 467	392 658
Impact des variations des taux de change sur les valeurs disponibles	-4 410	522
Trésorerie et équivalents de trésorerie en fin d'exercice	485 600	445 467

Rapport du commissaire aux comptes sur les états financiers résumés



KPMG SA
Audit

Badenerstrasse 172
CH-8004 Zurich

Case postale
CH-8036 Zurich

Téléphone +41 58 249 31 31
Téléfax +41 58 249 44 06
Internet www.kpmg.ch

Rapport de l'auditeur indépendant sur les états financiers résumés

Octapharma Nordic AB, Stockholm

Opinion

Les états financiers résumés aux pages 63-66, qui comprennent le bilan résumé au 31 décembre 2017, le compte de résultat résumé et le tableau résumé des flux de trésorerie pour l'exercice clos à cette date, ainsi que les notes annexes, sont tirés des états financiers audités de Octapharma Nordic AB pour l'exercice clos le 31 décembre 2017.

À notre avis, les états financiers résumés ci-joints sont cohérents, dans tous leurs aspects significatifs, avec les états financiers audités sur la base des critères décrits à la page 63.

États financiers résumés

Les états financiers résumés ne contiennent pas toutes les informations requises par International Financial Reporting Standards (IFRS). La lecture des états financiers résumés et du rapport de l'auditeur sur ceux-ci ne saurait par conséquent se substituer à la lecture des états financiers audités et du rapport de l'auditeur sur ces derniers.

Les états financiers audités et notre rapport sur ces états

Nous avons exprimé une opinion non modifiée sur les états financiers audités dans notre rapport daté du 23 février 2018.

Réponsabilité de la direction pour les états financiers résumés

La direction est responsable de la préparation des états financiers résumés sur la base des critères décrits à la page 63.

Réponsabilité de l'auditeur

Notre responsabilité consiste à exprimer une opinion indiquant si les états financiers résumés sont cohérents, dans tous leurs aspects significatifs, avec les états financiers audités, sur la base des procédures que nous avons mises en œuvre conformément à la Norme internationale d'audit (ISA) 810 (révisée), *Missions visant la délivrance d'un rapport sur des états financiers résumés*.

KPMG AG

Orlando Lanfranchi

Anna Pohle

Zurich, 23 février 2018

Nous contacter

Siège

Octapharma AG

Frederic Marguerre
Tobias Marguerre
Roger Mächler
Norbert Müller
Matt Riordan
Olaf Walter

Seidenstrasse 2
8853 Lachen
Suisse

Tél +41 55 4512121
Fax +41 55 4512110

frederic.marguerre@octapharma.ch
tobias.marguerre@octapharma.com
roger.maechler@octapharma.ch
norbert.mueller@octapharma.com
matt.riordan@octapharma.ch
olaf.walter@octapharma.ch

Afrique du Sud

Octapharma South Africa (Pty) Ltd

Matt Riordan
Sean Hancock

Building # 3
Design Quarter District
Cnr William Nicol and
Leslie Avenue East
2191 Fourways
Johannesburg
Afrique du Sud

Tél +27 11 465 4269
Fax +27 11 465 4301

matt.riordan@octapharma.ch
sean.hancock@octapharma.com

Allemagne

Octapharma GmbH

Norbert Müller
Johannes Hafer
Hubert Franzaring

Elisabeth-Selbert-Straße 11
40764 Langenfeld
Allemagne

Tél +49 2173 9170
Fax +49 2173 917111

norbert.mueller@octapharma.com
johannes.hafer@octapharma.de
hubert.franzaring@octapharma.de

Octapharma Dessau GmbH

Sybille Werner
Otto-Reuter-Straße 3
Dessau-Rosslau 06847
Allemagne

Tél +49 340 519 580
Fax +49 340 5508111

sybille.werner@octapharma.de

Octapharma Plasma GmbH

Frederic Marguerre
Hubert Franzaring
Elisabeth-Selbert-Straße 11
40764 Langenfeld
Allemagne

Tél +49 2173 9170107
Fax +49 2173 917111

frederic.marguerre@octapharma.ch
hubert.franzaring@octapharma.de

Octapharma Produktionsgesellschaft Deutschland mbH

Gerold Rempeters
Wolfgang-Marguerre-Allee 1
31832 Springe
Allemagne

Tél +49 5041 779180
Fax +49 5041 77918126

gerold.rempeters@octapharma.com

Octapharma Biopharmaceuticals GmbH

Wolfgang Frenzel
Christoph Kannicht
Im Neuenheimer Feld 590
69120 Heidelberg
Allemagne

Tél +49 6221 1852 500
Fax +49 6221 1852 510

Walther-Nernst-Straße 3
12489 Berlin
Allemagne

Altenhöferalle 3
D-60438 Frankfurt
Allemagne

Tél +49 6221 1852 500
Fax +49 6221 1852 510

Info-heidelberg@octapharma.com
wolfgang.frenzel@octapharma.com
christoph.kannicht@octapharma.com

Amérique latine

Octapharma Latin America

Abel Fernandes
Courvoisier Centre
601 Brickell Key Drive
Suite 550
Miami, Florida 33131
États-Unis

Tél +1 786 479 3575

abel.fernandes@octapharma.com

Arabie saoudite

Bureau de représentation d'Octapharma AG

Maher Abu Alrob
Zamil Group Tower
King Fahd Road
PO Box 301712
Riyadh 11372
Royaume d'Arabie saoudite

Tél +966 92 000 0406
Fax +966 11 462 4048

Australie

Octapharma Australia Pty. Ltd.

Frederic Marguerre
Matt Riordan
Jones Bay Wharf
42/26-32 Pirrama Road
Pyrmont NSW 2009
Australie

Tél +61 2 85725800
Fax +61 2 85725890

frederic.marguerre@octapharma.ch
matt.riordan@octapharma.ch

Autriche

Octapharma Pharmazeutika Produktionsgesellschaft m.b.H.

Tobias Marguerre
Barbara Rangetiner
Oberlaaer Straße 235
1100 Wien
Autriche

Tél +43 1 610320
Fax +43 1 610329300

tobias.marguerre@octapharma.com
barbara.rangetiner@octapharma.com

Octapharma Handelsgesellschaft m.b.H.

Norbert Müller
Cornelia Kühn

Oberlaaer Straße 235
1100 Wien
Autriche

Tél +43 1 610321220
Fax +43 1 610329103

norbert.mueller@octapharma.com
cornelia.kuehn@octapharma.com

Azerbaïdjan

Bureau de représentation d'Octapharma AG

Namik Pashayev
96 Nizami str., The Landmark 1
AZ1010 Baku
Azerbaïdjan

Tél +994 12 498 8172
Fax +994 12 493 5931

namik.pashayev@octapharma.com

Belgique

Octapharma Benelux S.A./N.V.

Norbert Müller
Eva Priem

Researchdreef 65
1070 Bruxelles
Belgique

Tél +32 2 3730890
Fax +32 2 3744835

norbert.mueller@octapharma.com
eva.priem@octapharma.com

Biélorussie

Octapharma AG en République de Biélorussie

Nadezhda Lagoiko
Dzerzhinski Av. 8, office 503 220036
Minsk
République de Biélorussie
Tél/Fax +375 17 221 24 09

nadezhda.lagoiko@octapharma.se

Brésil

Octapharma Brasil Ltda.

Samuel Mauricio
Av. Ayrton Senna 1850, Loja 118
22775-003 Barra da Tijuca
Rio de Janeiro
Brésil

Tél +55 21 2421 1681
Fax +55 21 2421 1691

samuel.mauricio@octapharma.com

Canada

Octapharma Canada Inc.

Frederic Marguerre
Sri Adapa
308-214 King St W
Toronto, ON
M5H 3S6
Canada

Tél +1 416 531 9951
Fax +1 416 531 8891

frederic.marguerre@octapharma.ch
sri.adapa@octapharma.ca

Chine

Octapharma Bureau de représentation de Beijing

Matt Riordan
Chen Xuyu
Suite 815, Zhongkun Plaza
59 GaoLiangQiaoXieJie HaiDianQu,
Beijing 100044
Chine

Tél +86 10 62169126
Fax +86 10 62193528

matt.riordan@octapharma.ch
chen.xuyu@octapharma.com

Danemark

Octapharma Nordic AB

Norbert Müller
Tor-Einar Svae
John Erik Ørn
Line Henriksen
Frederiksborgvej 17
DK-4000 Roskilde
Danemark

Tél +47 918 89 821
Fax +45 2059 3940

norbert.mueller@octapharma.com
tor-einar.svae@octapharma.com
john.erik.oern@octapharma.no
line.henriksen@octapharma.dk

Espagne

Octapharma S.A.

Diego Garcia
Parque Empresarial de San Fernando
Edif. Berlin - Planta Baja
Av. Castilla 2
28830 San Fernando de Henares,
Madrid
Espagne
Tél +34 91 6487298
Fax +34 91 6764263
diego.garcia@octapharma.com

États-Unis

Octapharma USA, Inc.

Flemming Nielsen
121 River Street, Suite 1201 Hoboken
New Jersey 07030
États-Unis
Tél +1 201 6041130
Fax +1 201 6041131
flemming.nielsen@octapharma.com

Octapharma Plasma, Inc.

Frederic Marguerre
10644 Westlake Drive
Charlotte
North Carolina 28273
États-Unis
Tél +1 704 6544600
Fax +1 704 6544700
frederic.marguerre@octapharma.ch

Finlande

Octapharma Nordic AB

Norbert Müller
Tor-Einar Svae
Tom Åhman
Rajatorpantie 41 C
01640 Vantaa
Finlande
Tél +358 9 85202710
Mobile +358 407300157
norbert.mueller@octapharma.com
tor-einar.svae@octapharma.com
tom.ahman@octapharma.fi

France

Octapharma S.A.S.

Fanny Chauvel
70-72 rue du Maréchal Foch 67381
Lingolsheim
France
Tél +33 3 88 77 62 00
Fax +33 3 88 77 62 01
fanny.chauvel@octapharma.fr

Octapharma France S.A.S.

Marie-Christine Borrelly
62 Bis Avenue André Morizet
92100 Boulogne Billancourt
France
Tél +33 1 41318000
Fax +33 1 41318001
marie-christine.borrelly
@octapharma.com

Grèce

Octapharma Hellas SA

119 Gounari Street
16561 Glyfada Attiki
Grèce
octapharma.hellas@octapharma.com

Italie

Octapharma Italy Spa

Abramo Brandi
Via Cisanello 145
56124 Pisa
Italie
Tél +39 050 549001
Fax +39 050 5490030

abramo.brandi@octapharma.com
servizi.italy@octapharma.com

Kazakhstan

Bureau de représentation

d'Octapharma AG
Svetlana Safarova
Dostyk Str. 180, office 42
050051 Almaty
Kazakhstan
Tél +7 7273201541
Fax +7 7273201541
svetlana.safarova@octapharma.com

Mexique

Octapharma S.A. de C.V.

Angel Sosa
Calzada México Tacuba n° 1419
Col. Argentina Poniente
C.P. 11230 México, D.F.
Mexique
Tél. +52 55 508 21170
Fax +52 55 552 70527
angel.sosa@octapharma.com.mx

Norvège

Octapharma AS

Norbert Müller
Tor-Einar Svae
John Erik Ørn
Industrivegen 23
NO-2069 Jessheim
Norvège
Tél +47 63988860
Fax +47 63988865
norbert.mueller@octapharma.com
tor-einar.svae@octapharma.com
john.erik.oern@octapharma.no

Pologne

Octapharma Poland Sp. z o.o.

Jaroslaw Czarnota
39A Domaniewska Street
02-672 Warszawa
Pologne
Tél +48 22 4895228
Fax +48 22 4895229
jaroslaw.czarnota@octapharma.se

Portugal

Octapharma Produtos

Farmacêuticos, Lda
Eduardo Marques
Rua dos Lagares d'El Rei,
N.º 21C R/C Dt.º
1700 - 268 Lisboa
Portugal
Tél +351 21 8160820
Fax +351 21 8160830
eduardo.marques@octapharma.pt

République tchèque

Octapharma CZ s.r.o.

Petr Razima
Rosmarin Business Centre
Delnická 213/12
170 00 Praha 7
République tchèque
Tél +420 266 793 510
Fax +420 266 793 511
Petr.razima@octapharma.com

Royaume-uni

Octapharma Limited

Sue Griffin
The Zenith Building
26 Spring Gardens
Manchester M2 1AB
Royaume-uni
Tél +44 161 8373770
Fax +44 161 8373799
sue.griffin@octapharma.co.uk

Russie

Bureau de représentation de la PLLC

Octapharma Nordic AB

Olga Koniuhova
Denezhniy Lane 11, Building 1
119002 Moscou
Fédération de Russie
Tél +7 495 7854555
Fax +7 495 7854558
olga.koniuhova@octapharma.com
maher.abualrob@octapharma.com

Singapour

Octapharma Pte Ltd

Matt Riordan
Lorenzo Valentini
36 Armenian Street
#04-09
Singapour 179934
Tél +65 6634 1124
matt.riordan@octapharma.ch
lorenzo.valentini@octapharma.com

Slovaquie

Octapharma AG, o.z.z.o.

Miroslav Gresik
Zochova 6/8
811 03 Bratislava
Slovaquie
Tél +421 2 54646701
Fax +421 2 54418321
miroslav.gresik@octapharma.com

Suède

Octapharma AB

Tobias Marguerre
Alex Scheepers
Elersvägen 40
SE-11275 Stockholm
Suède
Tél +46 8 56643000
Fax +46 8 56643010
tobias.marguerre@octapharma.com
alex.scheepers@octapharma.se

Octapharma Nordic AB

Tobias Marguerre
Norbert Müller
Tor-Einar Svae
David Wikman
Lars Forsells gata 23
SE-11275 Stockholm
Suède
Tél +46 8 56643000
Fax +46 8 56643010
tobias.marguerre@octapharma.com
norbert.mueller@octapharma.com
tor-einar.svae@octapharma.com
david.wikman@octapharma.se

Ukraine

Octapharma AG

Victoria Bondarenko
45-49A Vozdvyzhenska Street
office 2805.
01025 Kiev
Ukraine
Tél/Fax +380 (44) 502 78 77
Mobile +38 050 333 00 16
victoria.bondarenko@
octapharma.com

Les points de vue et opinions exprimés dans les interviews et rapportés dans cette publication sont ceux des individus et ne reflètent pas nécessairement les opinions d'Octapharma.

Clause de non-responsabilité : ce rapport a été rédigé pour respecter les exigences de l'entreprise en matière de rapports et a obtenu une autorisation de publication en langue anglaise. Cette version traduite est destinée uniquement à des fins informatives : en cas de différences entre cette version et la version anglaise, cette dernière doit prévaloir.

Éditrice : Claudie Qumsieh
Contenu : Frederic Marguerre



...au patient