

BREVET DE TECHNICIEN SUPÉRIEUR

BIOQUALITÉ

E3 – MANAGEMENT DE LA QUALITÉ

SESSION 2026

Durée : 4 heures
Coefficient : 5

L'usage de la calculatrice est interdit.

Document à compléter et à rendre avec la copie :

Annexe A page 21/21

Compétences évaluées :

- C1. Exploiter des ressources documentaires pour la mise en œuvre de la démarche qualité
- C2. Evaluer une situation relative à la qualité
- C3. Développer une solution suite à un dysfonctionnement ou une opportunité
- C4. Rendre compte en rédigeant une information documentée

Toutes les réponses doivent être argumentées.

Dès que le sujet est remis au candidat, celui-ci s'assurera qu'il est complet.
Le sujet se compose de 21 pages, numérotées de 1/21 à 21/21.

BTS Bioqualité		Session 2026
E3 – Management de la qualité	Code : 26BIO3MAQ-1	Page : 1/21

MANAGEMENT DE LA QUALITÉ DANS UNE ENTREPRISE PHARMACEUTIQUE

Depuis les années 70-80, face à la complexification croissante des activités de l'industrie pharmaceutique, les acteurs du secteur se sont progressivement tournés vers une externalisation spécialisée de certaines activités (recherche, développement, production). Ainsi sont apparues les CMO (*Contract Manufacturing Organizations* ou Organismes de Production Contractuelle) qui sont des entreprises qui produisent des médicaments pour le compte de grands groupes pharmaceutiques.

BQL Pharm est une CMO ayant pour activité principale la synthèse de principes actifs, à haute valeur ajoutée, complexes. Elle fournit une trentaine de laboratoires pharmaceutiques européens.

Au cours d'une inspection, l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé) a identifié des défaillances relatives au respect des bonnes pratiques de fabrication.

L'assistant qualité au sein du service Qualité de l'entreprise BQL Pharm participe au management de la qualité en menant un travail d'interface entre les différents services afin de traiter les non-conformités et d'accompagner les opportunités liées au développement de nouveaux marchés. Les missions qui lui sont confiées permettent de garantir le respect du cadre réglementaire en vigueur tout en assurant une démarche d'amélioration continue.

1. ANALYSE DU CONTEXTE DE L'ENTREPRISE BQL PHARM

Les **annexes 1, 2 et 3** permettent de comprendre le contexte de la CMO BQL Pharm.

- 1.1. Argumenter la politique Qualité déclarée par BQL Pharm au regard des exigences de qualité et de sécurité du secteur pharmaceutique. (C1)
- 1.2. Montrer en quoi les défaillances identifiées par l'ANSM peuvent être problématiques pour l'entreprise. (C1)
- 1.3. Réaliser l'analyse FFOM (Forces, Faiblesses, Opportunités, Menaces) ou SWOT (Strengths, Weaknesses, Opportunities et Threats) de BQL Pharm à partir des réponses aux questions précédentes. Deux éléments sont attendus par catégorie. (C2)
- 1.4. À partir de la matrice FFOM, identifier l'enjeu majeur sur lequel l'entreprise devra agir au plus tôt. (C2)

2. RÉOLUTION DES DÉFAILLANCES CONSTATÉES PAR L'ANSM

Afin de répondre à l'injonction de l'ANSM, l'entreprise doit mettre en œuvre des actions correctives notamment concernant les défaillances de nettoyage des équipements. Une analyse de criticité doit être réalisée pour identifier les défaillances à régler en priorité.

Une synthèse du rapport d'inspection effectué par l'ANSM est présentée en **annexe 4**.

- 2.1. Procéder à l'analyse de criticité des défaillances répertoriées en complétant **l'annexe A (à rendre avec copie)**. (C2 et C4)
- 2.2. Classer les défaillances par ordre de priorité et identifier la défaillance sur laquelle il faudrait agir en priorité. (C2)

BTS Bioqualité		Session 2026
E3 – Management de la qualité	Code : 26BIO3MAQ-1	Page : 2/21

- 2.3.** Expliciter la démarche de mise en œuvre d'une solution permettant de régler la défaillance précédemment choisie. (C3)
- 2.4.** Anticiper les effets attendus de la résolution des défaillances sur les différentes rubriques du coût d'obtention de la qualité (COQ) sur le long terme, en supposant que l'entreprise réponde de façon satisfaisante à l'injonction de l'ANSM. L'usage d'une représentation graphique est recommandé. (C3)

La publication de l'injonction de l'ANSM a engendré une perte de confiance chez les clients actuels de l'entreprise. Les clients de l'entreprise ont exigé un protocole de contrôle renforcé suite au rapport de l'ANSM.

Le précédent plan de contrôle avait pour caractéristiques :

1^{er} contrôle :

NQA = 1,5

$n_1 = 13$

Critère : $Ac = 0$

$Re = 2$

Si un échantillon non conforme, 2^{ème} contrôle :

$n_2 = 13$

Critère : $Ac = 2$

$Re = 3$

- 2.5.** Expliquer la démarche suivie pour identifier les paramètres du nouveau plan d'échantillonnage double en contrôle renforcé à l'aide de **l'annexe 5**. Indiquer les paramètres du plan qui devront être appliqués. (C3)
- 2.6.** Argumenter l'impact du passage en contrôle renforcé, d'une part pour le client et d'autre part pour le fournisseur. (C3)

Le service Qualité de l'entreprise doit informer l'ensemble des chefs de service du renforcement du plan de contrôle suite à l'injonction de l'ANSM.

- 2.7.** Rédiger un mail destiné à les informer de la modification du plan d'échantillonnage et de la raison de cette modification. (C4)

3. PROJET D'ACCROISSEMENT DE L'ACTIVITÉ

L'entreprise BQL Pharm a récemment été contactée par le groupe pharmaceutique BioThera Solutions pour un nouveau contrat de production à façon, dont les conditions sont synthétisées dans **l'annexe 6**.

Afin de répondre aux attentes du groupe pharmaceutique exposées dans le nouveau contrat, en accord avec les BPF, le service Qualité de l'entreprise met en œuvre une démarche d'identification des étapes critiques de la fabrication du médicament anticancéreux Paclitaxel-3A pour en déduire les caractéristiques qualitatives critiques (CQC) et les paramètres critiques du procédé (PCP) présentés en **annexe 7**.

BTS Bioqualité		Session 2026
E3 – Management de la qualité	Code : 26BIO3MAQ-1	Page : 3/21

3.1. Identifier les critères faisant de la composition de la phase mobile de la chromatographie préparative un PCP et de la teneur en humidité résiduelle du lyophilisat une CQC. (C2)

Afin de prouver la capacité de l'entreprise BQL Pharm à répondre aux attentes du nouveau contrat proposé par le groupe pharmaceutique BioThera, des études de capabilité à court terme sont menées sur les PCP et CQC identifiés. Pour ce faire, l'entreprise réalise la production de 20 lots pilotes du médicament anticancéreux pour lesquels des cartes de contrôle seront utilisées pour chacun des CQC et PCP identifiés. Seul le critère de pureté du médicament, mesuré au cours de l'HPLC, sera étudié.

3.2. Expliquer à l'aide des **annexes 6 et 7** pourquoi seule une étude de capabilité de court terme est envisageable ici. (C2)

La capabilité à court terme a été déterminée : $Cpk = 1,6$.

Le pourcentage de non-conformité est de 0,0032 %.

3.3. À l'aide des indicateurs de performance de l'**annexe 6**, analyser ces résultats et conclure sur la capacité du procédé de fabrication à répondre aux attentes du client. (C2)

L'étude de capabilité ayant été réalisée, des cartes de contrôle sont établies afin de surveiller la production de ce médicament anticancéreux. L'**annexe 8** présente des extraits du guide des BPF. L'**annexe 9** décrit le plan d'échantillonnage des lots pilotes. L'**annexe 10** est un extrait des normes ISO 7870 relatives aux cartes de contrôle.

3.4. En s'appuyant sur les **annexes 8 et 9**, expliquer les choix de l'entreprise concernant la validation du procédé de fabrication de ce nouveau médicament :

- choix de l'approche de validation,
- choix des caractéristiques du plan d'échantillonnage (nombre de lots pilotes ; type d'échantillon composite). (C1)

3.5. À l'aide de l'**annexe 10**, argumenter le choix d'utiliser à la fois une carte de Shewhart et une carte EWMA. (C1)

Vingt (20) lots pilotes donnent lieu chacun à la constitution d'un échantillon composite qui sera utilisé pour le mesurage de la pureté du principe actif par HPLC. En suivant les indications de la norme ISO 7870-2, le choix de l'entreprise s'arrête sur la carte de Shewart (X, Rm).

3.6. Expliciter la démarche suivie pour justifier le choix de cette carte en faisant référence aux éléments correspondants sur l'**annexe 10**. (C4)

La carte de contrôle du paramètre « pureté du Paclitaxel-3A en sortie d'HPLC » de la carte de Shewart est présentée en **annexe 11**.

BTS Bioqualité		Session 2026
E3 – Management de la qualité	Code : 26BIO3MAQ-1	Page : 4/21

- 3.7. Analyser la carte de contrôle de la pureté du Paclitaxel-3A en sortie d'HPLC. (C2)
- 3.8. Conclure sur la possibilité de valider le paramètre de pureté en appuyant l'argumentaire sur les informations apportées par la carte de contrôle (**annexe 11**), les exigences de l'offre contractuelle (**annexe 6**) et les conditions de mise en œuvre des cartes de contrôle (**annexe 10**). (C2)
- 3.9. Rédiger un relevé de conclusion à destination de l'entreprise BioThera Solutions concernant les résultats obtenus pour ces étapes du contrat. (C2 et C4)

ANNEXE 1
FICHE D'IDENTITÉ DE L'ENTREPRISE

Nom	BQL Pharm
Secteur	Fabrication et conditionnement de matières premières pharmaceutiques (substances actives et excipients) destinées à l'industrie du médicament humain.
Activités principales	<u>Synthèse de principes actifs complexes</u> BQL Pharm développe et produit des molécules thérapeutiques à haute valeur ajoutée, principalement des principes actifs pour médicaments innovants (anticancéreux, antiviraux, agents actifs du système nerveux). Les procédés mis en œuvre s'appuient sur des procédures de chimie fine et de biotechnologie (fermentation, biocatalyse).
	<u>Purification et contrôle qualité</u> L'entreprise assure la purification des substances actives par chromatographie préparative et filtration membranaire, ainsi que leur caractérisation par des analyses poussées (HPLC, spectrométrie de masse, tests microbiologiques). L'entreprise assure également la vérification de la conformité des lots aux spécifications fixées par la pharmacopée et aux exigences des BPF.
	<u>Conditionnement aseptique des excipients</u> BQL Pharm propose le conditionnement en environnement contrôlé d'excipients pharmaceutiques (stabilisants, agents de formulation), notamment par lyophilisation et mise sous atmosphère inerte, afin de garantir la stabilité et la sécurité des ingrédients utilisés dans les formes injectables et orales.
Année de création	2012
Forme juridique	Société Anonyme (SA)
Effectif	87 salariés
Clients	30 laboratoires pharmaceutiques et entreprises de biotechnologies européens
Capacité de production	80 tonnes / an de substances actives 120 tonnes / an d'excipients

ANNEXE 2

DÉCLARATION DE LA POLITIQUE DE L'ENTREPRISE

/// DOCUMENT FICTIF
CRÉÉ POUR LE SUJET

Politique Qualité - BQL Pharm

Engagement de la direction

« La direction de BQL Pharm s'engage à garantir la qualité, la sécurité et la conformité de ses substances actives et excipients pharmaceutiques, dans le respect des exigences réglementaires et des attentes de ses clients. Cette politique s'applique à l'ensemble des activités de synthèse, purification et conditionnement aseptique, et engage chaque collaborateur à agir avec intégrité et responsabilité.

La direction s'engage enfin à allouer les ressources nécessaires, à superviser la mise en œuvre de cette politique et à la revoir annuellement pour en garantir la pertinence et l'efficacité. »

Référentiels applicables

Notre système qualité repose sur :

- le guide des BPF 2024 de l'ANSM,
- les directives européennes 2001/83/CE et 2003/94/CE, relatives aux médicaments à usage humain et à leurs bonnes pratiques de fabrication,
- le code de la santé publique (articles L.5138-1 et suivants) et les décisions de l'ANSM en vigueur,
- les principes ICH Q7, Q9 (gestion du risque qualité), Q10 (amélioration continue du système qualité pharmaceutique), Q12 (gestion des changements),
- les lignes directrices européennes et internationales applicables à la fabrication de matières premières pharmaceutiques.

Principes fondamentaux

1. Conformité réglementaire

BQL Pharm s'engage à respecter les BPF, les directives européennes et le code de la santé publique à chaque étape du cycle de vie du produit (de la réception des matières premières à la distribution).

2. Gestion du risque qualité

La maîtrise des risques est assurée en s'appuyant sur l'ICH Q9 et sur une analyse régulière des processus critiques, grâce à la mise en œuvre d'un système documenté de gestion des risques qualité et des actions correctives/préventives (CAPA).

3. Traçabilité et documentation

Nous assurons une traçabilité complète des opérations via un système documentaire robuste conforme

4. Responsabilité et implication

Chaque collaborateur est impliqué dans la garantie de la qualité des procédures, par une formation initiale et continue, ainsi qu'une définition claire des responsabilités de chacun.

5. Sécurité des patients

Nous donnons une priorité absolue à la sécurité et à la conformité des produits livrés.

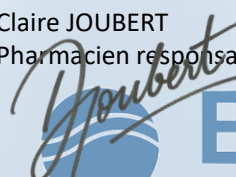
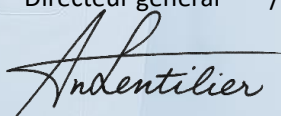
Objectifs stratégiques

- Garantir la conformité à toutes les exigences BPF et réglementaires.
- Prévenir les contaminations croisées et toute défaillance de qualité.
- Assurer la traçabilité des opérations et des produits.
- Promouvoir une culture qualité partagée et l'amélioration continue.

Fait à Martillac, le 30 décembre 2025

André LENTILIER
Directeur général

Claire JOUBERT
Pharmacien responsable



BQL
PHARM

Cette politique fait l'objet d'une communication à l'ensemble du personnel et des partenaires.

BTS Bioqualité		Session 2026
E3 – Management de la qualité	Code : 26BIO3MAQ-1	Page : 7/21

ANNEXE 3
INJONCTION DE L'ANSM

**//\ DOCUMENT FICTIF CRÉÉ
POUR LE SUJET**

MESURES ADMINISTRATIVES - INJONCTIONS

Publié le 10 mai 2026

INJONCTION N° 2026-MP-011-INJ portant sur l'établissement BQL Pharm situé à Martillac (Gironde), Parc technologique Bordeaux Montesquieu

Vu le code de la santé publique (CSP), notamment les articles L. 5138-1, L. 5311-1, L. 5312-1, L. 5313-1, R. 5313-4, et R. 5138-1 et suivants ;

Vu la décision du 30 avril 2024 du directeur général de l'ANSM relative aux bonnes pratiques de fabrication (BPF) des médicaments à usage humain modifiée, notamment sa partie II relative aux BPF pour les substances actives ;

Vu le relevé de situation du 15 janvier 2026 relatif au télé-enregistrement n° 2026-00120 autorisant BQL Pharm à exercer les activités de fabrication, distribution et importation de substances actives, et actant la déclaration de l'activité de fabrication d'excipients ;

Vu le rapport d'inspection ANSM n° INS-BQL-2026-015 daté du 5 mars 2026, consécutif à l'inspection réalisée du 18 au 21 janvier 2026 sur le site de Martillac ;

Vu les observations et engagements transmis par BQL Pharm le 10 avril 2026 ;

Considérant que BQL Pharm est autorisée pour la fabrication, la distribution et l'importation de substances actives, et a déclaré une activité de fabrication d'excipients destinés à entrer dans la composition de médicaments ;

Considérant que l'inspection de janvier 2026 a mis en évidence des non-conformités majeures aux bonnes pratiques de fabrication, compromettant la qualité des matières premières pharmaceutiques ;

Considérant que les dysfonctionnements observés induisent un risque inacceptable de contamination croisée et de non-conformité des produits, notamment au regard des :

1. défaillances dans le processus de traitement des anomalies ;
2. défauts de conception du système informatisé utilisé pour la libération des lots de substances actives ;
3. défaillances dans la gestion du nettoyage des équipements ;

Sanctions

Tout manquement à la présente injonction exposera BQL Pharm à une suspension d'autorisation de tout ou partie de l'activité, conformément à l'article L. 5312-1 du CSP.

Fait à Saint-Denis, le 10 mai 2026

Mme R.....

Adjointe à la direction générale adjointe des opérations

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

BTS Bioqualité		Session 2026
E3 – Management de la qualité	Code : 26BIO3MAQ-1	Page : 8/21

ANNEXE 4
SYNTHÈSE DU RAPPORT D'INSPECTION DE L'ANSM N° INS-BQL-2026-015
DATÉ DU 5 MARS 2026

Processus inspecté	Nettoyage des équipements
Date de l'inspection	18 au 21 janvier 2026
Lieu	BQL Pharm, site de Martillac
Référentiel	Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF)

1. Objet et périmètre de l'inspection

L'inspection a pour objectif d'évaluer la maîtrise du processus de nettoyage des équipements de production et de vérifier la conformité aux :

- procédures internes de l'entreprise,
- exigences réglementaires (BPF, ANSM).

Le périmètre inclut : la préparation des solutions détergentes, le nettoyage mécanique (CIP/brossage), le rinçage, le séchage des équipements, ainsi que la documentation et la formation des opérateurs.

2. Méthodologie

- Analyse documentaire : procédures internes et enregistrements de nettoyage.
- Observation terrain : inspection visuelle des équipements et suivi d'opérations de nettoyage.
- Entretiens : échanges avec les opérateurs de production et les responsables qualité.

3. Constatations

Points positifs	- Contrôles de rinçage (pH, conductivité) prévus, permettant de limiter les risques de résidus chimiques. - Identification proactive par l'entreprise des zones difficiles d'accès au nettoyage. - Documentation obligatoire pour chaque opération de nettoyage (fiches de suivi). - Procédures écrites claires pour la préparation des solutions détergentes. - Existence d'un planning de nettoyage prévisionnel affiché et respecté. - Utilisation de détergents validés conformes aux exigences réglementaires.
Défaillances observées	- Mauvaise utilisation des détergents (concentrations trop fortes). - Zones difficiles d'accès mal nettoyées. - Étapes de nettoyage régulièrement oubliées ou négligées par le personnel. - Documentation de nettoyage incomplète ou absente dans certains cas. - Séchage parfois insuffisant entraînant une possible stagnation d'eau. - Mauvaise gestion des stocks de détergents (faible quantité au regard de l'activité).

4. Conclusion

L'inspection met en évidence une maîtrise partielle du processus de nettoyage.

Les points positifs montrent une structuration documentaire et une volonté d'anticiper les risques (procédures, contrôles de rinçage).

Cependant, plusieurs points critiques subsistent : erreurs humaines, zones mal nettoyées, défauts de traçabilité, gestion des stocks de détergents non maîtrisée...

BTS Bioqualité		Session 2026
E3 – Management de la qualité	Code : 26BIO3MAQ-1	Page : 9/21

ANNEXE 5
EXTRAITS DE LA NORME ISO 2859-1 FIXANT LES RÈGLES D'ÉCHANTILLONNAGE
POUR LES CONTRÔLES PAR ATTRIBUT DES LOTS INDEXÉS, D'APRÈS LE NQA

[...]

10.3 - Détermination d'un plan d'échantillonnage

Le NQA et la lettre-code d'effectif d'échantillon sont utilisés pour trouver le plan d'échantillonnage dans le tableau 3B. Pour un NQA spécifié et un effectif de lot donné, il est possible d'utiliser la même combinaison de NQA et de lettres-code d'effectif d'échantillon, afin de déterminer le plan d'échantillonnage qui convient au contrôle normal, renforcé ou réduit.

Si aucun plan d'échantillonnage n'est disponible pour une combinaison de NQA et une lettre-code d'effectif d'échantillon données, les tableaux orientent l'utilisateur vers une lettre différente. L'effectif d'échantillon à utiliser est alors donné par la nouvelle lettre-code d'effectif d'échantillon et non par la lettre initiale.

[...]

11.1.2 - Plan d'échantillonnage double

Le nombre d'individus d'échantillonnage en première présentation doit être égal à l'effectif du premier échantillon donné par le plan. Si le nombre d'individus non conformes trouvés dans le premier échantillon est inférieur ou égal au premier critère d'acceptation, le lot doit être considéré comme acceptable. Si le nombre d'individus non conformes trouvés dans le premier échantillon est égal ou supérieur au premier critère de rejet, le lot doit être considéré comme non acceptable. Si le nombre d'individus non conformes trouvés dans le premier échantillon est compris entre le premier critère d'acceptation et le premier critère de rejet, on doit contrôler un second échantillon dont l'effectif est donné par le plan. Les nombres d'individus non conformes trouvés dans les premiers et seconds échantillons doivent être cumulés.

Si le nombre cumulé d'individus non conformes est inférieur ou égal au second critère d'acceptation, le lot doit être considéré comme acceptable. Si le nombre cumulé d'individus non conformes est supérieur ou égal au second critère de rejet, le lot doit être considéré comme non acceptable.

BTS Bioqualité		Session 2026
E3 – Management de la qualité	Code : 26BIO3MAQ-1	Page : 10/21

ANNEXE 5 – suite

Tableau 3-B : Plans d'échantillonnage double en contrôle renforcé

Lettre code d'échantillon	Lettre code	Effectif de l'échantillon	Effectif cumulé des échantillons	Niveau de qualité acceptable (NQA), pourcentage d'individus non conformes et non-conformités par 100 individus (contrôle normal)																					
				0,010	0,015	0,025	0,040	0,065	0,10	0,15	0,25	0,40	0,65	1,0	1,5	2,5	4,0	6,5	10	15	25				
				Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re
A				↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
B	1 ^{er} 2 ^e	2 2	2 4															*		↓	↓	↓	↓	↓	↓
C	1 ^{er} 2 ^e	3 3	3 6														*		↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
D	1 ^{er} 2 ^e	5 5	5 10													*		↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
E	1 ^{er} 2 ^e	8 8	8 16															↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
F	1 ^{er} 2 ^e	13 13	13 26															↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
G	1 ^{er} 2 ^e	20 20	20 40															↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
H	1 ^{er} 2 ^e	32 32	32 64															↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
J	1 ^{er} 2 ^e	50 50	50 100															↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓

↓ = Utiliser le premier plan d'échantillonnage figurant sous la flèche. Si l'effectif de l'échantillon est égal ou supérieur à l'effectif du lot, effectuer un contrôle à 100 %.
 ↑ = Utiliser le premier plan d'échantillonnage figurant au-dessus de la flèche.
 Ac = Critère d'acceptation
 Re = Critère de rejet
 * = Utiliser le plan d'échantillonnage simple correspondant (ou, en variante, le plan d'échantillonnage double situé au-dessous, quand il existe).

ANNEXE 6
OFFRE CONTRACTUELLE
POUR UN NOUVEAU CONTRAT DE PRODUCTION PHARMACEUTIQUE

Objet : Synthèse, purification et conditionnement aseptique de la formulation lyophilisée de Paclitaxel-3A (StabilEx®)ⁱ pour médicament injectable anticancéreux

Client : Laboratoire BioThera Solutions

Référence : BTS-CMO-0725

Durée : 24 mois renouvelables

1. Description des prestations

Phase	Détails techniques
Synthèse	Production de 15 tonnes/an de Paclitaxel-3A par biocatalyse
Purification	Chromatographie préparative et filtration membranaire Pureté ≥ 99,4%
Conditionnement	Lyophilisation de StabilEx® sous atmosphère inerte 240 000 flacons / an (4 620 flacons/semaine)

2. Engagements qualité et réglementaires

2.1. Contrôles et traçabilité

- Tests de pureté HPLC et spectrométrie de masse sur chaque lot
- Tests microbiologiques et stabilité par le laboratoire MICRO
- Traçabilité complète via système documentaire BPF

2.2. Indicateurs de performance

- Pureté ≥ 99,4%
- Taux de rejet < 1%
- Capacité minimale sur process critiques ≥ 1,33

3. Responsabilités contractuelles

Partie	Obligations principales
BQL Pharm	- Qualification & validation - Libération des lots - Audit semestriel des lignes de production
BioThera Solutions	- Fourniture des spécifications techniques détaillées - Audits qualité annuels inopinés

ⁱ Clarification produit : Paclitaxel-3A et StabilEx® désignent la même substance active formulée par lyophilisation. StabilEx® est le nom commercial du lot lyophilisé.

ANNEXE 7 **ANALYSE DES ÉTAPES CRITIQUES DE LA FABRICATION DU MÉDICAMENT** **ANTICANCÉREUX**

Étape critique	Items à classer	Classification
Synthèse du médicament anticancéreux par biocatalyse	Préparation des matières premières : - Qualité des substrats - Pureté des substrats	PCP
	Conditions de fermentation : - pH - Température - Oxygénation - Durée	
	Contrôle des enzymes (C-13 taxolase, C-10 deacétylase, C-7 xylosidase) : - Rendement de conversion - Pureté intermédiaire	
Purification par chromatographie préparative	Composition de la phase mobile : - Concentration - pH - Gradient d'élution	PCP
	Débit de la phase mobile : - Impact sur la résolution - Impact sur la capacité de charge	
	Température de la colonne : - Stabilité thermique du médicament anticancéreux	
	Pression du système chromatographique	
	Volume d'injection : - Capacité de charge maximale sans perte de résolution	
Lyophilisation sous atmosphère inerte	Température de congélation	PCP
	Pression de la chambre	
	Température des étagères	
	Durée des cycles	
	Teneur en humidité résiduelle	CQC
Contrôle qualité HPLC et spectrométrie de masse	Validation des méthodes analytiques : - Spécificité - Linéarité - Exactitude - Fidélité	PCP
	Conditions chromatographiques : - Phase mobile - Température - Longueur d'onde	
	Critères d'acceptation : - Limite de détection - Limite de quantification	
	Étalonnage	
	Pureté du produit fini	CQC
	Vérification du respect des CQC	CQC
Libération des lots et CAPA	Gestion proactive des risques qualité	PCP

Paramètre critique du procédé (PCP) : paramètre du procédé dont la variabilité a une incidence sur une caractéristique qualitative critique, et qui doit donc être surveillé ou contrôlé pour garantir que le procédé produit bien la qualité souhaitée.

Caractéristique qualitative critique (CQC) : caractéristique ou propriété physique, chimique, biologique ou microbiologique qui devrait figurer dans une limite, une gamme ou une distribution, approuvée pour garantir la qualité souhaitée du produit.

BTS Bioqualité		Session 2026
E3 – Management de la qualité	Code : 26BIO3MAQ-1	Page : 13/21

ANNEXE 8
EXTRAITS DU GUIDE DES BONNES PRATIQUES DE FABRICATION
MAI 2024

Décision du Directeur général de l'ANSM du 29 décembre 2015, modifiée par les décisions des 30 décembre 2016, 6 mai 2019, 26 novembre 2020, 29 décembre 2022, 7 août 2023 et 28 mai 2024

[...]

PARTIE I

BONNES PRATIQUES DE FABRICATION DES MÉDICAMENTS À USAGE HUMAIN
CHAPITRE 1 : SYSTÈME QUALITÉ PHARMACEUTIQUE

[...]

1. BONNES PRATIQUES DE FABRICATION DES MÉDICAMENTS

1.8. Les bonnes pratiques de fabrication des médicaments constituent un des éléments de la gestion de la qualité qui garantit que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente, selon les normes de qualité adaptées à leur usage et requises par l'autorisation de mise sur le marché, l'autorisation d'essai clinique ou les spécifications du produit. Les bonnes pratiques de fabrication s'appliquent à la fois à la production et au contrôle de la qualité. Les exigences fondamentales des bonnes pratiques de fabrication sont les suivantes :

- (i) Tous les procédés de fabrication sont clairement définis, systématiquement revus à la lumière de l'expérience et montrent qu'ils sont capables de produire de façon répétée des médicaments de la qualité requise et conformes à leurs spécifications ;
- (ii) Les étapes critiques de la fabrication et toutes les modifications importantes sont validées ;

[...]

PARTIE II

BONNES PRATIQUES DE FABRICATION POUR LES SUBSTANCES ACTIVES UTILISÉES
COMME MATIÈRES PREMIÈRES DANS LES MÉDICAMENTS

[...]

12. VALIDATION

12.1. Politique de validation

12.10 La politique globale de la société, son approche et ses intentions en matière de validation doivent être documentées. Ceci inclut la validation des procédés de production, des méthodes de nettoyage, des méthodes analytiques, des méthodes de contrôle en cours de procédé et des systèmes informatisés, ainsi que la validation des personnes responsables de la conception, de la revue, de l'approbation et de la documentation de chaque étape de validation.

BTS Bioqualité		Session 2026
E3 – Management de la qualité	Code : 26BIO3MAQ-1	Page : 14/21

ANNEXE 8 - suite

- 12.11** Les paramètres / caractéristiques critiques doivent normalement être identifiés au stade du développement ou à partir de données historiques, et les limites nécessaires à la reproductibilité des opérations doivent être définies. Ceci doit inclure :
- la définition des caractéristiques critiques de la substance active ;
 - l'identification des paramètres du procédé qui peuvent affecter les caractéristiques critiques de la substance active ;
 - la détermination des limites de chaque paramètre critique à utiliser en routine lors de la fabrication et du contrôle du procédé.
- 12.12** La validation doit s'étendre aux opérations jugées critiques pour la qualité et la pureté de la substance active.

[...]

12.4. Approches de la validation des procédés

- 12.40** La validation d'un procédé (VP) est la preuve documentée que le procédé mis en œuvre à l'intérieur des paramètres établis peut fonctionner de manière efficace et reproductible pour produire un intermédiaire ou une substance active conforme à ses spécifications et à ses caractéristiques de qualité préétablies.
- 12.41** Il existe trois approches pour la validation. La validation prospective est préférable, mais il y a des exceptions pour lesquelles les autres approches peuvent être utilisées. Ces méthodes avec leur domaine d'application sont énumérées ci-après.
- 12.42** La validation prospective doit normalement être réalisée pour tous les procédés des substances actives, comme décrit au point 12.12. La validation prospective conduite sur le procédé d'une substance active doit être achevée avant la distribution commerciale du médicament final fabriqué avec cette substance active.
- 12.43** La validation simultanée peut être conduite lorsque les données sur des lots successifs ne sont pas disponibles, du fait qu'un nombre limité de lots de substance active a été produit, que les lots de substance active sont produits rarement, ou que les lots de substance active sont produits avec un procédé validé qui a été modifié. Avant l'achèvement de la validation simultanée, les lots peuvent être libérés et utilisés dans le médicament final pour la distribution commerciale, sur la base d'une surveillance et d'un contrôle minutieux des lots de substance active.
- 12.44** Par exception, la validation rétrospective peut être faite pour des procédés bien établis qui ont été utilisés sans modification significative de la qualité de la substance active suite à des modifications de matières premières, d'équipements, de systèmes, d'installations ou du procédé de production.

[...]

BTS Bioqualité		Session 2026
E3 – Management de la qualité	Code : 26BIO3MAQ-1	Page : 15/21

ANNEXE 8 - suite

12.5. Programme de validation des procédés

- 12.50** Le nombre de productions à réaliser pour la validation doit dépendre de la complexité ou de l'importance des modifications du procédé à prendre en compte. Pour la validation prospective et la validation simultanée, trois lots de production consécutifs réussis doivent être pris comme une valeur guide, mais il peut exister des situations où des réalisations supplémentaires sont justifiées pour prouver la régularité du procédé (par exemple, des procédés complexes de substance active ou des procédés de substance active avec des temps d'achèvement qui ont été prolongés). Pour la validation rétrospective, en général, les données sur 10 à 30 lots consécutifs doivent être examinées pour prouver la régularité du procédé, mais moins de lots peuvent être examinés si cela est justifié.
- 12.51** Les paramètres critiques du procédé doivent être contrôlés et surveillés pendant les études de validation du procédé. Les paramètres du procédé sans rapport avec la qualité, comme les variables contrôlées pour minimiser la consommation d'énergie ou l'utilisation des équipements, n'ont pas besoin d'être inclus dans la validation du procédé.

[...]

ANNEXE BPF : QUALIFICATION ET VALIDATION

[...]

Cette annexe décrit les principes de qualification et de validation qui s'appliquent aux installations, aux équipements, aux utilités et aux procédés utilisés pour la fabrication de médicaments, et qui peuvent être appliqués éventuellement aux substances actives [...], tel que transcrit en droit national par décision du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Les BPF stipulent que le fabricant doit contrôler les aspects critiques des opérations qu'il met en œuvre au moyen de qualification et de validation tout au long du cycle de vie du produit et du procédé. Tout changement planifié relatif aux installations, aux équipements, aux utilités et aux procédés, susceptible d'avoir un impact sur la qualité du produit, doit être formellement documenté, et l'impact sur le statut de validation ou la stratégie de contrôle évalué. Les systèmes informatisés utilisés pour la fabrication de médicaments doivent également être validés selon les dispositions de l'Annexe 11. Les concepts et recommandations figurant dans l'ICH Q8, Q9, Q10 et Q11 doivent aussi être pris en compte.

5. VALIDATION DU PROCÉDÉ

- 5.1.** Les exigences et principes exposés dans ce chapitre s'appliquent à la fabrication de toutes les formes pharmaceutiques. Ils couvrent la validation initiale des nouveaux procédés, les validations ultérieures des procédés modifiés, les transferts entre sites et la vérification de procédé en continu. Il est implicite, dans cette annexe, qu'un procédé robuste de développement de produit est en place pour permettre à la validation du procédé d'être menée à bien.
- 5.2.** Le chapitre 5 doit être utilisé conjointement avec la ligne directrice actuelle de l'EMA (European Medicines Agency) sur la validation du procédé.

[...]

BTS Bioqualité		Session 2026
E3 – Management de la qualité	Code : 26BIO3MAQ-1	Page : 16/21

ANNEXE 8 – suite

Validation traditionnelle

- 5.18.** Dans l'approche traditionnelle, un certain nombre de lots du produit fini sont fabriqués dans des conditions de routine pour confirmer la reproductibilité.
- 5.19.** Le nombre de lots fabriqués et le nombre d'échantillons prélevés doivent reposer sur des principes de gestion du risque qualité, permettre d'établir la gamme normale de variations et tendances, et produire suffisamment de données pour l'évaluation. Chaque fabricant doit impérativement déterminer et justifier le nombre de lots nécessaire pour démontrer que le procédé de fabrication est systématiquement capable de délivrer un produit de la qualité requise.
- 5.20.** Sans préjudice du point 5.19, il est généralement jugé acceptable qu'un minimum de trois lots consécutifs fabriqués dans des conditions de routine puisse constituer une validation du procédé. Un nombre de lots différent peut être justifié en tenant compte du fait que les méthodes de fabrication utilisées sont standard, ou que des produits ou procédés similaires sont déjà utilisés sur le site. Un premier exercice de validation avec trois lots peut nécessiter d'être complété par d'autres données obtenues avec des lots suivants à titre d'exercice de vérification en continu du procédé.
- 5.21.** Un protocole de validation du procédé doit être préparé et doit définir les paramètres critiques du procédé (PCP), les attributs qualité produit critiques (AQC) et les critères d'acceptation connexes qui doivent reposer sur les données du développement et les connaissances documentées du procédé.

ANNEXE 9
PLAN D'ÉCHANTILLONNAGE
DU SUIVI DE PURETÉ DES LOTS PILOTES DE PACLITAXEL-3A (STABILEX®)

1) Objectif

Garantir la représentativité des échantillons analysés par HPLC et la conformité statistique aux exigences BPF 2024, ICH Q2(R1) et ISO 2859-1, en vue de réaliser une étude de capabilité à court terme sur 20 lots pilotes.

2) Définition des lots pilotes

Chaque lot pilote de production progressive totalise 2000 flacons. Le plan d'échantillonnage s'applique à chaque lot pilote individuellement.

3) Stratégie d'échantillonnage

a) Nombre de sous-échantillons

Trois flacons par lot pilote sont prélevés en « début », « milieu » et « fin » de la production du lot.

b) Méthode de prélèvement

Parmi les flacons du lot, numérotés de 1 à 2000 : sélectionner des flacons aux numéros 200 (10%), 1 000 (50%) et 1 800 (90%) à ± 50 positions autour de chaque cible pour réduire le risque de biais positionnel.

c) Constitution de l'échantillon composite

Pour constituer l'échantillon composite unique par lot : ouvrir chaque flacon sélectionné, prélever une quantité égale de lyophilisat (50 mg), homogénéiser dans un bécher stérile par agitation contrôlée et transférer le composite (150 mg) dans un flacon propre étiqueté.

d) Fréquence

Un échantillon composite sera constitué par lot pilote, soit 20 échantillons composites.

e) Étiquetage et traçabilité

Chaque sous-échantillon (flacon) et l'échantillon composite portent :

- le numéro du lot pilote,
- la date de prélèvement,
- le numéro de flacon (position (10%, 50%, 90%) et position réelle tirée),
- l'identification du préleveur.

Conserver l'échantillon à l'abri de l'humidité et de l'air (atmosphère inerte) avant analyse.

f) Transport vers le laboratoire

Utiliser des contenants étanches, étiquetés, avec suivi de la chaîne du froid (température contrôlée 2–8 °C). Transporter au laboratoire de contrôle de qualité dans les 2 heures suivant le prélèvement.

4) Traçabilité

- Documenter tout écart (CAPA),
- Conserver les reçus d'analyse dans le dossier de lot.

BTS Bioqualité		Session 2026
E3 – Management de la qualité	Code : 26BIO3MAQ-1	Page : 18/21

ANNEXE 10

DONNÉES TIRÉES DES NORMES ISO 7870-1, 7870-2 ET 7870-6 POUR LA DÉTERMINATION ET LE PARAMÉTRAGE DE CARTES DE CONTRÔLE

Les cartes de contrôle de Shewhart, décrites dans l'ISO 7870-2, sont la référence fondamentale pour la maîtrise statistique des procédés. En reportant sur un graphique une statistique d'échantillon (moyenne, étendue, individu) et des limites de contrôle à $\pm 3\sigma$, ces cartes permettent de détecter rapidement les dérèglages importants d'un procédé de fabrication. Leur simplicité de mise en œuvre et leur robustesse justifient leur utilisation en phase opérationnelle courante, notamment pour des changements brusques de la moyenne ou de la variabilité dus aux causes aléatoires. Néanmoins, ces cartes témoignent d'une relative insensibilité aux petits écarts, ce qui les rend moins pertinentes pour les procédés de production en vrac (gaz, liquide, poudres, etc.).

Les cartes EWMA (Exponentially Weighted Moving Average), décrites dans l'ISO 7870-6, calculent, à chaque échantillon, une moyenne mobile pondérée exponentiellement de tous les résultats antérieurs, avec une constante de lissage λ . En pondérant fortement les observations récentes, elles détectent plus tôt les dérives lentes ou modérées ($0,5\sigma$ à 2σ) tout en restant peu sensibles aux écarts aléatoires. Les cartes EWMA alertent donc sur les dérives progressives lentes du procédé qui passeraient inaperçues avec une carte de Shewhart.

Démarche globale

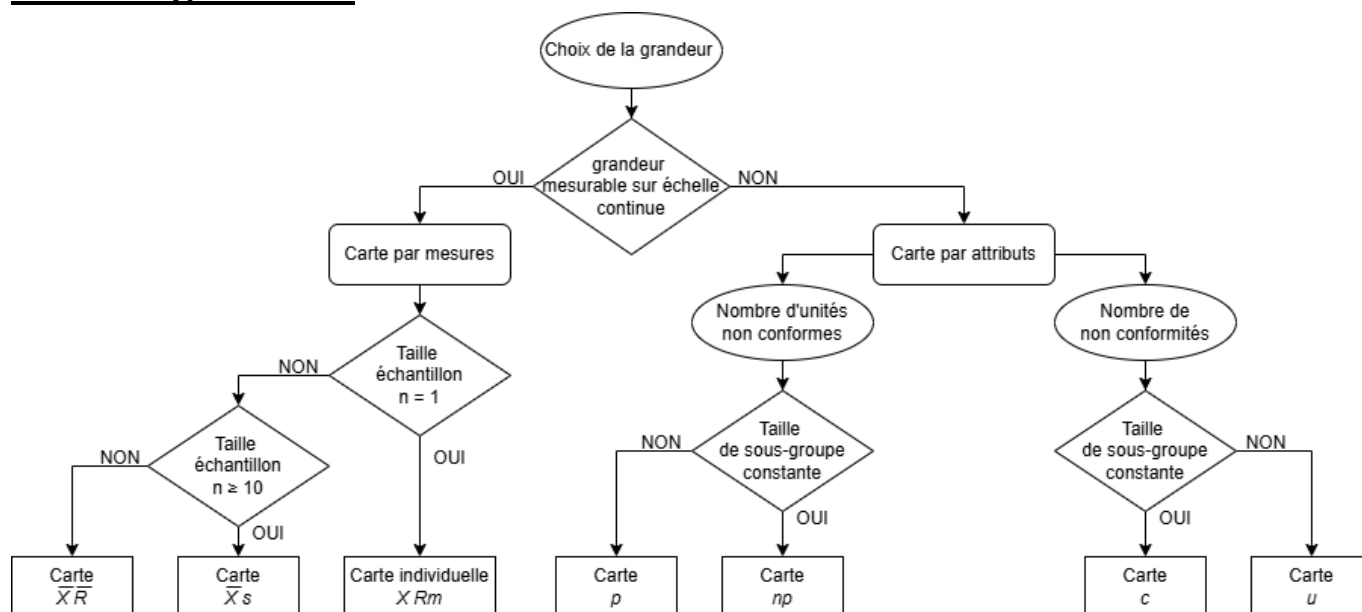
- Phase 1 (constitution des limites) :

Cette phase suppose la collecte d'au moins 25 observations individuelles successives (§ 7.1). La moyenne initiale « μ_0 » et l'écart-type « σ_0 » ou l'étendue « $\bar{R}_0$ » moyens y sont calculés pour déterminer les paramètres d'une carte de contrôle temporaire permettant de retirer les données affectées par des causes assignables jusqu'à obtention d'une série sans signaux hors limites, avant de fixer les limites de contrôle définitives.

- Phase 2 (suivi de production) :

Les limites calculées en fin de phase 1 sont conservées et la surveillance en continu des valeurs paramètres de la carte de contrôle est assurée pour détecter rapidement toute cause assignable.

Choix du type de carte



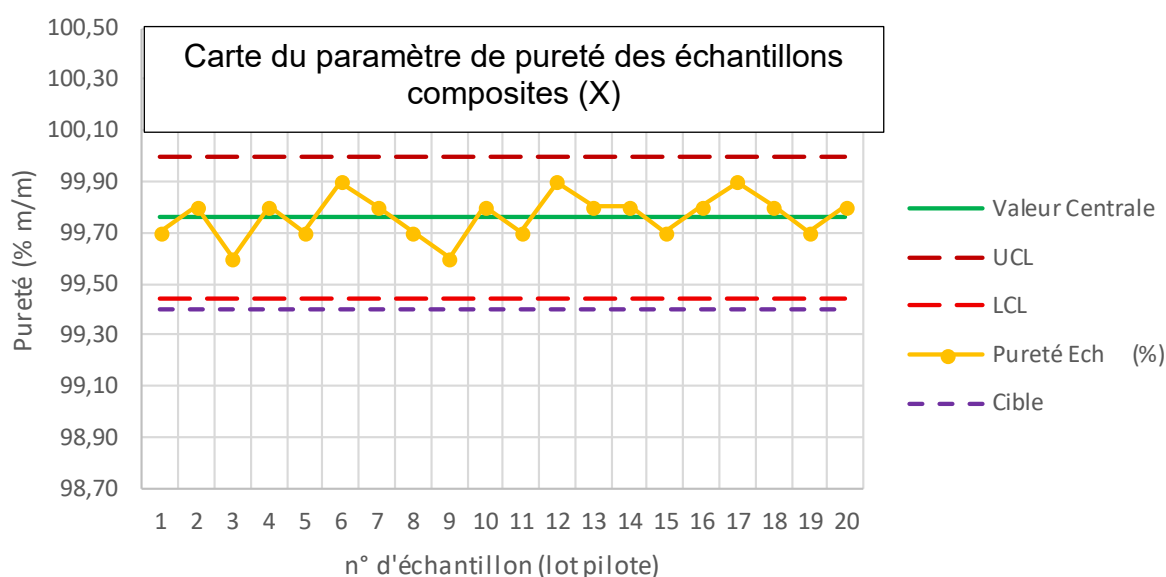
ANNEXE 11

SUIVI DE LA PURETÉ DU PACLITAXEL-3A EN SORTIE D'HPLC

Résultats de pureté mesurée par HPLC en en % (m/m) pour les 20 lots pilotes

Lot pilote		Pureté en % (m/m)
1		99,70
2		99,80
3		99,60
4		99,80
5		99,70
6		99,90
7		99,80
8		99,70
9		99,60
10		99,80
11		99,70
12		99,90
13		99,80
14		99,80
15		99,70
16		99,80
17		99,90
18		99,80
19		99,70
20		99,80
Paramètre statistique de position ($\bar{X}$ ou X)	Valeur centrale	99,77
	Limite de contrôle supérieure (U_{CL})	100,00
	Limite de contrôle inférieure (L_{CL})	99,44
Paramètre statistique de dispersion (R , s ou R_m)	Valeur centrale	0,12
	Limite de contrôle supérieure (U_{CL})	0,40
	Limite de contrôle inférieure (L_{CL})	0,00

Carte de contrôle de suivi de la pureté du Paclitaxel-3A en sortie d'HPLC



ANNEXE A (À COMPLÉTER ET À RENDRE AVEC LA COPIE)

ANALYSE DE CRITICITÉ DES DÉFAILLANCES DE NETTOYAGE DES ÉQUIPEMENTS

Défaillance observée par l'ANSM	Effet potentiel	G* (1-10)	F* (1-10)	Criticité	Justification de la cotation
Mauvaise utilisation des détergents (concentrations trop fortes)					
Zones difficiles d'accès au nettoyage					
Mauvaise gestion des stocks de détergents					
Séchage parfois insuffisant entraînant une possible stagnation d'eau					
Documentation de nettoyage incomplète ou absente dans certains cas					
Étapes de nettoyage régulièrement omises par le personnel					

F* : fréquence - G* : gravité

BTS Bioqualité		Session 2026
E3 – Management de la qualité	Code : 26BIO3MAQ-1	Page : 21/21

NOM DE FAMILLE (naissance) :
(en majuscules)

[illegible]

PRENOM :
(en majuscules)

[illegible]

N° candidat :

[illegible]

N° d'inscription :

--	--	--

(Les numéros figurent sur la convocation, si besoin demander à un surveillant.)

Né(e) le :



Liberté • Égalité • Fraternité
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE