HAL
open science

D'ICH Q8 à Q10 : la maîtrise des changements dans un système de gestion de la qualité

Marine Daubé

To cite this version:

Marine Daubé. D'ICH Q8 à Q10 : la maîtrise des changements dans un système de gestion de la qualité. Sciences pharmaceutiques. 2014. dumas-01104900

HAL Id: dumas-01104900

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01104900

Submitted on 19 Jan 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université de Bordeaux

U.F.R des SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2014 Thèse n° 41

Thèse pour l'obtention du

DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 28 mai 2014

Par

Marine DAUBÉ

Née le 18 octobre 1986

D'ICH Q8 A Q10 :

LA MAITRISE DES CHANGEMENTS

DANS UN SYSTEME DE GESTION DE LA QUALITE

Directeur de thèse :

Madame Catherine HEUREUDE

Membres du Jury :

Madame Céline Ohayon	**Présidente**
Madame Catherine Durandeau	**Jury**
Madame Catherine Heureude	**Jury**

Table des Matières

Table des Matières **1**

Remerciements **6**

Abréviations **7**

Introduction **8**

Partie 1 : La gestion de la Qualité et de la conformité pharmaceutique des laboratoires pharmaceutiques **9**

1 Définition **9**

1.1 La Qualité 9

1.2 Qu'est-ce qu'un client ? 9

1.2.1 Client externe à l'entreprise 10

1.2.2 Client interne à l'entreprise 10

1.3 Un système Qualité 11

2 Les enjeux de la Qualité **12**

2.1 Enjeux stratégiques 13

2.2 Enjeux économiques 13

3 Les exigences pharmaceutiques **14**

3.1 L'autorisation d'ouverture de l'établissement pharmaceutique 14

3.1.1 Une exigence réglementaire européenne 14

3.1.2 Un dossier de demande d'ouverture d'établissement pharmaceutique 14

3.2 L'autorisation de mise sur le marché (AMM) 15

3.2.1 Les référentiels réglementaires 15

4 Un système Qualité pharmaceutique adaptée aux besoins de l'AMM et s'appuyant sur l'ISO 9001 : les ICH Q8 – Q9 – Q10. ..... **19**

4.1 International Organization for Standardization 19

4.2 ICH : International Conference on Harmonization 20

4.3 ICH Q8 "Pharmaceutical Development " 20

5 ICH Q9 : la gestion du risque qualité 24

5.1 Définitions 24

5.1.1 Le risque 24

5.1.2 L'analyse de risque 24

5.2 Objectifs 24

5.3 Les référentiels 25

5.3.1 Norme ISO 31000 : 2009 " Management du risque – Principes et lignes directrices " 25

5.3.2 ICH Q9 " Quality Risk Management " 26

5.4 Les outils qualité permettant d'optimiser l'analyse de risque 28

5.4.1 Brainstorming 29

5.4.2 QQOQCP 29

5.4.3 Méthode 5M - Le Diagramme d'Ishikawa 29

5.4.4 Le diagramme de Pareto 30

5.5 Les outils de management du risque Qualité 32

5.5.1 L'Analyse Préliminaire des Risques : APR. 32

5.5.2 AMDEC Analyse des Modes de Défaillance, de leur Effets et de leur Criticité. Outil d'Amélioration Continue 33

5.5.3 Evaluation globale des risques résiduels 35

5.5.4 Analyse des risques et de l'exploitabilité (HAZOP) 35

5.5.5 Analyse des dangers et points critiques pour leur maîtrise (HACCP) 37

5.5.6 L'arbre de défaillance (FTA = Fault Tree Analysis) 39

5.6 ICH Q10 " Pharmaceutical Quality System " (PQS) 41

Partie 2 : Maîtrise des changements ou Change Control 43

1 Définitions 43

1.1 Les déviations 43

1.2 La maîtrise des changements : domaine d'application 43

2 ICH Q10 44

3 Les étapes d'une demande de changement 46

3.1 Création 46

3.2 Evaluation de la demande de changement 46

3.3 Suivi et clôture 47

4 Les critères de modifications 49

4.1 Les raisons scientifiques, techniques et économiques 49

5 Les impacts des modifications 49

5.1 Les impacts entre l'organisme et les fournisseurs 50

5.2 Les impacts sur l'autorisation d'ouverture de l'établissement 50

5.3 Les impacts sur l'autorisation de mise sur le marché (AMM) 51

5.3.1 Notion de variation selon le CSP 51

5.3.2 Les variations selon le référentiel européen 51

5.3.3 Les variations selon le référentiel américain 52

5.4 Les impacts sur la qualification et la validation 53

5.5 L'impact sur la documentation 56

5.6 Les contrôles physiques, chimiques et microbiologiques 57

6 Les classifications des changements 57

6.1 Conclusion 59

***7* La gestion des changements via un système informatique 59**

7.1 Un exemple d'application développé spécialement pour un laboratoire 60

7.2 Le module Demande de Changement : 60

7.3 Les étapes de la demande de changement 61

8 Les acteurs et leur rôle dans la demande de changement 64

8.1 L'initiateur 64

8.2 Le coordinateur site 65

8.3 Le comité d'évaluation 65

8.4 Rôle des experts du comité d'évaluation 66

8.4.1 L'expert Assurance Qualité 66

8.4.2 L'expert Validation/Qualification 66

8.4.3 L'expert HSES (Hygiène Sécurité Environnement Sureté) 67

8.4.4 L'expert réglementaire 67

9 Les caractéristiques majeures du système informatisé 69

10 Indicateurs du système 69

11 Amélioration à apporter au système de gestion des changements 70

CONCLUSION 71

BIBLIOGRAPHIE 72

Remerciements

Mme Catherine HEUREUDE,
Enseignante en Qualitologie à l'Université de Bordeaux.
Pour l'honneur que vous nous faite en acceptant la direction de cette thèse.

Mme Céline OHAYON,
Professeur d'Hydrologie et Directeur Qualité du LHE.
Pour l'honneur que vous nous faite en acceptant la présidence de cette thèse.

Mme Catherine DURANDEAU,
Docteur en Pharmacie, officier des Palmes académiques et chevalier de l'Ordre National du Mérite, Secrétaire Général du GIPSO et ancien Maitre de Conférence à l' l'Université Bordeaux Segalen.
Pour l'honneur que vous nous faite en acceptant de juger ce travail.

Je souhaite remercier chacune d'entre vous pour avoir accepté de faire partie de mon jury.
Merci pour votre implication dans la filière industrie de la faculté de pharmacie de Bordeaux.
Veuillez trouver dans ce travail, l'expression de ma plus profonde reconnaissance.

A ma famille,
Je vous remercie de m'avoir soutenue toutes ces années et d'avoir toujours cru en moi.
Ce sont vos conseils et vos encouragements qui m'ont permis de trouver ma voie.

A mes amis de toujours,
Depuis toutes ces années, et malgré des chemins divergents, rien n'a changé. Merci pour votre soutien et cette amitié exceptionnelle qui nous unira toujours.

A mes amis pharmaciens,
Quel beau parcours accompli ! Grace à vous, ces années sont passées en un éclair, alimentées de rire et de stress ! Mais surtout, de moments uniques et inoubliables !
Leslie, Marion, Juliette et Francis nos rendez-vous sont programmés, au pain d'Emeline à Saint Jean, à Paris, à Rouen ou en Guadeloupe ! Ma petite boule d'énergie Tiphaine, mon binôme, mon amie. Mon Jibouille avec qui j'ai pu effectuer une partie de la transition. Gaétan, Chady et d'autres. De magnifiques rencontres avec lesquelles j'ai passé de très bons moments.

Et à Arthur.

Abréviations

AMDEC : Analyse des Modes de Défaillances, de leurs Effets et leur Criticité

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de sécurité du Médicament et des produits de Santé

AQ : Assurance Qualité

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

CAPA : *Corrective Action and Preventive Action*

CCP : *Critical Control Point*

CCRF: *Control Request Form*

CRSF: *Conformance Regulatory Strategy Form*

CTD : *Commun Technical Document*

CSP : Code de la Santé Publique

EMA: Agence Européenne du Médicament

FDA: *Food and Drug Administration*

GMP: *Good Manufacturing Practices*

GRA: *Global Regulatory Affairs*

ICH: *International Conference on Harmonization*

QC : Qualification de Conception

QI : Qualification d'Installation

QO : Qualification opérationnelle

QP : Qualification des Performances

QQOQCP : Qui Quoi Où Quand Comment Pourquoi

RSO: *Regulatory Site Officer*

TOC: *Table of Content*

Introduction

L'activité d'un établissement pharmaceutique, est encadrée par un contexte réglementaire spécifique. Des exigences strictes doivent être appliquées tout au long du cycle de vie du médicament afin de garantir la qualité des médicaments mis sur le marché et la sécurité des patients. Il convient donc pour les industries pharmaceutiques de mettre en place un système gestion de la qualité performant et précis, permettent de garantir la maîtrise de chacune de ses activités.

Mais pour assurer sa pérennité, l'entreprise doit effectuer des changements, aussi bien au niveau de son organisation propre qu'au niveau des procédés de fabrication (remplacements d'équipement par exemple) et du médicament lui-même (changement d'une méthode de contrôle par exemple).

Les activités de l'entreprise, en place ou à entreprendre, comportent une part de risque et d'incertitude. Pour que l'entreprise soit performante et s'inscrive dans une démarche d'amélioration continue, il est impératif d'avoir une connaissance parfaite des procédés et de maîtriser les risques associés pour pouvoir les prévenir et les corriger à leur source. De même, avant de mettre en place un changement, il est indispensable d'évaluer les impacts que ceux-ci peuvent avoir sur la qualité du médicament. Pour prendre en compte ces modifications, les entreprises mettent en place un système de gestion, appelé change control. Il fait partie intégrante du système d'assurance de la qualité et constitue une exigence réglementaire.

Dans un premier temps, cette thèse aura pour objectif de définir la notion de qualité au sein d'une industrie pharmaceutique, d'établir quels en sont les enjeux et d'effectuer un état des lieux des exigences réglementaires qui s'y appliquent. Après avoir présenté les directives adaptées aux industries pharmaceutiques, notamment à travers les ICH Q8, Q9 et Q10, les éléments indispensables pour assurer la pérennité d'une entreprise seront détaillés. Parmi ces outils, l'analyse de risque est un composant clé du système qualité et de l'amélioration continue.

Dans une seconde partie, le système de gestion des modifications, inscrit dans le système de gestion et de maîtrise de la qualité, sera présenté. L'objectif sera d'expliquer son domaine d'application sur un site de production pharmaceutique. Les différentes étapes et les acteurs participant au processus seront énumérés, ainsi que les outils de gestion utilisés. Nous verrons enfin l'intérêt d'un système informatisé dans la gestion des modifications.

Partie 1 : La gestion de la Qualité et de la conformité pharmaceutique des laboratoires pharmaceutiques

L'industrie pharmaceutique est soumise à des conditions réglementaires précises qui permettent de garantir la sécurité des médicaments. Depuis de nombreuses années et afin de s'adapter au marché, la profession pharmaceutique s'est engagée dans une démarche qualité permettant de concilier exigences de qualité, productivité et maîtrise des coûts.

1 Définition

1.1 La Qualité

La Qualité est " l'aptitude d'un ensemble de caractéristiques intrinsèques à un produit, un système ou un processus à satisfaire des exigences. (ICH Q9) "On retrouve cette approche dans la certification de la norme ISO 9000 – 2000 § 3.1.1. Elle correspond globalement à l'ensemble des actions mises en place par une entreprise pour atteindre ses objectifs afin de satisfaire le client.

Dans la pratique, la qualité se décline sous deux formes :

- La qualité externe : c'est lorsqu'un produit ou service répond parfaitement aux besoins et attentes des clients.
- La qualité interne : C'est la maîtrise et l'amélioration du fonctionnement de l'entreprise. Les bénéficiaires en sont la direction, le personnel de l'entreprise, les actionnaires … et bien sûr les clients. [1]

Il est donc difficile de faire de la qualité externe sans faire de qualité interne.

1.2 Qu'est-ce qu'un client ?

Dans le dictionnaire français, un client est une personne qui reçoit d'une entreprise, contre paiement, des fournitures commerciales ou des services. [2]

D'une manière plus globale, le client est le destinataire d'un produit proposé par le fournisseur. Il peut être interne ou externe à l'entreprise.

1.2.1 Client externe à l'entreprise

Un organisme peut faire appel à un fournisseur pour satisfaire son client. Le terme client est alors utilisé à la fois pour la relation Client/Organisme et pour la relation Organisme/Fournisseur où le premier joue le rôle du client.

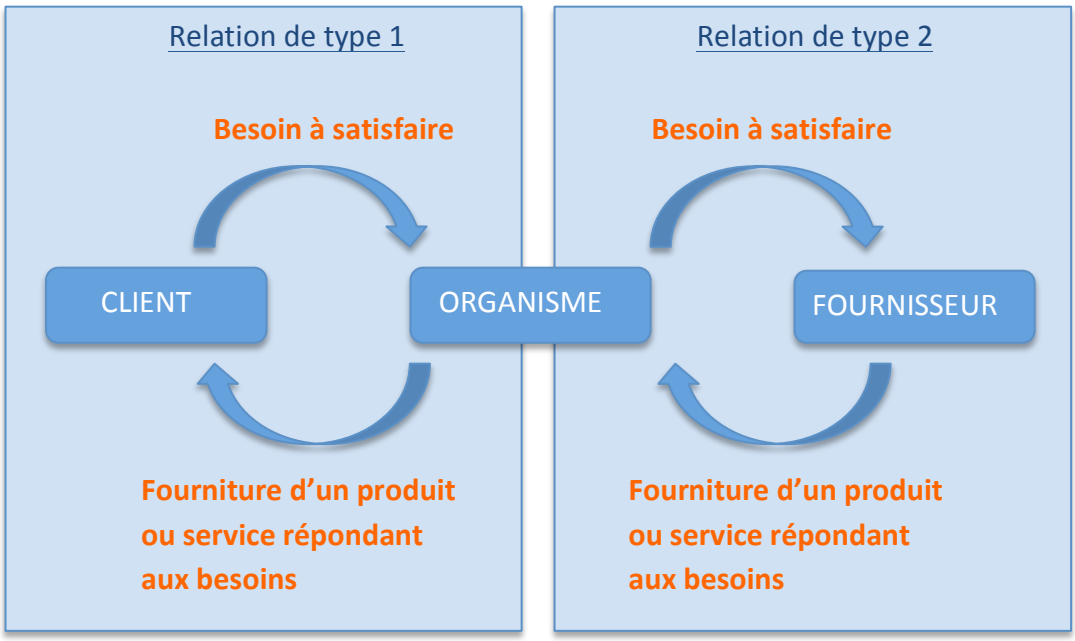


Figure 1 : 2 types de relation Client – Fournisseur

1.2.2 Client interne à l'entreprise

Dans l'industrie pharmaceutique, les interactions sont multiples et complexes. C'est pourquoi il est conseillé de décomposer l'activité en sous-divisions plus facilement contrôlables. Cela permet également de décloisonner l'entreprise et d'améliorer la communication. Ces sous-divisions sont communément appelées " processus" et représentent l'ensemble des ressources et des activités liées qui transforment des éléments entrants en éléments sortants. [3]

Le cycle du médicament en industrie pharmaceutique est alors une succession de processus imbriqués les uns dans les autres. Les différents services de l'entreprise deviennent clients et fournisseurs les uns et des autres. La maîtrise de cette approche processus permet de satisfaire les besoins explicites et implicites des clients de chacun des processus .Elle est essentielle pour garantir la qualité du médicament et la sécurité du patient.

Afin d'assurer la pérennité de la qualité, il est important de mettre en place un système qualité et rechercher en permanence à s'améliorer. " C'est réfléchir pour ne plus subir. C'est anticiper ". [4]

1.3 Un système Qualité

D'après l'ISO 9001 et l'ICH Q10, un système Qualité est un modèle de système efficace de management de la qualité pour l'industrie pharmaceutique.

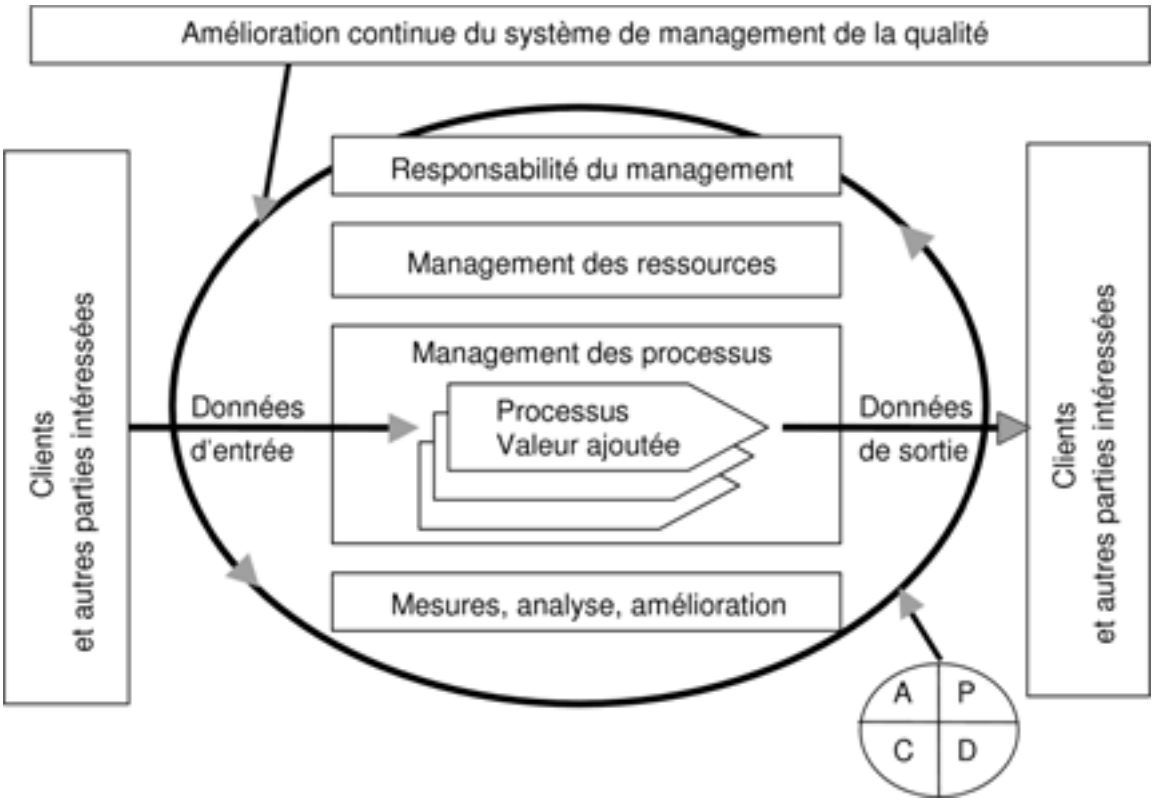


Figure 2 : Modèle d'un système de management de la qualité basé sur des processus

Un système de management de la qualité (SMQ) définit et fixe la politique et les objectifs qualité d'une organisation. Pour atteindre ces objectifs, il est important de suivre une méthode de gestion de la qualité, comme la méthode PDCA ou roue de Deming. Elle se déroule en 4 étapes et doit permettre d'évoluer vers une démarche d'amélioration continue.

1) *Plan* : Préparer, planifier (ce que l'on va réaliser)
2) *Do* : Développer, réaliser, mettre en œuvre (le plus souvent, on commence par une phase de test)

3) *Check* : Contrôler, vérifier
4) *Act* (ou *Adjust*): Agir, ajuster, réagir (si on a testé à l'étape *Do*, on déploie lors de la phase *Act*)

Par son bon fonctionnement, un SMQ assure :

- L'application sans faille des méthodes établies,
- La mise en œuvre de procédures et d'instructions pertinentes nécessaires pour atteindre les buts visés, impliquant une maîtrise du système documentaire,
- Le repérage des problèmes et leur résolution,
- La révision et l'amélioration continue des méthodes, produits et services par l'identification, l'évaluation et le contrôle des risques Qualité.
- Une traçabilité des actions effectuées

La mise en place d'un système qualité dans une entreprise reste un moyen très efficace pour se démarquer et renforcer sa compétitivité.

2 Les enjeux de la Qualité

Les laboratoires pharmaceutiques sont régis par deux types d'exigences : les exigences réglementaires/pharmaceutiques qui définissent les conditions de fabrications précises et les exigences attendues par le client/patient.

L'objectif d'un laboratoire est donc de satisfaire les besoins exprimés par le client, au travers de la réalisation du produit ou service, conforme aux spécifications.

(Spécification : document précisant clairement les caractéristiques du produit aux différentes étapes de son élaboration).

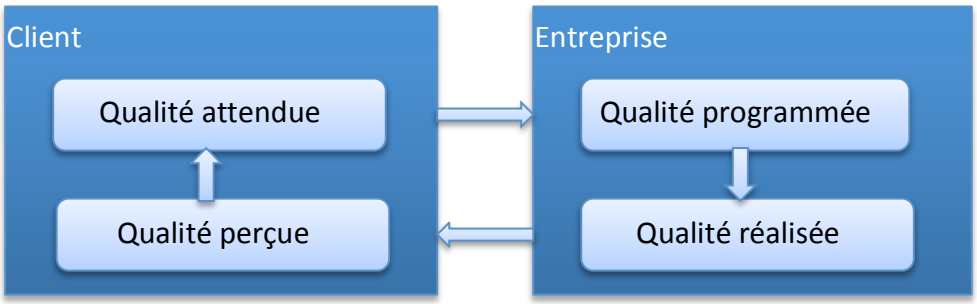


Figure 3 : Adéquation entre les exigences clients/entreprise

2.1 Enjeux stratégiques

La qualité pour le client dépend de ses attentes et de la perception qu'il a du produit. Or il peut arriver pendant la production qu'il y ait des aléas qui interfèrent sur la qualité définie initialement. Si l'entreprise anticipe les attentes du client et améliore la qualité de conception, la qualité perçue par le client ne pourra qu'être supérieure à ses attentes et le client sera satisfait. Cette notion de satisfaction entraîne la notion de fidélisation du client.

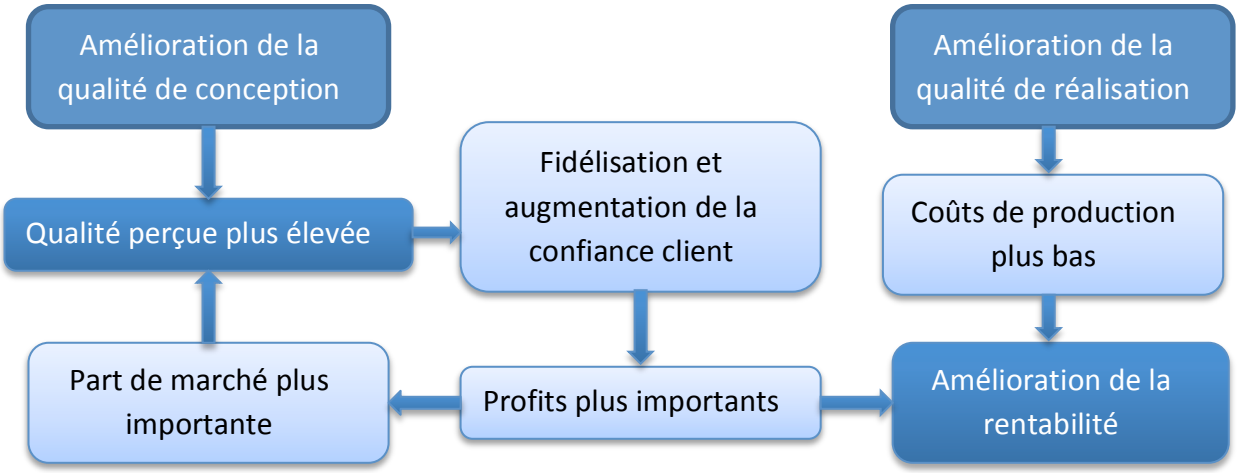


Figure 4 : Enjeux stratégiques

Ainsi l'amélioration de la qualité de conception conduit à l'amélioration de la qualité perçue, et de ce fait, à une part de marché plus importante.

2.2 Enjeux économiques

La qualité est couteuse pour l'entreprise mais l'absence de qualité est d'autant plus onéreuse. En effet, il s'avère généralement plus coûteux de corriger les défauts ou les erreurs que de bien faire du premier coup. En outre, le coût de la non-qualité est d'autant plus important qu'elle est détectée tardivement [1]. L'amélioration de la qualité de fabrication permet de produire à un coût inférieur.

Dans ces deux cas, l'amélioration de la qualité entraine une meilleure rentabilité soit un retour sur investissement (ROI = *Return Of Investissement).*

De plus, les exigences réglementaires obligent les entreprises à investir dans la lutte contre la non conformité. La qualité de l'entreprise se traduit par sa conformité aux exigences pharmaceutiques notamment au respect des BPF.

Ainsi la qualité d'un produit (service) correspond à l'adéquation entre les exigences clients/entreprise, exigences réglementaires et Autorités de tutelle.

3 Les exigences pharmaceutiques

En France, les opérations pharmaceutiques telles que la fabrication, l'importation et l'exportation ainsi que la distribution des médicaments ne peuvent s'effectuer que dans des établissements pharmaceutiques et doivent impérativement respecter un environnement réglementaire précis et strict.

3.1 L'autorisation d'ouverture de l'établissement pharmaceutique

3.1.1 Une exigence réglementaire européenne

Tout établissement de l'Union Européenne fabricant des médicaments doit obligatoirement être titulaire d'une autorisation d'ouverture d'établissement pharmaceutique. Si les médicaments sont exportés en dehors de l'Union Européenne, leur fabrication peut être soumise à des exigences supplémentaires émises par le pays destinataire. Ainsi pour exporter aux Etats-Unis, l'établissement doit obtenir un agrément de la Food and Drug Administration (FDA).

En France, l'autorisation d'ouverture fait suite à une autorisation délivrée par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). [5]

3.1.2 Un dossier de demande d'ouverture d'établissement pharmaceutique

Le dossier est déposé auprès des autorités compétentes qui donnent ou non l'autorisation d'ouverture. Il comprend plusieurs types d'informations dont celles concernant :

- l'entreprise et le type d'activité
- le pharmacien responsable, intérimaire et délégué
- l'établissement pharmaceutique et la description des locaux, des équipements, des formes pharmaceutiques fabriquées…

L'établissement doit exercer son activité en conformité avec l'autorisation d'ouverture qu'il a obtenue.

3.2 L'autorisation de mise sur le marché (AMM)

3.2.1 Les référentiels réglementaires

3.2.1.1 Le code de la santé publique (CSP)

Le CSP est le texte réglementaire régissant la fabrication et la distribution des médicaments consommables. Il détermine les droits, devoirs et responsabilités de chacun suivant son rôle dans la Santé Publique. Publié au Journal Officiel du 22 juin 2000, par l'Ordonnance n°2000-548 du 15 juin 2000, il est composé d'articles législatifs et réglementaires qui établissent les règles à appliquer pour garantir la maîtrise de la qualité concernant les activités liées au médicament. Il est sans cesse modifié du fait du progrès des idées et des techniques et de l'évolution du droit communautaire. [6]

D'après l'article L.5121-8 du CSP, toutes les spécialités pharmaceutiques ou tout autre médicament fabriqué industriellement doivent, avant leur commercialisation, faire l'objet d'une AMM. Cette autorisation a pour objectif de promouvoir la santé publique. Elle se base sur une évaluation du dossier d'AMM selon des critères scientifiques de qualité, sécurité, efficacité, et avec un rapport bénéfice/risque au moins équivalent à celui déjà commercialisé.

Il existe différentes procédures de demande d'autorisation de mise sur le marché :

- La procédure centralisée : déposée auprès de l'Agence Européenne du Médicaments (EMA = *European Medicines Agency).* Cette procédure est obligatoire pour certains médicaments comme par exemple ceux issus des biotechnologies. Elle est valable pour tous les membres de l'Union Européenne. Si l'autorisation est octroyée, elle est d'emblée valable pour tous les pays membres de l'Union Européenne.
- La procédure décentralisée ou de reconnaissance mutuelle : déposée auprès d'un état membre de l'Union Européenne. Si l'autorisation est accordée, elle peut être étendue aux autres Etats membres par une procédure de reconnaissance mutuelle. Cette procédure permet ainsi d'obtenir une ou plusieurs AMM nationales sur la base de la première AMM nationale accordée par le premier Etat membre dit de référence.
- La procédure nationale : elle est octroyée par l'autorité compétente du pays dans lequel la procédure est déposée. Elle est de moins en moins utilisée car elle n'est applicable que sur le territoire national.

Depuis 2003 le format du dossier d'AMM a été révisé avec pour objectif de s'harmoniser avec les formats des dossiers d'enregistrement de l'Europe, des Etats-Unis et du Japon. Ce format standard est le CTD (Common Technical Document). Le CTD est composé de 5 modules dont le Module 2 qui correspond au résumé des Modules 3, 4 et 5 (données qualité, précliniques et cliniques).

INFORMATIONS	AMM	CTD
ADMINISTRATIVES ET DE PRESCRIPTION	**Partie I :** **Résumé du dossier renseignements administratifs** Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), l'étiquetage et les rapports d'experts	**Module 1 : Données administratives** et propositions relatives à l'information sur le produit.
INFORMATIONS RELATIVES AUX PROCEDE DE FABRICATION	**Partie II : Qualité pharmaceutique** Informations sur la composition, la méthode de préparation, le contrôle des matières premières, le contrôle des produits intermédiaires, le contrôle du produit fini et la stabilité	**Module 3 : Qualité** Données chimiques, pharmaceutiques et biologiques relatives au(x) substance(s) active(s) en 3.2.S et au produit fini en 3.2.P **Module 2.3**
INFORMATIONS RELATIVES AUX ESSAIS PRECLINIQUES	**Partie III : Sécurité** Sous-partie IIIA : innocuité (données toxicologiques) Sous-partie IIIB : Résidus (pharmacocinétique des résidus et leurs méthodes d'analyse)	**Module 4 : Rapport des essais non cliniques (précliniques)** Informations recueillies lors de l'usage du médicament chez l'animal **Module 2.4** **Module 2.6**
INFORMATIONS RELATIVES AUX ESSAIS CLINIQUES	**Partie IV : Efficacité** Essais précliniques (pharmacodynamie, pharmacocinétique, tolérance, résistance), et cliniques.	**Module 5 : Rapport d'essai clinique** Informations recueillies lors de l'usage du médicament chez l'homme **Module 2.5** **Module 2.7**

Tableau 1 : Comparaison du contenu des dossiers AMM et CTD

3.2.1.2 Good Manufacturing Practice (GMP)

Les GMP Guidelines, sont établies au niveau européen par la directive européenne 91/356/EEC abrogée par les Directives 2003/94/EC et 91/412/EEC. Elles ont été rédigées en conformité avec la Directive Européenne 2001/83/CE qui établit le code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. Elles correspondent aux Bonnes Pratiques de Fabrications (BPF) françaises. Pour s'appliquer en France, les directives européennes doivent être préalablement transposées dans le droit français dans le Code de la Santé Publique.

3.2.1.3 Les Bonnes Pratiques de Fabrications (BPF)

Le CSP impose aux industriels l'application des BPF pour la réalisation de leurs activités pharmaceutiques. Les BPF sont édictées au niveau européen puis transposées au niveau national par l'ANSM, dans un référentiel qualité du même nom. Ce référentiel est légalement opposable par les autorités administratives françaises. Il définit des réglementations à respecter pour veiller à l'assurance de la qualité et à la réalisation des médicaments comme décrit dans l'AMM.

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définit les Bonnes Pratiques de Fabrication comme «un des éléments de l'assurance de la qualité ; elles garantissent que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon uniforme et selon des normes de qualité adaptées à leur utilisation et spécifiées dans l'autorisation de mise sur le marché». [7]

Elles sont reconnues et appliquées dans l'ensemble des pays où on fabrique des médicaments. La mise en forme des BPF a été harmonisée avec les GMP par l'introduction dans le texte français de Lignes Directrices européennes.

Elles se composent de 9 chapitres et d'annexes qui évoluent au fil des modifications des BOF européennes. Ils détaillent les mesures à appliquer en terme de [8]:

- Gestion de la qualité
- Personnel
- Locaux et matériel
- Documentation
- Production
- Contrôle de la qualité
- Fabrication et analyse en sous-traitance
- Réclamations et rappels de médicaments
- Auto-inspection

Les grands principes des BPF reposent sur :

- La traçabilité de toutes les actions entreprises
- La validation des systèmes et équipements de manière formelle et régulière
- Les formations afin de développer et démontrer les compétences aux postes de travail
- Les règles de propreté et d'hygiène pour protéger les produits de toutes contaminations croisées
- Le contrôle au travers d'analyses et d'audits régulières afin d'assurer la conformité aux spécifications, BPF

Les BPF sont mises à jour lorsque des nouvelles annexes sont ajoutées. Actuellement, la version en vigueur est la N°2011/8 bis parue au Bulletin officiel en juillet 2011. Cependant une nouvelle décision a été signée par le directeur général de l'ANSM le 4 décembre 2013, qui,

après publication au Journal Officiel donnera lieu à une nouvelle version. [9] Elle intègrera notamment la première version de la partie III du guide européen relative aux attentes réglementaires qui inclut les documents suivants :

- Gestion du risque qualité (ICH Q9) qui correspond à l'ancienne annexe 20 du précédent guide des BPF
- Système Qualité Pharmaceutique (ICH Q10)
- Exigences internationales harmonisées pour la certification d'un lot contenu du certificat de lot pour les médicaments

Les BPF concernent les activités de fabrication de l'achat à l'expédition des produits. Les activités liées à la recherche et au développement du médicament sont également règlementées par les Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL) pour la préclinique et les Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) pour les essais sur l'Homme. Les Bonnes Pratiques de Distribution (BPD) est le référentiel qualité pour la distribution des médicaments.

3.2.1.4 Les Pharmacopées

La Pharmacopée est un ouvrage réglementaire, régulièrement mis à jour, et destiné aux professionnels de santé et aux laboratoires. Elle est constituée de différentes monographies qui correspondent à un ensemble de spécifications définissant les critères de pureté des matières premières ou des préparations entrant dans la fabrication des médicaments (à usage humain et vétérinaire) et les méthodes d'analyses à utiliser pour en assurer leur contrôle. Ainsi Les normes de ce référentiel scientifique qui permet d'assurer une qualité optimale font autorité pour toute substance ou monographie figurant dans la Pharmacopée.

- La Pharmacopée Européenne : Les normes s'appliquent réglementairement à l'ensemble des états membres signataires de la Convention pour l'élaboration de la Pharmacopée européenne (36 états). La Pharmacopée européenne actuellement en vigueur est la 8e édition. Elle est complétée, pour certains états, par des Pharmacopées nationales.
- La Pharmacopée Française est ainsi constituée de la Pharmacopée Européenne et de textes et monographies strictement nationaux. La Pharmacopée française actuellement en vigueur est la 11e édition.
- La Pharmacopée Américaine (ou USP pour *United States Pharmacopoeia*) et la Pharmacopée japonaise (ou JP) sont avec la Pharmacopée européenne les trois référentiels intégrés dans le système d'harmonisation internationale des normes. [10] [11]

4 Un système Qualité pharmaceutique adapté aux besoins de l'AMM et s'appuyant sur l'ISO 9001 : les ICH Q8 – Q9 – Q10.

4.1 International Organization for Standardization

L'ISO (Organisation Internationale de Normalisation) est une organisation non gouvernementale sans but lucratif qui s'adresse à tous types d'entreprises fabriquant des produits ou proposant des services. Son objectif principal est de faciliter la coordination et l'unification internationale des normes industrielles. Ces normes sont élaborées par un groupe d'experts au sein d'un comité technique pour s'assurer d'une production de qualité des entreprises. Bien que non obligatoire une certification ISO témoigne une confiance sur la démonstration formelle de la maîtrise de la qualité. [12]

L'ISO 9000:2005, Systèmes de management de la qualité – Principes essentiels et vocabulaire, et dans l'ISO 9004:2009, Gestion des performances durables d'un organisme – Approche de management par la qualité, définissent les huit principes de management de la qualité :

1) L'orientation client
2) Le leadership
3) L'implication du personnel
4) L'approche processus
5) Le management par approche système
6) L'amélioration continue
7) L'approche factuelle pour la prise de décision
8) Les relations mutuellement bénéficiaires avec les fournisseurs

L'ISO 9001, intitulée Systèmes de management de la qualité – Exigences, est la seule norme à pouvoir être utilisée à des fins de certification. Elle énonce les caractéristiques essentielles d'un système de management de la qualité efficace.

4.2 ICH : International Conference on Harmonization

La Conférence internationale sur l'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des produits pharmaceutiques à usage humain (ICH) a été crée en en 1990. Elle provient d'une volonté commune des autorités compétentes et des représentants de l'industrie pharmaceutique de l'Union européenne, du Japon et des Etats-Unis d'harmoniser un certain nombre d'exigences réglementaires pour faciliter la commercialisation des produits pharmaceutiques et ainsi promouvoir la santé globale dans le monde entier. La mission de

l'ICH est de parvenir à obtenir des médicaments à usage humain enregistrés, de bonne qualité, à des niveaux de sécurité et d'efficacité satisfaisants, et à des coûts raisonnables.

Pour y répondre, l'ICH est divisé en 4 grandes thématiques :

- *Quality Guidelines* (Exigences de Qualité)
- *Safety Guidelines* (Exigences de Sécurité)
- *Efficacy Guidelines* (Exigences d'Efficacité)
- *Multidisciplinary Guidelines* (Exigences Multidisciplinaires)

Au début des années 2000, le Comité de pilotage d'ICH perçut la nécessité de définir une nouvelle approche de la qualité en production pharmaceutique. Elle devrait reposer davantage sur une assise scientifique solide et la gestion du risque, ainsi que sur un système de gestion de la qualité approprié. [13]

Les normes IQH Q8, Q9 et Q10 ont ainsi été élaborées et tendent aujourd'hui à replacer les BPF dans un système qualité plus large et surtout beaucoup plus réfléchi.

4.3 ICH Q8 "Pharmaceutical Development "

Cette ligne directrice est destinée à définir le type d'informations nécessaires au dossier d'enregistrement (AMM) (section 3.2.P.2 (Développement pharmaceutique) du CTD) pour démontrer la connaissance des facteurs ayant un impact sur la qualité du produit. L'annexe " *Quality by Design* " (QbD) est une démarche structurée et rationnelle du développement pharmaceutique qui incite à intégrer la qualité dès la conception. En effet, le développement pharmaceutique est une étape extrêmement longue et coûteuse dans le cycle de vie d'un médicament. Le manque de connaissance ou de maîtrise des variations observées sur les matières et les procédés induit des coûts de non-qualité ainsi que des demandes de modification en réponse à ces variations

La démarche QbD réside dans la connaissance préalable (*Prior knowledge*) structurée. Elle permet d'identifier comment les " Attributs Qualité Produit " sont influencés par la mise en œuvre du process. Elle repose sur la culture scientifique et la gestion qualité et nécessite une approche multidisciplinaire. [14]

- Une équipe pluridisciplinaire établit tout d'abord le Profil Qualité cible du produit (*Quality Target Product Profile* – QTPP) qui est un résumé des caractéristiques " Qualité " du médicament à atteindre pour assurer le niveau de qualité requis.
- Les " Attributs Qualité Critiques " du produit (*Critical Quality Attributes* – CQA) sont alors définis. Ce sont les limites des propriétés physiques, chimiques, biologiques ou microbiologiques à respecter pour assurer le niveau de qualité requis pour le produit. Ces attributs doivent servir de base pour les spécifications.

- De la même façon on identifie les " Attributs Critiques de Formulation " du produit (*Critical Material Attributes* – CMA), et
- Les " Paramètres Critiques du Procédé " (*Critical Process Parameter*– CPP). La variabilité d'un paramètre du procédé a un impact direct sur un attribut qualité. C'est pourquoi il est nécessaire qu'ils soient contrôlés afin de s'assurer que le procédé conduit bien au niveau de qualité requis du produit.

QbD permet d'identifier la façon dont les Attributs Qualité Produit sont influencés par la mise en œuvre du process. L'expérience et la connaissance cumulées à l'aide de divers outils (*Risk assessment*, plan d'expérience, outils statistiques...), peuvent ainsi être utilisées pour élaborer un espace de conception (*Design Space*) et une stratégie de contrôle.

L'Espace de Conception (Design space) est un espace multidimensionnel à l'intérieur duquel chaque paramètre peut varier tout en préservant la qualité, l'efficacité et la sécurité du produit. Toute variation à l'intérieur de l'espace de conception ne sera pas considérée comme une modification et ne nécessitera pas de dépôt de " variation ".

Cette stratégie doit permettre à l'entreprise pharmaceutique de fabriquer un produit toujours conforme et d'optimiser potentiellement sa production et les processus de décisions conduisant au final à la libération des lots. [15]

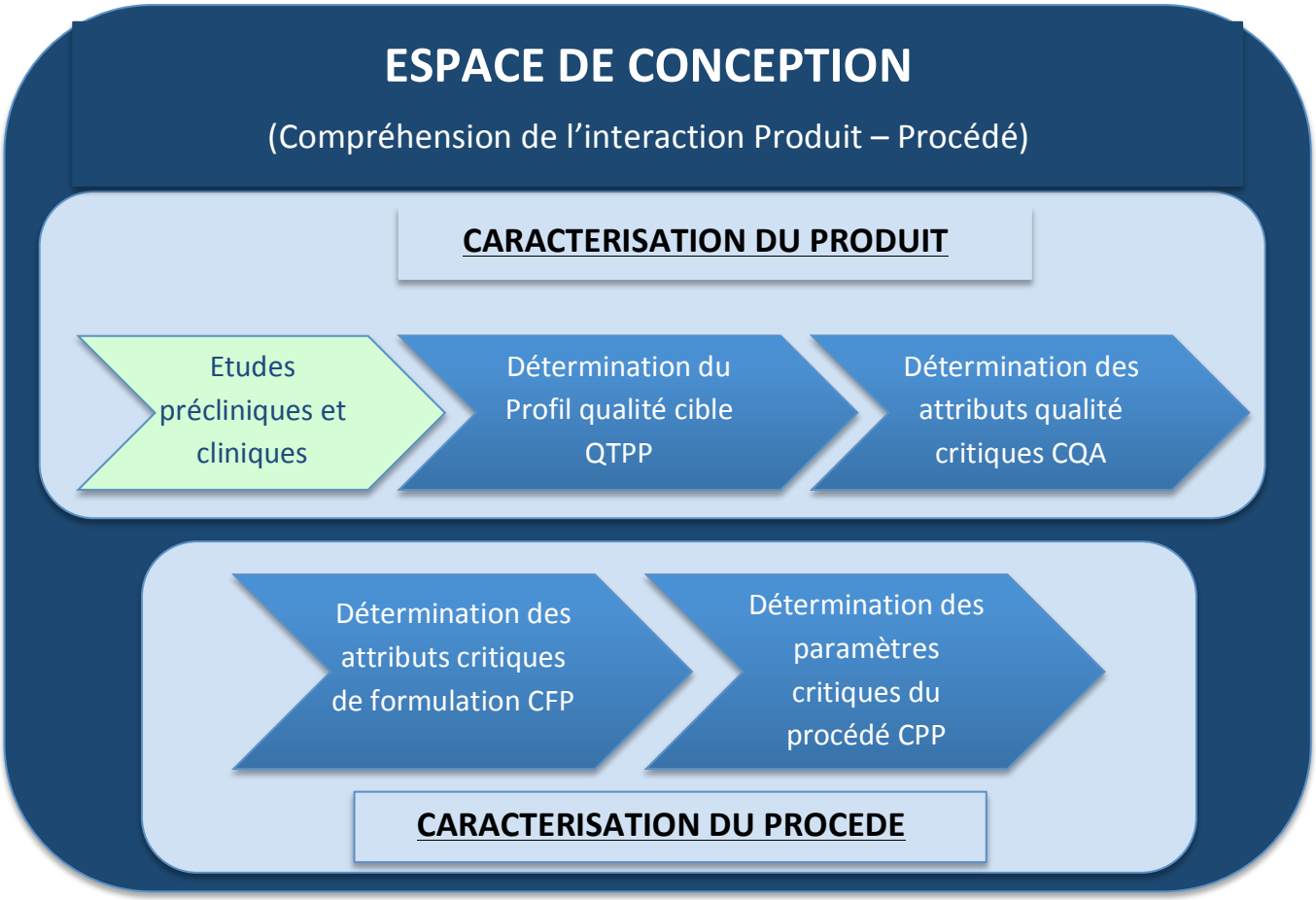


Figure 5 : Détermination d'un espace de conception

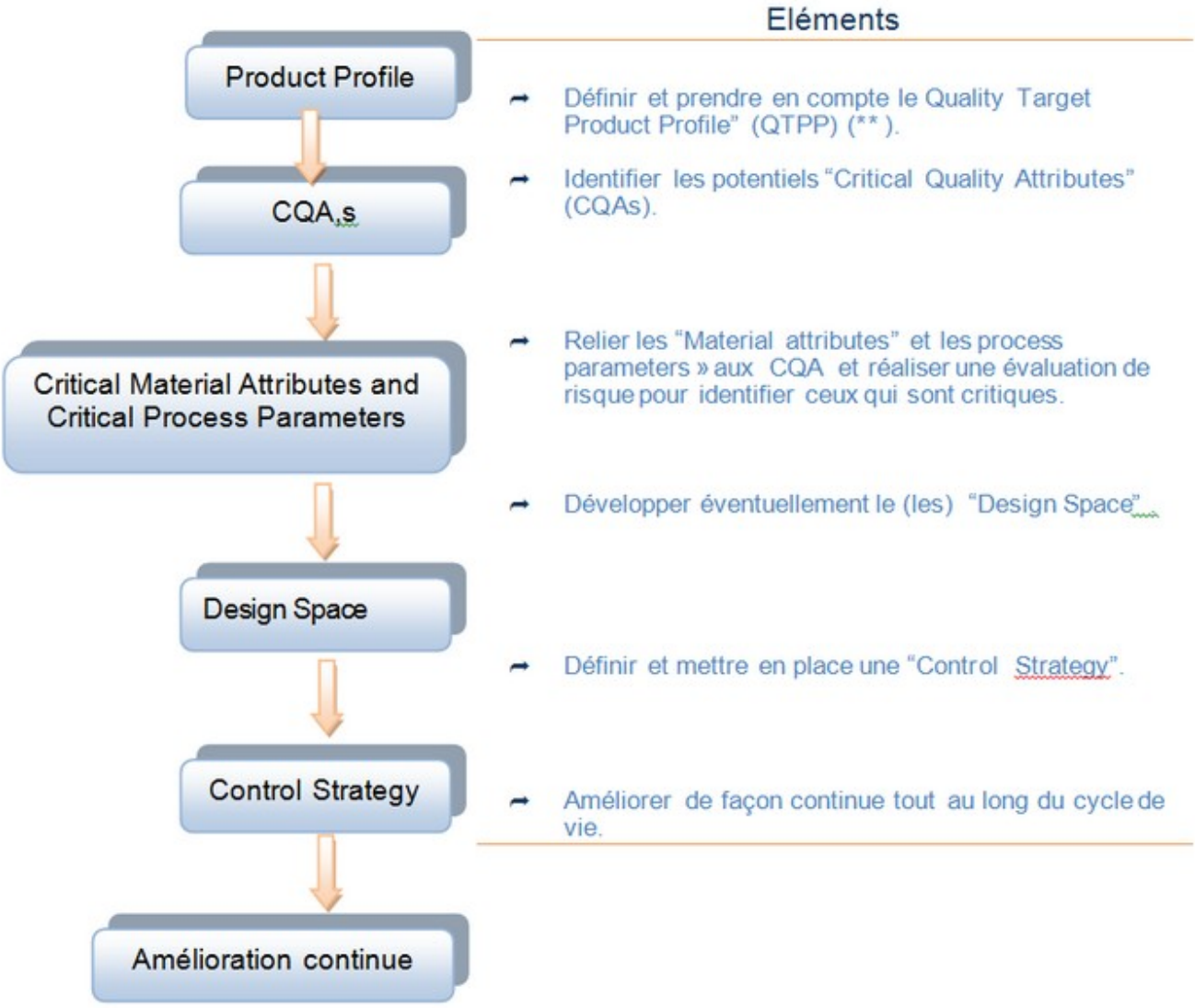


Figure 6 : Démarche QbD (*Quality by Design*) issue de l'ICH Q8 [16]

La Stratégie de Maîtrise *(Control Strategy)* définit les moyens de contrôle mis en œuvre pour justifier la maîtrise de la qualité des produits fabriqués. Ces moyens sont :

- Pour les produits, matières premières et intermédiaires : les spécifications (*Specifications & Material attributes*)
- Pour le suivi du procédé : les IPC (*in process control*), *IPT (in process testing*), PAT (*Process Analytical Technology*) et le monitoring des paramètres et conditions opératoires au regard du risque identifié

Cela permet d'assurer la maîtrise continue des risques (Quality Risk Management) et ainsi d'assurer la vérification continue de la robustesse du procédé de fabrication.

5 ICH Q9 : la gestion du risque qualité

La gestion du risque qualité est un processus systématique d'évaluation, de maîtrise, de communication et de revue des risques qualité du médicament. Elle peut être appliquée de façon prospective ou rétrospective.

Ce processus participe donc à la démarche d'amélioration continue et ainsi, le management du risque Qualité s'intègre donc pleinement dans un contexte global de Management de la Qualité.

5.1 Définitions

5.1.1 Le risque

Il caractérise un événement indésirable par sa probabilité d'occurrence et par la gravité des dommages encourus. C'est le risque de fournir un produit (médicament) non conforme. C'est aussi la possibilité qu'un projet ne s'exécute pas conformément aux prévisions de dates d'achèvement, de coût et de spécifications. Ces écarts par rapports aux prévisions sont considérés comme difficilement acceptables, voir inacceptable.

5.1.2 L'analyse de risque

C'est un outil interne à une société, permettant de mieux connaître et maîtriser un processus ou un produit. Anticiper les risques permet de rationaliser la production en diminuant les déviations, les non conformités et les incidents. C'est un moyen de prouver que le système assure la reproductibilité des process, donc la qualité du produit. Elle permet également d'être en conformité avec la réglementation et d'affirmer, au cours d'une inspection ou d'une audit, que le système est sous contrôle.

5.2 Objectifs

L'analyse de risque a pour but d'identifier les dangers significatifs potentiels, d'évaluer leur probabilité d'apparition ainsi que leur degré de gravité.

Pour réduire un risque, on peut donc agir à quatre niveaux :

- en réduisant la sévérité de l'effet provoqué par le danger
- en réduisant la probabilité d'apparition du danger
- en évitant le danger et ainsi en éliminant la cause
- en augmentant les moyens de détection

La méthode de résolution de problème permet d'avoir :

- une meilleure connaissance du problème (les procédés et processus de fabrication)
- une meilleure analyse du problème
- la solution la mieux adaptée au problème (réduction du risque)
- d'améliorer la qualité du produit tout en réduisant les coûts.

5.3 Les référentiels

5.3.1 Norme ISO 31000 : 2009 " Management du risque – Principes et lignes directrices "

Ce référentiel est paru en novembre 2009. Ces recommandations ont pour objectif d'harmoniser les principes et les processus de gestion des risques entre tous les secteurs industriels sans pour autant les uniformiser. Cette norme préconise la mise en place d'un cadre organisationnel (*framework*) afin d'améliorer en continue le processus de management des risques grâce à des moyens de gestion des risques et d'indicateurs de performance.

La norme est structurée en trois parties, à savoir les principes, le cadre d'organisation et le processus de management :

- Les onze principes permettent d'expliquer l'intérêt du management des risques. Le processus d'intégration de ces principes se fait ensuite à deux niveaux : le niveau décisionnel et le niveau opérationnel.
- Le cadre d'organisation explique comment intégrer, via le processus itératif de la roue de Deming (Plan-Do-Check-Act), le management des risques dans la stratégie de l'organisation (conduite stratégique).
- Le *processus de management* précise comment intégrer le management des risques au niveau opérationnel de la stratégie de l'organisation (conduite opérationnel). Ce processus itératif est bien connu des risk-manager [17]

Figure 7 : Structue de la norme ISO 31000 en management des risques

5.3.2 ICH Q9 " Quality Risk Management "

ICH Q9 est incontournable en terme de gestion des risques pharmaceutiques [10]. Restant généralistes, ces recommandations sont applicables à chacune des étapes du cycle de vie du médicament. Toutefois, en mars 2008, ce texte est entré dans la réglementation européenne en annexe 20 des GMPs. Il fournit une approche systématique pour l'évaluation du risque qualité et des exemples d'outils possibles pour cette évaluation, qu'elle soit prospective ou réactive, tout au long de la vie du produit.

Le système de gestion du risque qualité doit garantir que l'évaluation du risque qualité est basée sur la connaissance scientifique, l'expérience du procédé et, au final, assure la qualité d'un produit tout au long de son cycle de vie et la sécurité des patients.

Deux principes sont fondamentaux [18] :

- L'évaluation du risque qualité à partir de données scientifiques fiables et exactes
- Le niveau d'effort déployé de formalisation et de documentation du processus de gestion du risque qualité doit être proportionnel à la criticité de ce risque

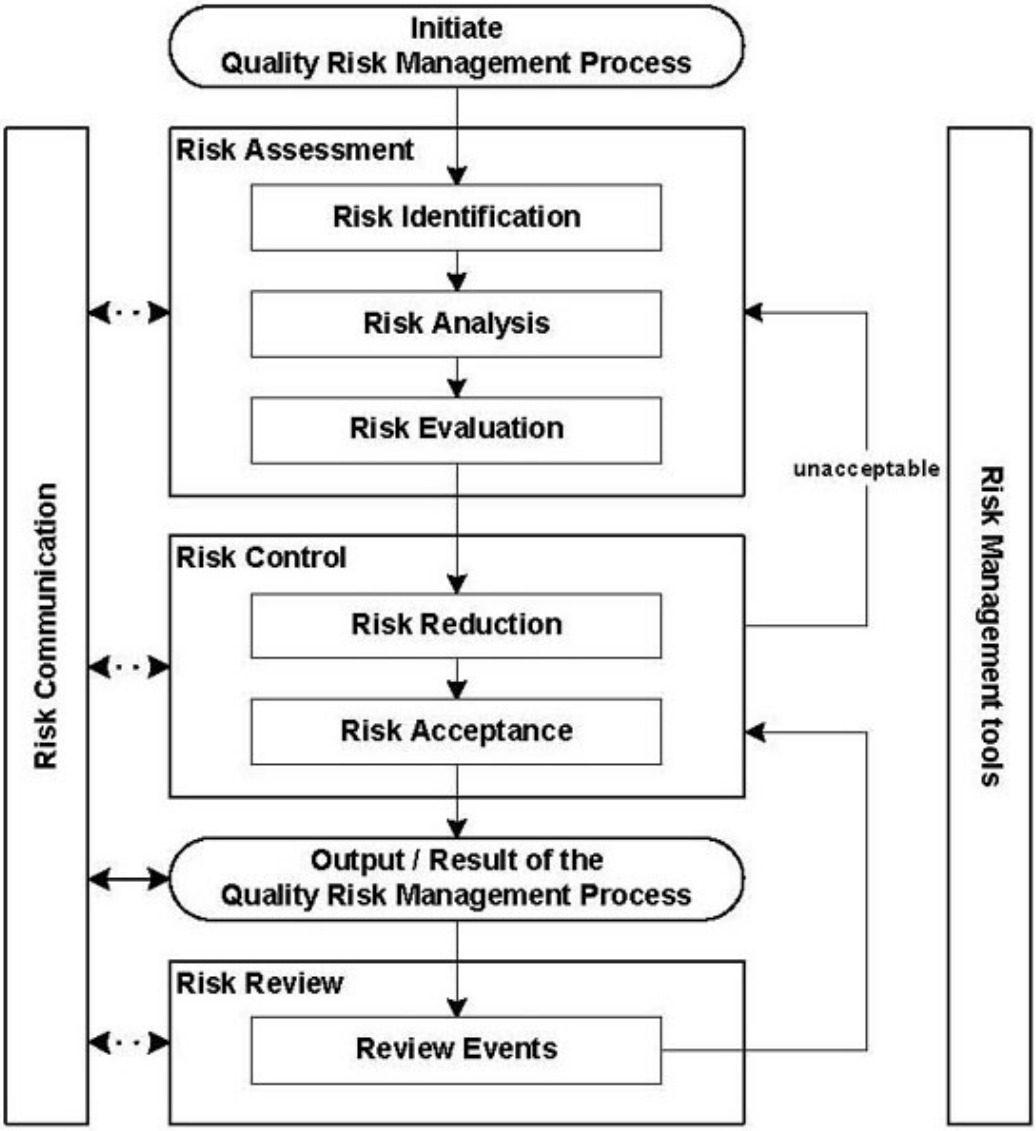


Figure 8 : Aperçu d'un procédé de gestion du risque qualité classique issu d'ICH Q9

5.3.2.1 Les étapes

5.3.2.1.1 Initiation de la démarche

Le risque est à prendre en compte dès la définition du projet, idéalement dès la phase de développement (ICH Q8), car plus il est détecté tardivement plus les conséquences peuvent être graves et difficilement réversibles.

Toutes les informations collectées lors de la phase de conception, d'industrialisation, de production puis de post-production sont intégrées à cette analyse lors de l'identification des risques. Ces informations incluent les phénomènes dangereux et les situations dangereuses identifiées.

Ainsi la gestion des risques est assurée tout au long du cycle de vie du médicament. Lors de modification du produit, l'impact du changement apporté au médicament existant est étudié

et analysé. La collecte de nouvelles informations sur le médicament ou des médicaments similaires déclenche également la revue de l'analyse de risque.

5.3.2.1.2 Estimation du risque

La première étape du management des risques consiste à définir le système à étudier pour pouvoir par la suite initier la démarche d'identification, d'analyse et d'évaluation des risques du système. Il faut donc concevoir, mettre en place, documenter, évaluer, maintenir et faire évoluer un processus pour identifier et réduire les risques associés à la qualité.

5.3.2.1.3 Contrôle du risque

Une fois le risque estimé, des moyens sont mis en œuvre pour le maîtriser (réduction de la criticité des risques jusqu'à atteindre un niveau acceptable).

5.3.2.1.4 Communication autour du risque

Une véritable communication autour du risque doit être instaurée avec les différents acteurs impliqués, allant de la prise de connaissance et de conscience des risques, à l'état d'avancement du processus et aux résultats obtenus suite à la mise en place du management des risque.

5.3.2.1.5 Revue périodique du risque évalué

La gestion des risques est un processus dynamique qui évolue avec la collecte de nouvelles informations sur le produit (identification d'une nouvelle défaillance du produit au cours des process de fabrication ou de conditionnement, réclamations critiques ou de rappels de lots) mais aussi par la mise en place de nouvelles réglementations et avancées scientifiques. Un réexamen de l'analyse des risques doit être déclenché pour y évaluer les nouveaux risques ou dangers générés.

C'est un facteur d'amélioration qui lorsqu'il est bien maîtrisé est un gain de temps et donc un enjeu économique majeur pour l'entreprise.

5.4 Les outils qualité permettant d'optimiser l'analyse de risque

Pour améliorer la qualité interne et externe de l'entreprise, il existe des méthodes et des outils qualité adaptés aux situations et objectifs. L'utilisation de ces outils contribue à inscrire durablement l'entreprise dans une dynamique d'amélioration continue.

Les outils qualité peuvent être utilisés à chacune des étapes du cycle de vie du médicament. Certains sont nécessaire pour résoudre ou prévenir un problème ou non-conformité (CAPAs : *Preventive Action, Corrective Action*), identifier les causes d'un dysfonctionnement, lors de la conception d'un nouveau produit… Ils sont donc largement utilisés pour optimiser l'analyse de risque.

5.4.1 Brainstorming

Le *brainstorming* ou remue-méninges est une technique de résolution créative de problème. Elle permet de poser le problème et de rechercher des solutions grâce à un recoupement d'idées effectué par un groupe de travail (4 à 12 personnes, choisies de préférence dans plusieurs disciplines) sous la direction d'un animateur. Le maximum d'idées devra être exprimé et noté sur un tableau (paper-board) visible de tous.

5.4.2 QQOQCP

Le QQOQCP sert à identifier le problème de manière structurée et dans son ensemble à partir de six questions, Il permet d'avoir des informations suffisantes pour déterminer avec exactitude quelle en est la cause principale. [19]

Q : QUI	Qui fait quoi ? Qui est concerné par le problème ? qui est intéressé par le résultat ? Qui est concerné par la mise en œuvre ? …
Q : QUOI	De quoi s'agit-il ? Quel est l'état de la situation ? Quelles sont les caractéristiques ? Quelles sont les conséquences ? …
O : OU	Où le problème apparaît-il ? Dans quel lieu ? Sur quelle équipement ? A quelle place dans le processus ?…
Q : QUAND	Quand le problème a-t-il été découvert ? Depuis quand y a-t-il ce problème ? Quelle est sa fréquence ? …
C : COMMENT	Comment mettre en œuvre les moyens nécessaires ? De quelle manière intervient le problème ? …
P : POURQUOI	Pourquoi réaliser telles actions ? Pourquoi respecter telles procédures ? …

5.4.3 Méthode 5M - Le Diagramme d'Ishikawa

Appelé également Diagramme cause-effet ou Diagramme en " arêtes de poisson ", cet outil permet de rechercher les causes d'un problème et de qualifier leur impact. La résolution de problème permet de visualiser globalement et de façon structurée par un graphique arborescent toutes les causes possibles qui produisent ou pourraient produire l'effet observé.

Le problème est défini en termes d'effet. Il correspond à la Non Conformité. On utilise une approche 5M correspondant à toutes les ressources potentielles d'un processus et pouvant être les causes de la Non conformité (Matières, Matériel, Méthodes, Milieu, Main d'œuvre) . Pour chacune des familles, il faut inscrire les causes et sous causes.

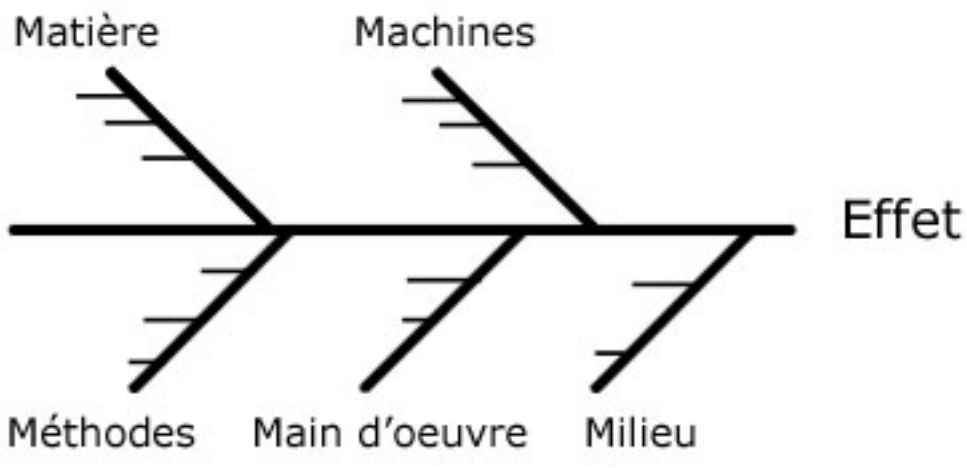


Figure 9 : Schéma d'un diagramme d'Ishikawa

5.4.4 Le diagramme de Pareto

Pareto est un économiste et sociologue Italien (1848-1923). Sa méthode a pour but de faire apparaître les causes les plus importantes qui sont à l'origine du plus grand nombre d'effets. Sachant que 20% des causes sont à l'origine de 80% des conséquences, il suffit de travailler sur ces 20% là pour influencer fortement le phénomène. En ce sens, la loi de Pareto est un outil efficace de prise de décision. Présenté sous forme de graphique en bandes simples, elle permet de classer les causes des problèmes. La hauteur des colonnes, proportionnelle à l'importance de chaque cause, permet d'établir des priorités d'action et les activités d'amélioration. En général les 3 premières colonnes représentent 70 à 80 % des non conformités. Pour une approche beaucoup plus scientifique on travaillera en fréquence cumulée et les 80 % permettront d'identifier les 20 % de causes sur lesquelles il conviendra d'agir en priorité. Il peut y avoir jusqu'à 6-8 causes identifiables. Le recours à ce genre de graphique donne lieu à la règle de dite de l'ABC :

- Il faut identifier clairement l'ordre d'importance des causes de non conformité,
- Visualiser l'ordre de grandeur de ces causes
- Choisir sur quoi entreprendre les actions (80/20)
- Adapter les moyens aux effets (ABC)

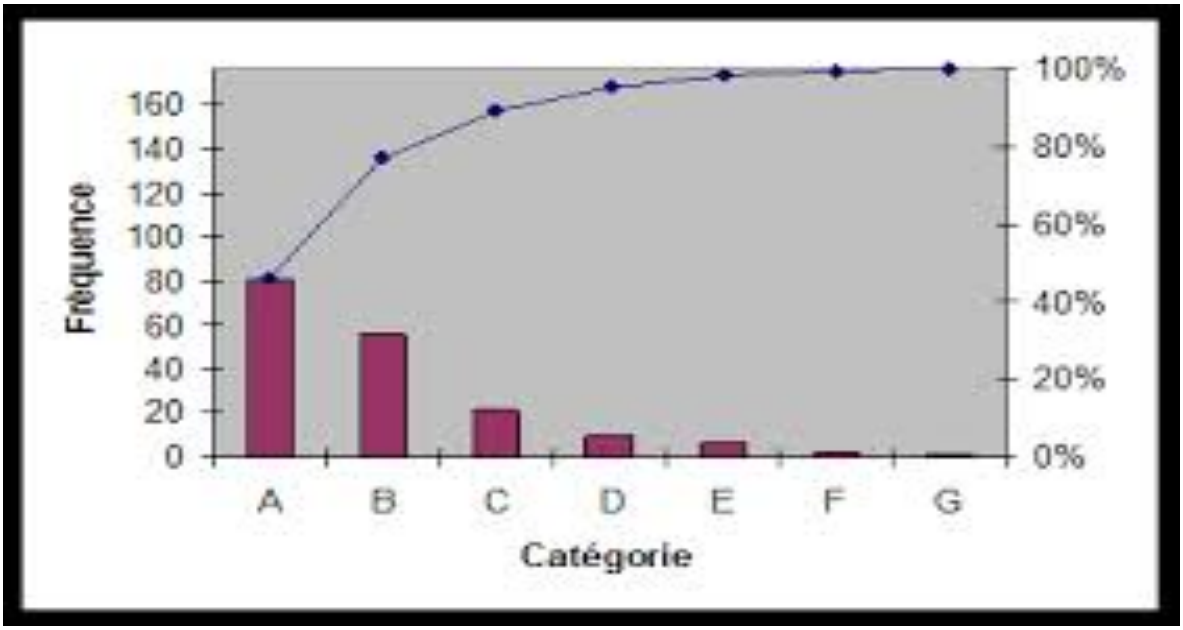


Figure 10 : Schéma d'un diagramme de Pareto

Etapes / Outils	Identifier le problème	Rechercher des causes	Rechercher des solutions	Efficacité de la solution
Brainstorming	X	X	X	
QQOQCP	X			
Méthode 5M - Ishikawa		X		
Diagramme de Pareto	X	X		X

Figure 11 : Utilisation des outils qualité

5.5 Les outils de management du risque Qualité

Toutes les méthodes d'analyse de risque sont bâties selon la même trame. Néanmoins, aucun outil ou ensemble d'outils n'est applicable à toutes les situations. La méthode utilisée doit être adaptée au contexte tout en restant proportionnelle au risque.

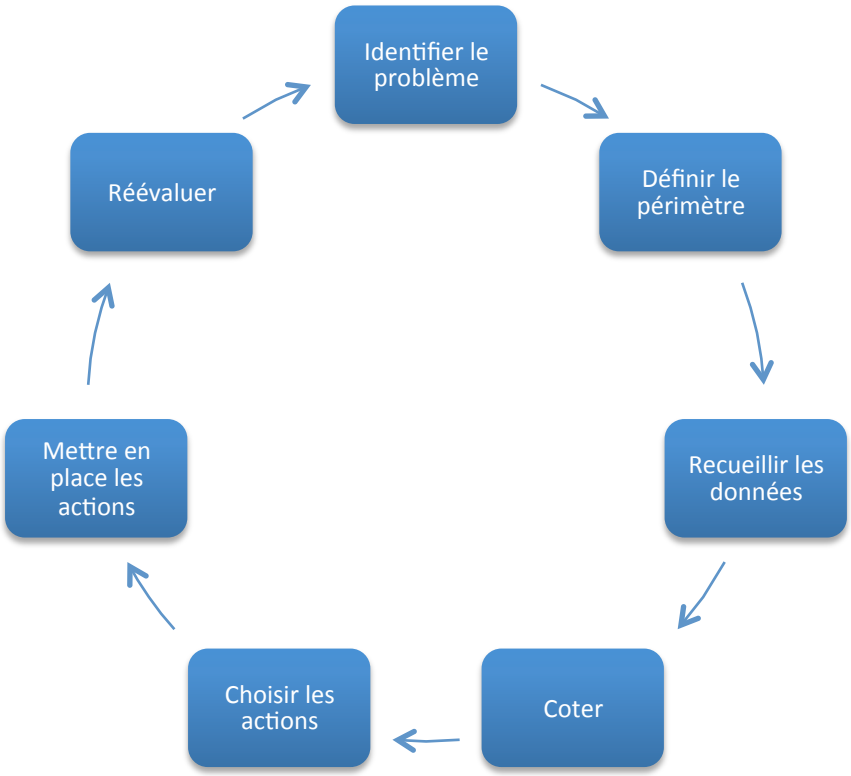


Figure 12 : Méthodologie générale d'une analyse de risque

5.5.1 L'Analyse Préliminaire des Risques : APR.

L'APR a été développée au début des années 1960 dans les domaines aéronautiques et militaires. Utilisée depuis dans de nombreuses autres industries, l'Union des Industries Chimiques (UIC) recommande son utilisation en France depuis le début des années 1980. [20]

Selon la norme CEI 300-3-9 [21], l'APR est une méthode rigoureuse d'analyse systématique de risques à partir d'un processus défini au départ. Elle peut être utilisée lors des phases amont de la conception pour identifier les dangers, analyser leur fréquence et évaluer leur criticité. [22]

La démarche APR peut prendre des formes extrêmement diverses. Néanmoins on retrouve systématiquement trois phases qui sont aussi trois objectifs :

- Identifier les dangers et les causes d'accidents éventuels
- Evaluer et classer les risques associés en utilisant une combinaison de la gravité et la probabilité d'occurrence
- Proposer des mesures correctives possibles

Elle fournit une première analyse de sécurité et détermine les dangers les plus importants au stade de la conception d'une installation.

Dans le cas d'une installation complexe déjà existante, elle peut correspondre à la phase préliminaire à l'application de méthodes plus fines telles que l'AMDEC, l'arbre de défaillance…

5.5.2 AMDEC Analyse des Modes de Défaillance, de leur Effets et de leur Criticité. Outil d'Amélioration Continue

Apparu en 1960 dans le domaine de l'aéronautique, la méthode initiale est appelée Analyse des modes de défaillances et de leurs effets (AMDE). L'AMDE est une méthode d'analyse inductive et préventive de la sûreté de fonctionnement (fiabilité, disponibilité, maintenabilité, sécurité). Elle part des défaillances élémentaires des composants pour en déduire ce qui en résulte et donc à quelles situations, dues à ces défaillances, il faut s'attendre.

L'AMDEC est essentiellement une démarche déductive et exhaustive qui ajoute une dimension d'évaluation de la gravité de ces situations. Aujourd'hui elle est la méthode de référence dans le monde médical, recommandée par la HAS, qui permet d'identifier les défaillances possibles et d'indiquer leurs effets, avant même qu'un incident se produise. Elle consiste à définir et à évaluer au niveau d'un système, d'un produit ou d'un processus, les effets des défaillances des éléments de ce dernier. Le principe de la prévention repose sur le recensement systématique et l'évaluation des risques potentiels d'erreurs susceptibles de se produire à toutes les phases de réalisation d'un système.

La réalisation d'une AMDEC suppose le déroulement de la méthode comme suit :

- La constitution d'un groupe de travail
- L'analyse fonctionnelle du procédé (ou de la machine)
- Identifier les défaillances, les évaluer et déterminer leur criticité
- Définir les actions à entreprendre pour les éliminer, réduire leurs effets et empêcher ou détecter les causes.
- Documenter la mise en application des actions

L'analyse préliminaire prend en compte 3 paramètres du risque :

- La sévérité ou gravité du risque (S)
- La probabilité ou fréquence d'apparition du risque (P)
- La détectabilité du risque (D)

Pour pouvoir prioriser les actions à mettre en œuvre, il faut préalablement hiérarchiser les risques et leur attribuer une note. Des grilles de cotation sont établies pour chacun des 3 critères, ce qui permet par la suite de calculer l'Indice de Priorisation du Risque ou RPN (*Risk Priority Number)*. Il correspond au produit de la Sévérité (gravité) de l'effet engendré par la Probabilité (fréquence) d'apparition de la défaillance par la Détectabilité du danger soit :

RPN = S×P×D

Pour chaque défaillance, le risque R est calculé de la façon suivante :

Risque = Sévérité x Probabilité

Sévérité / Probabilité		Mineur 1	Important 3	Critique 5	Catastrophique 7
Fréquent	7	7	21	35	49
Probable	5	5	15	25	35
Occasionnel	3	3	9	15	21
Rare	1	1	3	5	7

Puis le RPN est calculé de la façon suivante : **RPN = Risque x Détection**

Risque / Détection		1	3	5	7	9	15	21	25	35	49
détection forte	1	1	3	5	7	9	15	21	25	35	49
détection faible	3	3	9	15	21	27	45	63	75	105	147
détection très faible	5	5	15	25	35	45	75	105	125	175	245
non détection	7	7	21	35	49	63	105	147	175	245	343

Une valeur limite du RPN est calculée : RPN moyen = somme RPN/nombre de risques. Les risques pour lesquels le RPN est au-dessus du seuil, sont traités en priorités avec des CAPA (*Corrective Action, Preventive Action).* Plusieurs zones de risques sont définies, selon le RPN moyen :

Zone 1 à 43 correspond au risque modéré pour lequel une action corrective est à planifier : RPN < 43

Zone 43 à 343 correspond au risque prioritaire pour lequel une action corrective est immédiate RPN > 43

L'application et le suivi du plan d'action veilleront à réduire les risques les plus critiques en éliminant la cause du défaut, diminuant la fréquence d'apparition de la défaillance si la cause ne peut être supprimée, améliorant les moyens de détection du danger.

Analyse de risque du processus												
Evaluation du risque							Réduction du risque	Evaluation du risque résiduel				
Défaillance	Effets	Causes Origines	S	P	D	RPN	Moyens de maitrise	S	P	D	RPN	Génération de nouveaux dangers (oui / non)

Dans notre cas, le RPN moyen est de 43. Donc pour tous les RPN supérieurs à 43, des actions correctives immédiates seront mises en place.

Enfin, le risque résiduel est calculé en tenant compte des moyens de maîtrise mis en œuvre. Un nouveau RPN après la mise en place d'actions correctives est recalculé.

5.5.3 Evaluation globale des risques résiduels

Lors de la mise en œuvre des moyens de maîtrise, il est étudié si ceux-ci génèrent de nouveaux risques ou dangers. Si aucun nouveau risque n'est généré et si les risques résiduels combinés ne présentent pas de nouveaux risques pour les patients ou les utilisateurs, alors les risques résiduels sont acceptés dans leur globalité.

5.5.4 Analyse des risques et de l'exploitabilité (HAZOP)

La méthode HAZOP, pour HAZard OPerability, est principalement dédiée à l'analyse des risques des systèmes thermo hydrauliques pour lesquels il est primordial de maîtriser des paramètres comme la température, la pression, le débit, etc. L'HAZOP suit une procédure assez semblable à celle proposée par l'AMDEC.

HAZOP est basé sur une théorie qui suppose que les événements de risque sont causés par des écarts par rapport aux intentions de conception ou de fonctionnement. La première étape consiste à décrire le fonctionnement normal du processus de façon détaillée en le décomposant en une suite d'opérations prévues. On envisage ensuite les écarts possibles, les dangers à l'aide de ce qu'on appelle " Guide – mots ". " Guide - mots " (par exemple, non, plus, autres que la partie du, etc.). Le groupe de travail doit alors s'attacher à déterminer les causes et les conséquences potentielles de chacune de ces dérives et à identifier les moyens existants permettant de détecter cette dérive, d'en prévenir l'occurrence ou d'en limiter les effets. [23] [24]

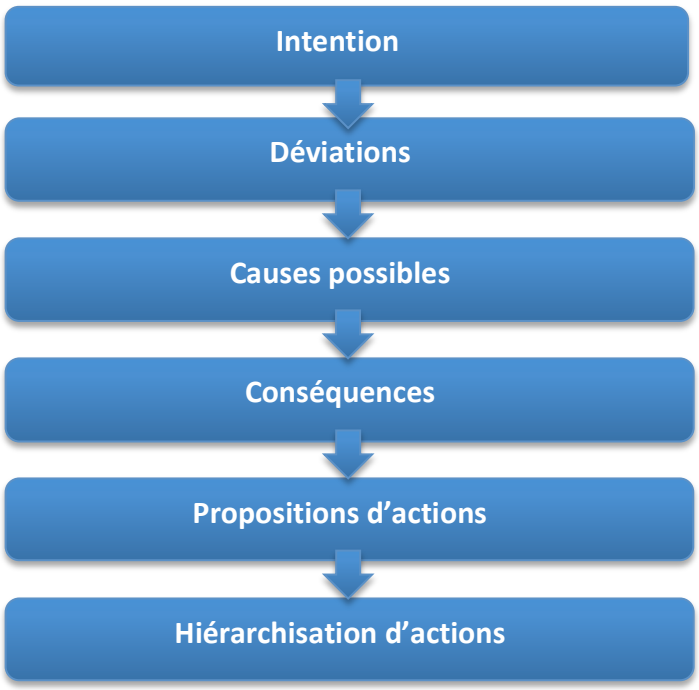


Figure 13 : Méthodologie HAZOP

5.5.5 Analyse des dangers et points critiques pour leur maîtrise (HACCP)

La méthode HACCP signifie Hazard Analysis Critical Control Point. Elle a été développée dans les années 60 par la NASA en collaboration avec la société Pillsbury, pour pouvoir garantir la sécurité des aliments des astronautes envoyés dans l'espace. La principale application de ce système d'organisation d'Assurance de la Qualité reste la maîtrise de la qualité microbiologique des produits alimentaires.

HACCP repose sur sept principes et douze étapes dont les dernières étapes correspondent aux sept principes de la méthode, précédés de cinq étapes préliminaires destinées à collecter toutes les informations nécessaires à l'accomplissement des fameux sept principes :

- Principe 1 : Effectuer une analyse des risques et identifier les mesures préventives pour chaque étape du processus;
- Principe 2 : Déterminer les points critiques de contrôle (CCP)
- Principe 3 : Fixer le ou les seuil(s) critique(s) ;
- Principe 4 : Mettre en place un système de surveillance permettant de maîtriser les CCP;
- Principe 5 : Déterminer les mesures correctives à prendre lorsque la surveillance relève qu'un CCP donné n'est pas maîtrisé ;
- Principe 6 : Appliquer des procédures de vérification afin de confirmer que le système HACCP fonctionne efficacement ;
- Principe 7 : Constituer un dossier dans lequel figureront toutes les procédures et tous les relevés concernant ces principes et leur mise en application.

La méthode HACCP, démarche logique et systématique, était initialement destinée au domaine de l'agroalimentaire. Elle s'est progressivement étendue à d'autres secteurs, comme l'industrie chimique et pharmaceutique, dès lors qu'il s'agit :

- De concevoir et de mettre en place un système d'hygiène, pour un produit ou un procédé nouveau
- D'évaluer ou d'améliorer les dispositions existantes, dans une approche corrective et préventive à la fois, pour un produit déjà mis sur le marché.

L'HACCP constitue une méthode spécifique et appropriée pour analyser les dangers et justifier les points critiques des procédés les plus sensibles. Elle permet de fixer des valeurs-cibles qui devront être surveillées pour garantir la constance de la qualité finale des produits. [25] [26]

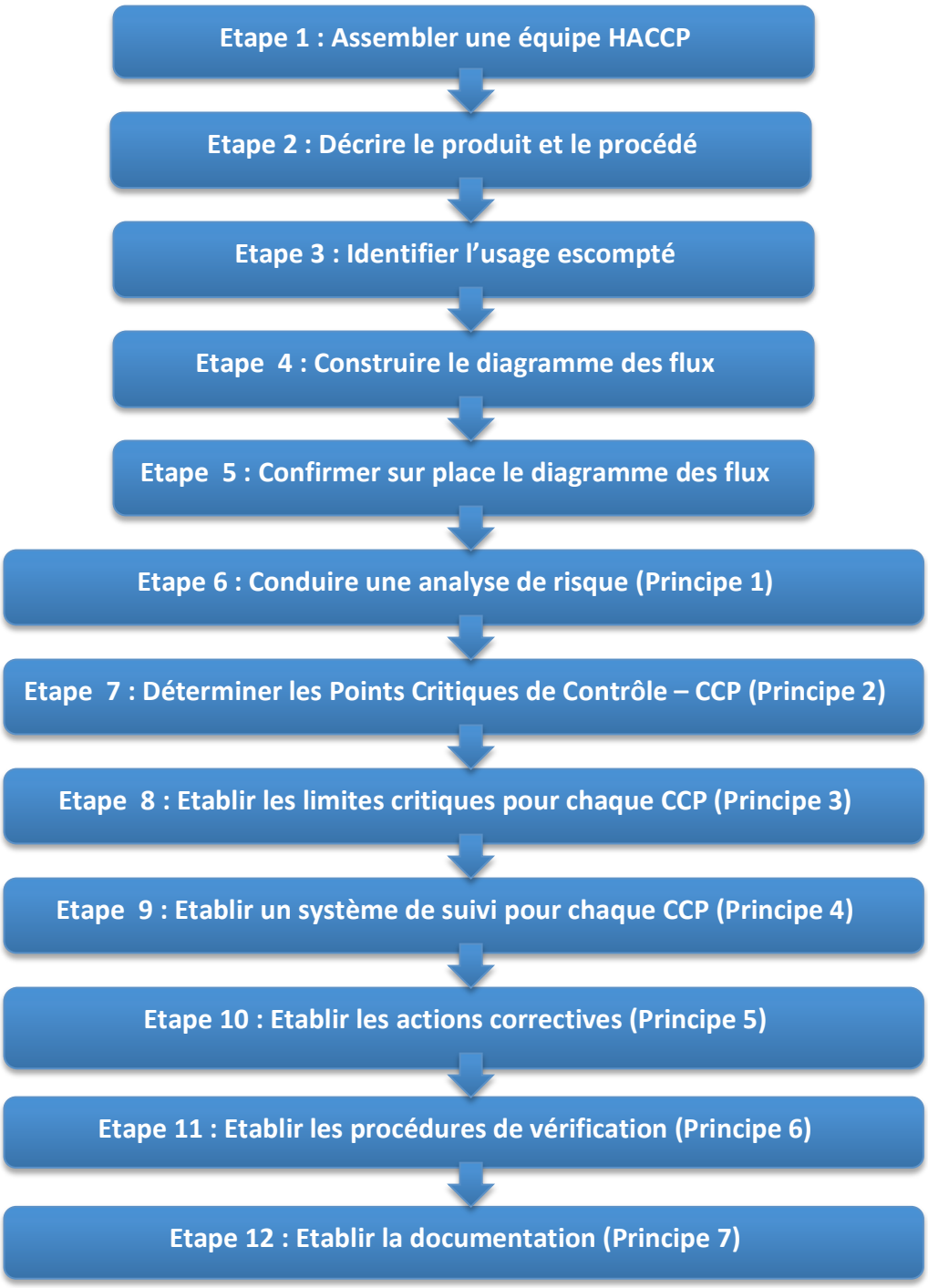


Figure 14 : Les douze étapes de conduite d'une analyse HACCP

5.5.6 L'arbre de défaillance (FTA = Fault Tree Analysis)

L'arbre de défaillance est une méthode qui part d'un événement final indésirable pour remonter vers les causes et conditions dont les combinaisons sont à l'origine. Il vise à représenter graphiquement l'ensemble des combinaisons possibles qui peuvent induire l'événement étudié. A chaque niveau d'embranchement de l'arbre, on peut évaluer des combinaison, des causes avec des opérateurs logiques (et, ou). On identifie ensuite les causes racines et le plan d'actions à mette en œuvre (mesures correctives et préventives) afin de garantir que les améliorations prévues résoudront le problème et ne mèneront pas à d'autres effets indésirables.
En effet cette méthode est couramment utilisée dans les analyses d'incidents qualité (analyse des réclamations, les défauts produits, les défaillances de process ou de conception). La mise en œuvre préalable d'autres méthodes d'analyse des risques de type inductif (HACCP, AMDEC, HAZOP) facilite grandement la recherche des défaillances pour l'élaboration de l'arbre. [24]

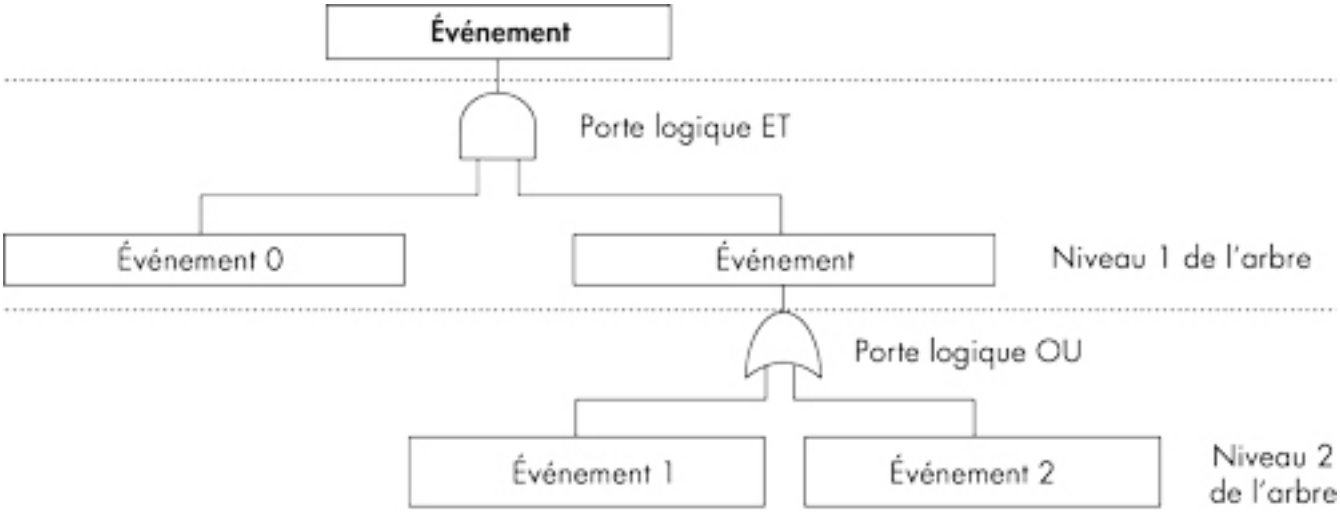


Figure 15 : Structure de l'arbre de défaillance

Méthode	Objectif principal	Intérêt de la méthode	Limite de la méthode	Domaine d'application
APR	Identifier les scénarios d'accident en présence de danger	Outil adapté pour l'identification rapide et la hiérarchisation des risques. Approche globale de la gestion des risques	Ne convient pas pour une analyse détaillée des risques Ne convient pas pour une analyse détaillée des risques	Tout type d'industrie
AMDEC	Analyse des causes de défaillance et calcul de la criticité d'erreurs susceptibles de se produire à chacune des phases de réalisation d'un système.	Méthode qualitative et quantitative qui permet d'objectiver les risques potentiels, et de mesurer les améliorations apportées.	Ne permet pas d'avoir une vision croisée des pannes possibles et de leurs conséquences	Tout type d'industrie
HAZOP	Identifier les dangers suite à une déviation, par rapport à leurs valeurs nominales, des paramètres physiques régissant le procédé	Présente un caractère systématique et méthodique.	Destinée à des procédés dépendants de paramètres physiques et chimiques soumis à des contrôles (pression, débit, température, concentration, impuretés.)	S'applique aux industries de procédés (industrie chimique)
HACCP	Identifier les dangers spécifiques d'une étape lors d'un procédé de fabrication, les évaluer, et établir les mesures préventives pour les maîtriser.	Est relativement simple et peut être utilisée sans le développement d'un système organisationnel complexe	Requiert de la rigueur ainsi qu'une très bonne connaissance des processus traités	Industrie Agro-alimentaire
FTA	Etude a priori visant à décortiquer les façons dont un événement recherché apparaît à la suite de combinaison et d'enchaînement d'événements antérieurs.	Adaptée à l'analyse détaillée d'un événement complexe. Constitue un outil de première intention.	Repose sur des notions de logique (et/ou) difficiles à acquérir, et sur une représentation graphique qui ne peut être aisément mise en œuvre sans logiciel.	Tout type d'industrie

Tableau 2 : Récapitulatif des méthodes d'analyses

Le management du risque intervient aujourd'hui comme un outil essentiel dans les différentes activités pharmaceutiques. Basée sur la connaissance scientifique et la compréhension des interactions entre le procédé de fabrication et la qualité attendue du produit, son implémentation au niveau du produit et du procédé permet d'assurer la maîtrise des risques liés au patient. Applicable à chacune des étapes du cycle de vie du produit, cette démarche vient s'interfacer directement avec les approches de *Quality by Design* (ICH Q8).

Selon la FDA, les deux approches primordiales pour les inspections réglementaires sont :

- L'approche " Systèmes Qualité " dont les déviations sont la principale porte d'entrée pour l'analyse du système qualité
- L'approche " Risk-Based ". Il s'agit de gérer correctement les déviations, de mener des investigations robustes et de mettre en œuvre des CAPA efficaces afin de maîtriser les risques. Le but est de démontrer aux autorités que l'on maîtrise les risques afin d'augmenter la confiance et diminuer les fréquences des inspections.

5.6 ICH Q10 " Pharmaceutical Quality System " (PQS)

ICH Q10 correspond aux derniers travaux dans le domaine de la qualité qui viennent renforcer les exigences en terme de Système de Management de la Qualité et promouvoir un système d'amélioration continue dans la lignée de la norme ISO 9001 version 2000. L'ISO 9001 n'étant pas tout à fait adaptée aux exigences pharmaceutiques, il était nécessaire de créer un référentiel propre, s'appuyant sur la logique ISO 9001. Après avoir a été intégré dans la nouvelle Partie III des GMP Europe, l'ICH Q10 vient de voir ses recommandations intégrées dans le chapitre 1 des GMP Europe en tant qu'exigences.

La ligne directrice ICH Q10 est structurée en 4 chapitres, un glossaire et deux annexes :

- Chapitre 1 "Le Système Qualité Pharmaceutique "
- Chapitre 2 " Responsabilité de la direction "
- Chapitre 3 "Amélioration continue de la performance des processus et de la qualité du produit"
- Chapitre 3 "Amélioration continue du Système Qualité Pharmaceutique"

Sa mise en place tout au long du cycle de vie du produit doit faciliter l'innovation, l'amélioration continue et renforcer le lien entre les activités de développement pharmaceutique et de fabrication. Il est basé sur une approche plus scientifique incluant la gestion des connaissances et la gestion des risques qualité à tous les stades de la vie du produit.

Les piliers du PQS :

- Système de surveillance de la performance procédé et de la qualité produit
- Système d'actions correctives et d'actions préventives
- Système de gestion des changements
- Revue de la direction sur la performance des procédés et de la qualité produit.

L'annexe souligne le fait que l'utilisation conjointe de Q8, Q9 et Q10 permet de bénéficier d'opportunités dans le contexte réglementaire " ties it all together ")

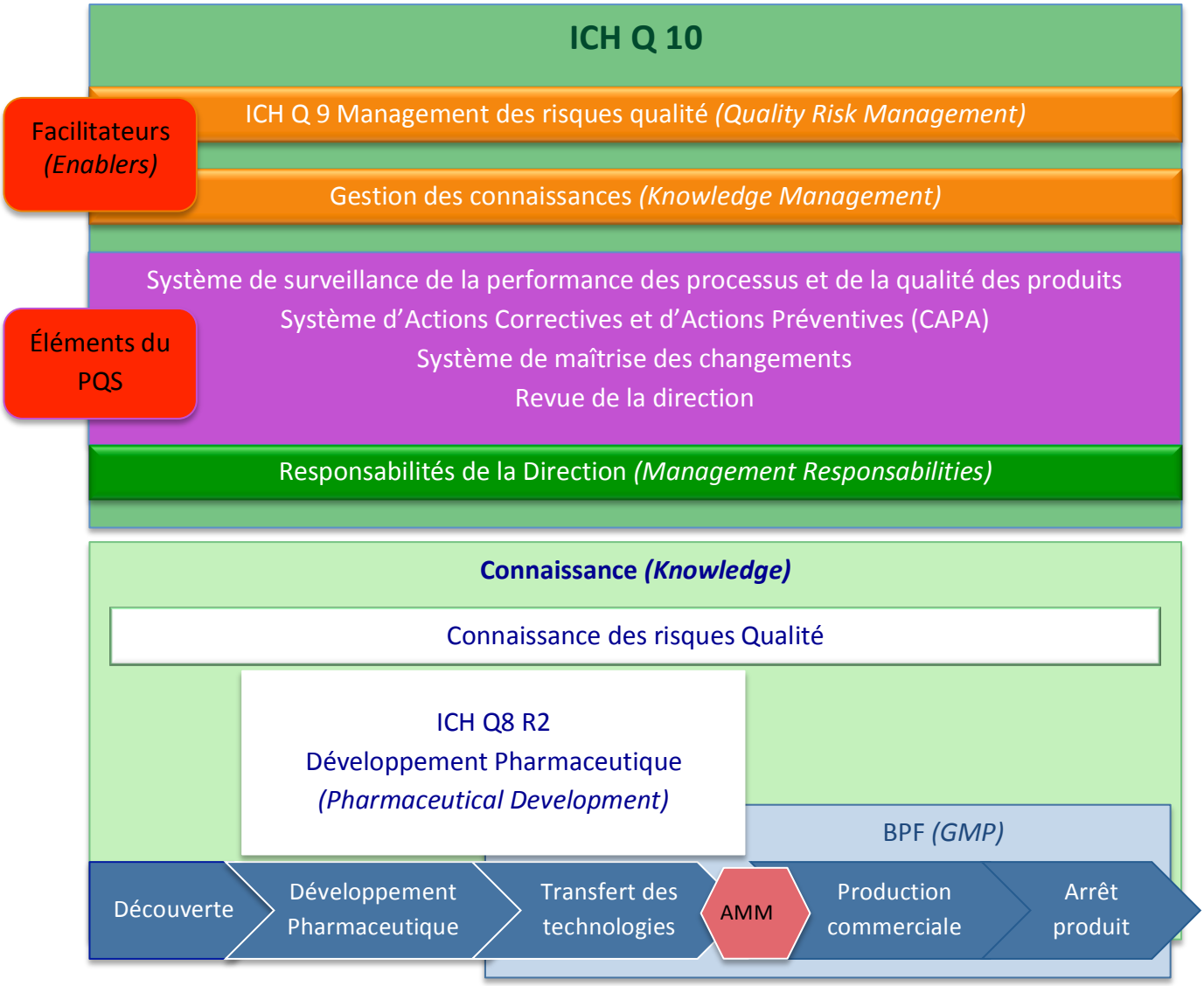


Figure 16 : Diagramme du modèle ICH Q 10

Partie 2 : Maîtrise des changements ou Change Control

1 Définitions

Les produits fabriqués dans une industrie pharmaceutique doivent être en conformité avec les exigences pharmaceutiques et réglementaires tout au long de leur vie. Or, dans la réalité quotidienne du fonctionnement normal d'une entreprise, il arrive qu'il y ait des modifications, des déviations, par rapport aux référentiels appliqués. Il est important pour l'entreprise de rapidement évaluer les incidences et conséquences de ces actes pour identifier les suites à donner et les contraintes réglementaires qui vont en découler.

1.1 Les déviations

Une déviation est un écart par rapport à ce qui a été préétabli. Il s'agit d'un non-respect involontaire, une entorse non planifiée, imprévue, limitée dans le temps. Toute déviation qui se répète ou qui nécessiterait des mesures durables en vue de son élimination relève du cadre de la gestion des modifications ou Change Control. Ces modifications vont du " mini-projet " au projet à part entière et peuvent avoir une influence Critique, Majeure, Mineure sur la QUALITÉ.

1.2 La maîtrise des changements : domaine d'application

On trouve dans le glossaire des BPF 2011/8bis :

La maitrise des changements est un " système formel par lequel des représentants qualité des disciplines concernées examinent les changements proposés ou effectifs susceptibles de modifier le statut validé des installations, systèmes, équipements ou procédés. L'objectif est de déterminer les mesures pouvant s'avérer nécessaires pour garantir et démontrer que la validité du système perdure."

Le Change Control est une exigence réglementaire mise en avant par toutes les agences réglementaires internationales comme seul et unique moyen de garantir la maîtrise des procédés et la qualité produit. En effet, avant toute mise en place, le changement portant sur la fabrication, le conditionnement, les articles de conditionnement, le contrôle, le stockage de tout produit fabriqué et contrôlé sur le site, doit être évalué et autorisé.

Le système de maîtrise des changement consiste à évaluer les impacts éventuels sur la qualité du produit et la reproductibilité du procédé mais également sur l'hygiène, la sécurité et l'environnement, les BPF, la validation et les enregistrements réglementaires. Ce processus doit être maîtrisé car c'est lui qui garantit que les autres processus vont continuer à être maîtrisés.

Tout changement non déclaré et non géré est une entorse aux obligations de l'Industrie Pharmaceutique : BPF, cGMP, Recommandations FDA. C'est pourquoi le système change control est toujours inspecté par les autorités compétentes, mais aussi lors des audits du groupe ou les audits des laboratoires donneurs d'ordre.

2 ICH Q10

ICH Q10 propose d'étendre les connaissances à travers les différents services de l'entreprise. Cette modification définit une approche globale à tout le cycle de vie du produit ainsi qu'une une vison commune et une collaboration entre les entités. La gestion de la connaissance (*Knowledge Management*) décrit les systèmes qui facilitent la création et le maintien d'un état de contrôle de la performance des processus et la qualité des produits.

Dans ce contexte, le déploiement de la gestion des risques (*Quality Risk Management)* est requis. L'utilisation du QRM doit être systématique pour identifier et maîtriser les risques (patient). Pour assurer l'innovation et l'amélioration continue, «4 PQS elements» de l'ICH Q10 étendent la Qualité au-delà des processus GMP.

Parmi les «4 PQS elements», on retrouve le système de maîtrise des changements défini comme " L'innovation, l'amélioration continue, les résultats obtenus par la surveillance de la performance du procédé et la qualité du produit et les CAPA conduisent aux changements. Afin d'évaluer, améliorer et mettre en place correctement ces changements, une entreprise doit bénéficier d'un système efficace de maîtrise des changements. Il y a généralement des différences d'exigences dans les processus de maîtrise des changements, avant la soumission réglementaire initiale mais aussi après, lorsque des modifications au dossier réglementaire sont requises en application des exigences régionales ".

En fonction de l'étape du cycle de vie du produit, le processus de maîtrise des changements doit inclure les éléments suivants, et ce de manière appropriée :

- La gestion du risque qualité. Elle doit être utilisée pour évaluer les changements proposés. Le niveau d'effort à fournir ainsi que les formalités de l'évaluation doivent être en rapport avec le niveau du risque
- Les changements proposés doivent être évalués en fonction de l'AMM, doivent prendre en considération l'espace de conception – si déterminé – ainsi que la

compréhension du procédé et du produit. La nécessité ou non d'un dépôt de variations d'AMM ou d'une demande d'autorisation de modification technique auprès des autorités compétentes doit être évaluée en application des exigences régionales. A noter que, selon l'ICH Q8 et d'un point de vue des exigences réglementaires, des opérations menées au sein d'un espace de conception existant ne sont pas considérées comme étant un changement. Cependant, d'un point de vue du système qualité pharmaceutique, l'ensemble des changements doit être évalué au sein du système de maîtrise des changements de l'entreprise ;

- Les changements proposés doivent être évalués par une équipe d'experts, regroupant les expertises et connaissances de tous les secteurs pertinents (par exemple, le développement pharmaceutique, la production, l'assurance qualité, les affaires médicales et réglementaires), afin de s'assurer qu'ils sont techniquement justifiés. Les critères d'évaluation prospective d'un changement proposé doivent être définis.
- Une évaluation du changement doit être faite dès sa mise en œuvre et ce, afin de s'assurer que les objectifs attendus soient atteints et qu'il n'existe pas d'impact délétère sur la qualité du produit.

Développement pharmaceutique	Transfert de technologies	Fabrication commerciale	Arrêt du produit
Les changements sont une partie inhérente au développement des processus. Ils doivent être documentés ; les formalités du processus de maîtrise des changements doivent êtres consistants avec le stade de développement pharmaceutique.	Le système de maîtrise des changements doit fournir une gestion et une documentation des ajustements réalisés sur les processus durant les activités de transfert de technologies	Un système établi de maîtrise des changements doit être mis en place pour la fabrication commerciale. Une supervision par le département qualité doit fournir l'assurance de l'utilisation appropriée des approches scientifiques et basées sur les risques	Tout changement effectué après l'arrêt de commercialisation d'un produit doit être fait au travers d'un système approprié de maîtrise des changements.

Tableau 3 : Application du système de gestion des changements tout au long du cycle du produit

3 Les étapes d'une demande de changement

3.1 Création

Lorsqu'un changement est à mettre en place dans un service, le créateur sera la personne en charge de suivre le projet jusqu'à sa mise en place et clôture. Avant la formalisation d'une demande de changement, il doit réunir toutes les informations préalables, nécessaires pour évaluer le changement. Il organise des groupes de réflexion, communique avec les différents interlocuteurs, mène des analyses de risque et rassemble toute la documentation permettant de justifier le changement (courriers, justificatifs techniques, plans, etc.).

Il peut ensuite décrire sa demande :

- L'état existant et l'état futur,
- Justificatif du changement,
- Les travaux à mettre en place avec des étapes énumérées,
- La planification des travaux et le nom des intervenants impliqués dans ces travaux.

3.2 Evaluation de la demande de changement

Tout changement, avant d'être mis en place, doit être évalué par un comité d'experts afin de mesurer les impacts potentiels directs ou indirects sur la qualité du produit et sur la conformité réglementaire.

Le Comité d'évaluation est constitué d'experts provenant des services Assurance Qualité, Réglementaire, Validation et HSES. Ils doivent être qualifiés, avoir l'expérience et l'autorité pour évaluer l'importance et l'acceptabilité du changement proposé.

Chacun apporte son expertise et se prononce quant à l'acceptation de la demande de changement (le contenu, la pertinence) et peut éventuellement demander des compléments d'informations. Ils doivent tenir compte des répercussions sur :

- la qualité des produits,
- les BPFs en vigueur,
- la validation et revalidation,
- les réglementations et les législations applicables

La gestion de la connaissance, préconisée par le PQS de l'ICH Q10 et ainsi par ICH Q9 et ICH Q8, est un élément majeur pour assurer la maîtrise du processus des CC et pour évaluer les impacts des changements sur la qualité du produit, la sécurité du patient et le dossier d'AMM.

Dans un premier temps, l’approche QbD (ICH Q8) met l'accent sur les produits, la compréhension et le contrôle des processus. Cette connaissance est basée sur des principes scientifiques et de gestion du risque qualité. De plus, l’espace de conception permet une flexibilité réglementaire quant aux variations que pourraient engendrer les modifications.

Dans un second temps, l’utilisation efficace des outils de gestion des risques (ICH Q9) à travers le cycle de changement permet de :

- Mesurer les impacts par la probabilité, la gravité, la détectabilité
- Utiliser des connaissances antérieures - le développement, la fabrication d'autres emplacements, les similitudes avec d'autres produits
- Comprendre l'adéquation des contrôles

Le management du risque qualité peut être appliqué à la fois de manière proactive, lors de la mise en place d’un nouveau produit par exemple, et rétrospective, lors de modification des caractéristiques d’un produit déjà en place. Les différents outils permettant d’effectuer des analyses de risque avant la mise en place de changements ont une place importante lors de l’évaluation du changement. Ils permettent de démontrer que les impacts du changement sur la qualité du produit et les risques associés ont été anticipés, définis, analysés, et ainsi seront maîtrisés.

Les experts s’appuient sur cette analyse pour s’assurer que les risques encourus sont acceptables.

3.3 Suivi et clôture

Le suivi du plan d’action est de la responsabilité du créateur, mais chaque personne est responsable de son action (" travail ").

Le dossier est clos lorsque l’ensemble des travaux (actions bloquantes et non bloquantes) est achevé et réalisé dans les conditions prévues et la documentation jointe au dossier.

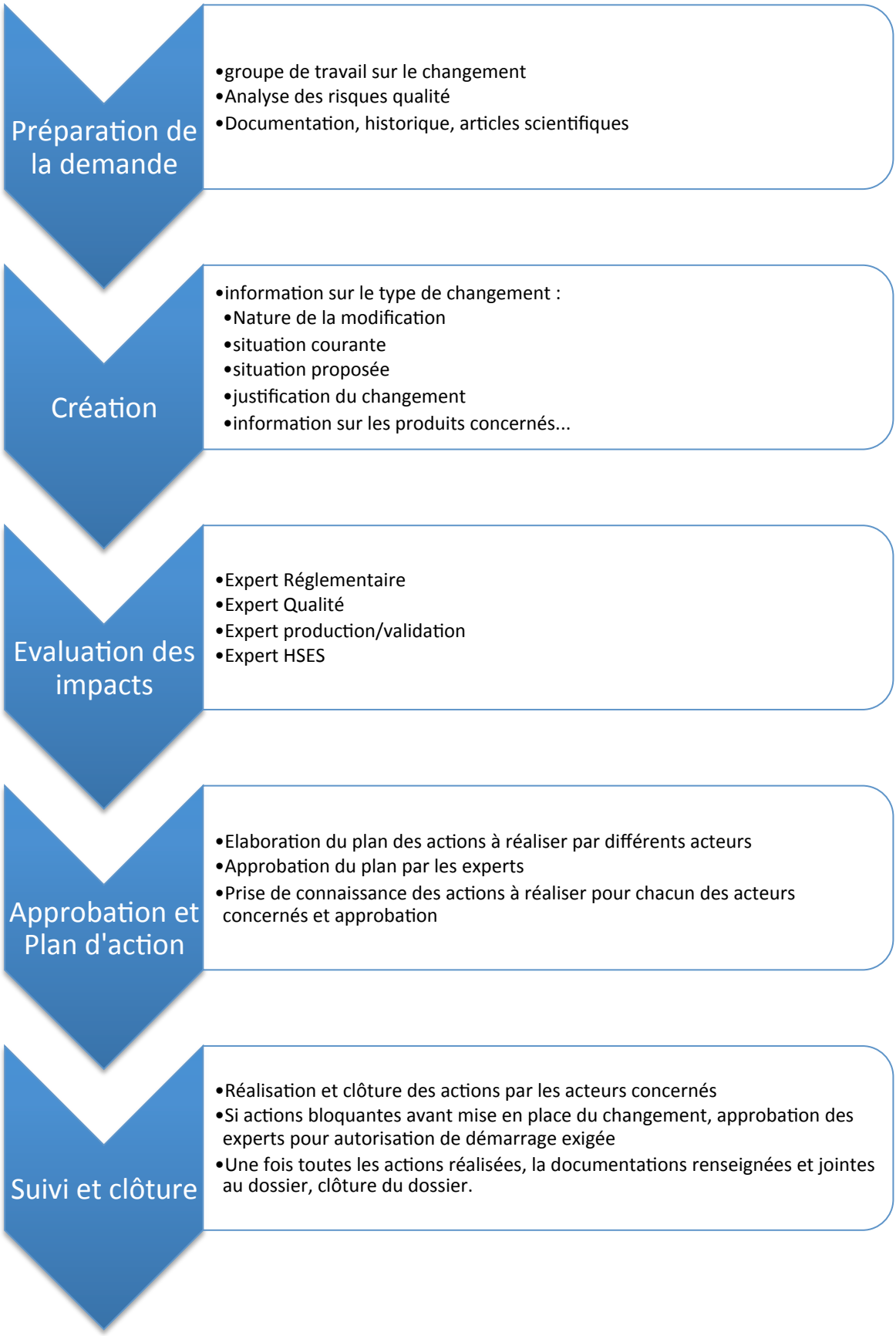


Figure 17 : Processus de la demande de changement

4 Les critères de modifications

4.1 Les raisons scientifiques, techniques et économiques

Les progrès de la science et les évolutions techniques sont un critère de modification des méthodes de fabrication et de contrôle, déposées initialement dans le dossier d'AMM. Le titulaire de l'AMM doit introduire ces modifications et soumettre le projet aux autorités, pour que le médicament soit fabriqué et contrôlé selon les méthodes scientifiques reconnues.

Les progrès participent à l'amélioration de la productivité, de la détectabilité et de la fiabilité, par le développement de méthodes plus précises, plus rapides, moins couteuses et automatisées Cette amélioration s'effectue au travers :

- de changements d'équipements plus performants ou de changements d'organisation, permettant une meilleure détectabilité et fiabilité des processus.
- du développement de méthodes plus précises, plus rapides, moins couteuse et automatisées.
- d'harmoniser les méthodes de contrôle du laboratoire

Comme ça peut être le cas pour des méthodes analytiques ou encore pour les systèmes informatiques. En effet, aujourd'hui presque la totalité des instruments de travail sont gérés via les systèmes informatiques. Il peut s'agir des outils de gestion des stocks ou de la documentation, les équipements de production ou de contrôle. La LD 11 des BPF " systèmes informatisés " prévoit la validation de sorte que " la qualité du produit ou l'assurance de la qualité ne soit pas affectée ", c'est pourquoi une modification sur un système informatisé doit se gérer comme tout autre modification et avec la même rigueur.

5 Les impacts des modifications

Un établissement de production s'occupe de la fabrication des médicaments. Les différentes opérations de production comprennent l'achat et le contrôle des matières premières et articles de conditionnement, la fabrication des médicaments, le conditionnement, le contrôle de la qualité du produit fini, la libération des lots fabriqués et le stockage des médicaments en attente de leur distribution. Toutes ces activités sont encadrées par un contexte réglementaire bien précis. Il y a un impact réglementaire lorsque la mise en application du changement nécessite au préalable une modification des dossiers réglementaires enregistrés.

5.1 Les impacts entre l'organisme et les fournisseurs

L'établissement pharmaceutique se doit de définir, à travers un appel d'offre, différents fournisseurs pour une même matière. Cette politique permet d'anticiper essentiellement les aléas d'approvisionnement des matières. Un changement de fournisseur nécessite l'agrément de ce nouveau fournisseur et des audits de l'établissement sont réalisés.

Les fournisseurs et les sous-traitants subissent le même type de contraintes économiques que l'établissement pharmaceutique et doivent également s'adapter aux progrès. Les modifications apportées sur les procédés ou sur les matières premières et articles de conditionnement du fournisseur, peuvent avoir un impact indirect sur le produit fabriqué par le donneur d'ordre. Il est donc nécessaire d'établir des cahiers des charges et des contrats clairs, avec en particulier, un engagement fournisseur impliquant l'obligation de déclarer toute modification.

Des études de faisabilité seront menées pour vérifier que le changement soit acceptable.
Ce sont des essais, à partir d'échantillons, de formulation mais aussi des essais de machinabilité.

5.2 Les impacts sur l'autorisation d'ouverture de l'établissement

Dès lors qu'une modification ne correspond pas à l'autorisation d'ouverture de l'établissement pharmaceutique émise par l'ANSM il faut le déclarer.

Selon l'article L5124-3 du CSP [5] : " toute modification substantielle des éléments de l'autorisation initiale est subordonnée à une autorisation préalable. Un décret en Conseil d'Etat fixe les cas de modification substantielle de l'autorisation initiale. Les autres modifications font l'objet d'une déclaration." Les modifications de demande d'ouverture dont il faut tenir compte sont alors toutes les modifications (extension ou suppression d'une activité par exemple) vis à vis de l'autorisation initiale obtenue à l'ouverture de l'établissement pharmaceutique ainsi que les modifications administratives décrites dans l'article R.5124-10-1 du CSP.

Article R.5124-10-2 du CSP précise que toute modification autre que celles mentionnées dans les articles précédent et donc non soumise à une demande préalable, doit faire l'objet d'une déclaration dans l'état annuel de l'établissement envoyé à l'ANSM.

Lors de l'introduction d'un nouveau produit sur le site de fabrication, toute l'organisation est à revoir entrainant toutes sortes de modification.

5.3 Les impacts sur l'autorisation de mise sur le marché (AMM)

5.3.1 Notion de variation selon le CSP

Une variation correspond à la modification des termes d'une AMM. Elle est définie comme toute modification apportée aux éléments produits à l'appui de la demande d'autorisation tels qu'ils se présentaient au moment de la délivrance de l'autorisation de mise sur le marché ou à la suite des modifications déjà approuvées, pour autant que ne soit pas requise l'introduction d'une nouvelle demande d'autorisation de mise sur le marché conformément à l'article R.5121-41-1. [5]

5.3.2 Les variations selon le référentiel européen

Les variations Européenne décrites dans le règlement CE N°1234/2008 de la Commission Européenne du 24 Novembre 2008, et reprise dans la guideline (2010/C 17/01) de la Commission Européenne, sont classées en trois types selon les conditions prévues de classification. Les changements mineurs n'affectant pas qualité, sécurité, efficacité approuvée du produit appartiennent au Type IA ou IB. En annexe des ces règlements sont données la liste des modifications mineures et celles nécessitant une nouvelle demande d'AMM appelées " extension de gamme ". Les variations de types II majeures sont par défaut celles qui ne remplissent aucune des conditions précédentes.

La Notice to applicants est un " Guideline on dossier requirements for type IA and type IB notifications " EUROPEAN COMMISSION, july 2003 définit toutes les variations de type I et indique précisément toutes les informations nécessaires au dépôt de ces variations mineures [27].

Variations	Type de modification	exemple	Délai de réponse
Mineure type IA	Modification administrative ou technique qui nécessite une notification* mais pas d'évaluation technique	*Changement de coordonnés du titulaire de l'AMM Suppression d'un site de fabrication*	Demande acceptée ou refusée au 14ème jour
Mineure type IB	Modification qui nécessite une notification* et une évaluation technique	*Changement au niveau du procédé de fabrication du PA ou remplacement d'un excipient par un excipient comparable*	Demande acceptée ou refusée dans un délai de 30 à 60 jours. Délai repoussé en cas de demande de complément d'information
Majeure type II	Modification qui nécessite une notification incluant un rapport d'expert, une évaluation technique et une autorisation	*Ajout fabricant substance active utilisant DMF ou actualisation dossier*	Demande acceptée ou refusée dans un délai de 90 jours

* Les notifications consistent en une vérification de conformité de la modification, par arrêté du ministre chargé de la santé puis sur proposition du directeur général de l'ANSM

5.3.3 Les variations selon le référentiel américain

Il existe deux documents complémentaires :

- les SUPAC guidances : (*Scale-Up and Post Approval Changes*) guide de modalités de gestions des changements et leur mise en œuvre [28].
- les NDA or ANDA (*Guidance for industry : change to an approved Abbreviated New Drug Applications*) de l'autorité américaine FDA, qui donne des exemples de changements et leur catégorie dont la classification se base sur des requis spécifiques que sont les données de stabilités, les lots de validations…

Le délai de traitement de la demande varie en fonction du type d'enregistrement (national, centralisé, reconnaissance mutuelle). La mise en place du changement peut être applicable immédiatement ou après 30 jours d'évaluation avec l'attente de l'accord de la FDA.

Variations	Type de modification	Dossier
Mineure	Modification ayant un effet minime sur l'identification, l'activité, la qualité, la pureté, ou la puissance d'un médicament	Annual Report
Modérée	Modification ayant un effet modéré sur l'identification, l'activité, la qualité, la pureté, ou la puissance d'un médicament	Change Being Effected
Majeure	Modification qui nécessite une notification incluant un rapport d'expert, une évaluation technique et une autorisation	PAS = Prior Approval Supplement

5.4 Les impacts sur la qualification et la validation

La maîtrise des changements est traitée de manière concrète dans les BPF à travers la plus part de ses chapitres. Les lignes directives 15 de qualification et de validation des BPF développent particulièrement ce sujet. Cela souligne l'omniprésence de la validation dans le système de maîtrise des changements et l'importance de déterminer l'impact que peut avoir une modification à ce niveau.

CHAPITRE DES BPF	EXTRAIT DES BPF	MODIFICATIONS CONCERNEES
Chapitre 1 : Gestion de la qualité	**1.2.** Les étapes critiques de la fabrication et toutes les modifications importantes sont validées.	Procédé
	1.4. Les revues qualité des produits comprennent une revue de tous les changements intervenus sur les procédés ou sur les méthodes d'analyse.	Procédé, Méthodes d'analyse
Chapitre 5 : Production	Toute fabrication nouvelle ou modification importante d'un procédé de fabrication doit avoir été validée. Les phases critiques des procédés de fabrication doivent être périodiquement revalidées.	Procédé, Formule de fabrication
	5.23. Il convient de valider toute modification importante du processus de fabrication, y compris au niveau du matériel ou des produits, lorsque cette modification peut affecter la qualité du produit ou la reproductibilité du processus.	Procédé
Chapitre 7 : Fabrication et analyse en sous-traitance	**7.2.** Tous les accords pris en matière d'opération de fabrication, ou liés à la fabrication l'analyse réalisée en sous-traitance, y compris toute proposition de modification des dispositions techniques ou autres, doivent être en conformité avec l'autorisation de mise sur le marché du produit concerné.	Toutes
LD.11 Systèmes informatisés	**10**. Toute modification de données importantes doit être autorisée et enregistrée, avec le motif du changement. **11**. Toute modification d'un système ou programme informatisé doit être réalisée conformément à une procédure définie prévoyant des dispositions relatives à la validation, au contrôle, à l'autorisation et à la mise en œuvre de la modification. Cette modification ne peut être exécutée qu'avec l'autorisation de la personne responsable de la partie du système concernée et doit être enregistrée. Toute modification importante doit être validée. **13**. Si des modifications de l'équipement informatique ou des programmes sont proposées, les contrôles susmentionnés doivent être effectués à une fréquence appropriée au support du stockage de l'information.	Systèmes informatisés
LD.15 Qualification et validation	Les changements importants apportés aux installations, équipement et procédés susceptibles d'influencer la qualité du produit, doivent être validés.	Procédé, Installation, Equipement

	11. La qualification d'installation (QI) doit être réalisée sur les installations, systèmes ou équipements neufs ayant subi des modifications.	Installation, Système, Equipement
	43. Des procédures écrites doivent être établies en vue de décrire les mesures à mettre en œuvre en cas de modification d'une matière première, d'un composant du produit, du matériel de production, de l'environnement (ou du site) de fabrication, de la méthode de production ou d'essai ou de tout autre changement susceptible d'influer sur la qualité du produit ou la reproductibilité du procédé. Les procédures de maîtrise des changements doivent garantir la production de données suffisantes en vue de démontrer que le procédé modifié aboutira à un produit de la qualité souhaitée et conforme aux spécifications approuvées.	Matière première ou composant du produit Matériel Environnement et site de fabrication Procédé
	44. Tous les changements susceptibles d'influencer la qualité du produit ou la reproductibilité du procédé doivent être demandés, documentés et acceptés de façon formelle. Il convient d'évaluer l'impact probable de la modification des installations, systèmes et équipements sur le produit, y compris en réalisant une analyse de risques. La nécessité de réaliser des requalifications et des revalidations, ainsi que la portée de celles-ci doivent être déterminées.	Procédé

Tableau 4 : Références des modifications dans les BPF

L'état validé d'un procédé englobe donc :

- la qualification des équipements et des utilités (Zone de traitement d'air par exemple ou de production d'eau purifiée) qui démontre le bon fonctionnement de l'équipement (
- la validation du procédé qui prouve sa reproductibilité
- la validation du nettoyage de l'équipement
- la validation analytique des méthodes de contrôle

5.5 L'impact sur la documentation

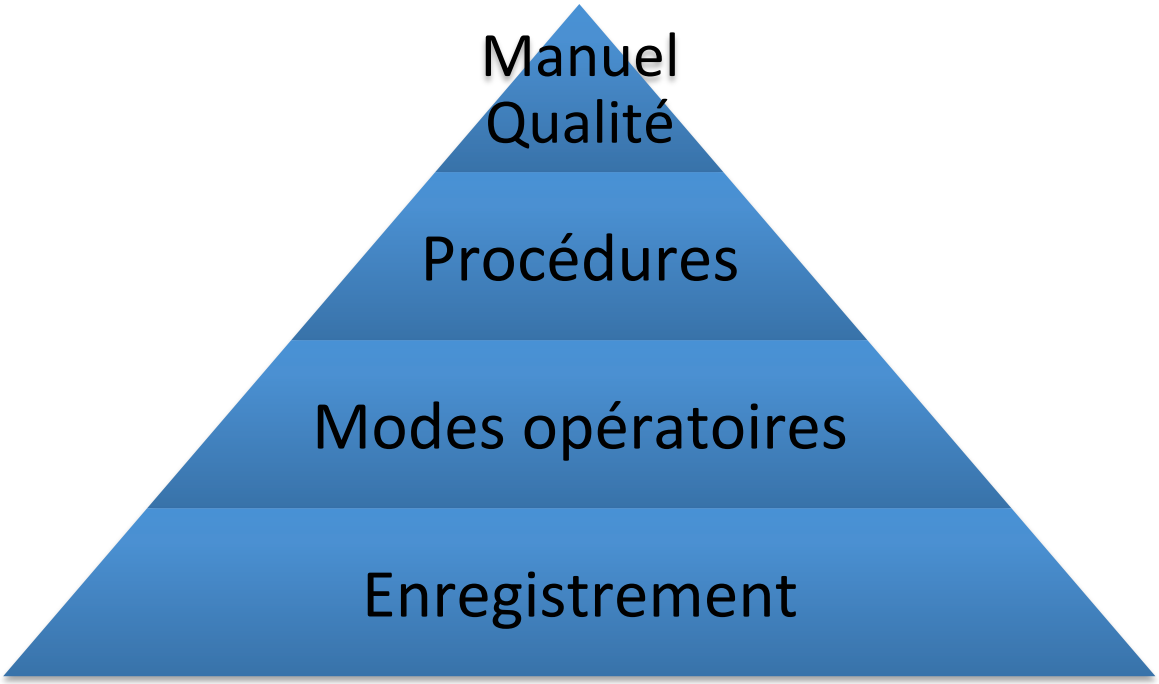


Figure 18 : Pyramide documentaire dans une démarche de management de la qualité

Le système documentaire est l'ensemble des documents sur lesquels s'appuie un organisme pour formaliser son organisation et mettre en œuvre avec succès son système de management. Il permet d'énoncer, d'informer, et d'assurer la traçabilité et la répétabilité des opérations Cette configuration simple et habituelle schématise la hiérarchie des principaux documents du système de management sur plusieurs niveaux :

- Au sommet, **le** manuel qualité ou de management décrit les principes généraux du fonctionnement de l'organisation . C'est une cartographie globale.
- **Les** procédures spécifient la manière d'accomplir une activité et font elles-mêmes référence aux documents opérationnels
- Les documents opérationnels (instructions, modes opératoires, plan qualité, fiches de poste, etc.) définissent le déroulement de manière détaillée d'une opération. les documents de travail nécessaires à la maîtrise des activités ou processus.
- Les enregistrements constituent la preuve de la conformité aux exigences et du bon déroulement des opérations. Ils servent à tracer et à conserver une information.

Une modification peut avoir plusieurs impacts documentaires :

- La création de documents lors de l'introduction d'un nouveau produit ou nouvel équipement

- La modification d'un document existant
- La suppression et l'archivage d'un document lorsqu'un produit est arrêté ou si un équipement est remplacé

5.6 Les contrôles physiques, chimiques et microbiologiques

L'introduction de nouveaux produits ou les modifications de matière, de méthodes ou de procédés peuvent conduire à la réalisation de tests, tels que :

- Le contrôle renforcé qui correspondent à l'augmentation des critères de contrôle ou le contrôle d'un plus grand nombre d'éléments
- Les études de stabilité qui permettent de suivre l'évolution du produit dans le temps dans des conditions déterminées de température et d'humidité.
- Les interactions contenu/contenant qui étudie les transferts de matières éventuelles entre le conditionnement primaire et le produit

6 Les classifications des changements

Le change control (CC) est étroitement lié à la gestion des risques. Il est important de mettre en évidence tous les risques encourus par les changements et pouvant exposer l'entreprise à des non conformités réglementaires. La composante financière et les coûts de la " non qualité " résultent d'une mauvaise gestion du changement.

Les changements peuvent être classés de la façon suivante :

- Type 1 : changements n'ayant pas d'implication qualité produit, validation, réglementaire et HSE mais entraînant des modifications de la documentation de travail (procédures d'instruction, feuilles d'enregistrement)

- Type 2 : changements à mettre en place suite à un enregistrement réglementaire ou un changement de pharmacopées.

- Type 3 : tout autre changement pouvant avoir un impact validation, réglementaire, qualité produit ou HSE

Cependant l'émission de CC pour les Types 1 et 2, peut être évité et remplacé par des documents ou formulaires de communication entre le service réglementaire et les sites et

secteurs concernés. Ces documents sont évalués par le coordinateur du système et acceptés par l'AQ.

Par exemple, pour le Type 2 les modifications de monographie sont gérées via la "veille pharmacopée". Le Groupe informe les sites des modifications pharmacopée. Chaque site vérifie s'il est impacté et retransmet l'information à ses différents secteurs concernés.

Type	Guide d'orientation non exhaustif
1	- Mise en place de modification ou d'annulation de procédure définissant une politique interne - Ajout de contrôle ou d'un test identique - Augmentation de la fréquence de contrôle - Requalification/revalidation périodique d'équipement, de système, de nettoyage…
2	- Modification de monographies - Approbation dossier réglementaire
3	- Introduction d'un nouveau composant - Création ou modification de la spécification - Suppression de l'utilisation d'une machine pour un produit défini ou un process - Suppression d'un contrôle lié à un produit ou un procédé - Modification de locaux liée au process ou au contrôle - Achat d'équipement - Remplacement/modification d'équipement - Transfert technologique - Changement de procédé du fournisseur ou de formule concernant la fabrication d'un PA, excipient, composants - Changement de fournisseur : MP/composants - Modification de spécification, de composant primaire (dont étiquette), de méthode, de fréquence, liée : • Au procédé de fabrication (ex : augmentation de taille de lot, changement de formule), • Au contrôle pour MP, composants, produit en cours, produit fini, fluide, environnement - Changement de vision d'un logiciel pour automate/supervision… - Modification de paramètres validés

Figure 19 : Guide d'orientation de classification des changements d'une entreprise [29]

6.1 Conclusion

La gestion des changements est un élément important du système d'assurance de la qualité et constitue une exigence réglementaire. Ainsi la mise en place d'un système de maîtrise des changements sur un site de production pharmaceutique est indispensable pour assurer que la fabrication et le contrôle des produits soient effectués en conformité avec les autorités réglementaires et ce, de façon maîtrisée et documentée.

Ce système formel permet d'évaluer, si nécessaire, au travers d'une analyse de risque, les demandes concernant les changements susceptibles d'influencer la qualité du produit ou la reproductibilité du procédé. L'évaluation doit permettre de définir la nécessité ou non de réaliser des requalifications et revalidations, afin de maintenir la validité et la maîtrise du niveau de qualité du système. Les changements doivent être contrôlés, gérés et suivis pour assurer leur conformité avec les GMP et les réglementations des autorités de santé.

Dès lors que le changement n'impacte pas le produit de manière directe ou n'impacte pas le dossier d'enregistrement ou l'autorisation d'ouverture de l'établissement, il peut ne pas être considéré comme un Change control. Cependant chaque changement est à traiter au cas par cas.

- Ne pas attendre l'approbation d'un rapport de validation à partir du moment où une revue de résultat des essais est réalisée
- Dédier une personne à plein temps pour assurer le suivi des travaux
- Resensibiliser les intervenants et les experts régulièrement

7 La gestion des changements via un système informatique

L'informatisation des outils de travail dans l'industrie est un progrès technique incontournable. Les systèmes informatisés font partie intégrante de la réglementation pharmaceutique et font l'objet d'une attention particulière à travers la ligne directrice 11 des BPF. Comme tous systèmes pouvant impacter la qualité du produit, de manière directe ou indirecte, les systèmes informatisés doivent être validés afin de s'assurer de leur fiabilité

Parmi les outils informatisés, on retrouve notamment les outils de gestion servant à la gestion des stocks, à la gestion de la documentation, mais également les outils de gestion de la qualité tels que la gestion des changements.

7.1 Un exemple d'application développé spécialement pour un laboratoire

L'outil informatique développé par et pour l'entreprise X, est une plateforme globale multi-modules des outils de Qualité.

Ce système est partagé par la Qualité pour gérer des Événements et CAPAS à travers tous les Sites industriels du groupe. C'est un outil moderne qui permet d'enregistrer des événements et les suivre jusqu'à la fermeture. La qualité est supporté par :

- La transparence
- Le management du contrôle des modifications
- Le management des déviations

Le système est validé partout dans les Secteurs Opérationnels Qualité. Il est centré sur l'ergonomie pour faciliter son utilisation, fournissant une solution disponible dans toutes les langues locales (cas d'Événements et Capas et contrôle de Changement). L'accès au système s'effectue par l'intranet du groupe et ne nécessite pas d'installation sur les postes de travail. Le contrôle d'accès est simplifié : il suffit de rentrer son login et son mot de passe Windows.

7.2 Le module Demande de Changement :

C'est un système centralisé, destiné à gérer de façon informatisée les demandes de changement effectuées selon la procédure générale " Gestion et suivi des changements " en vigueur.

Il qui permet aux sites des affaires industrielles de gérer les demandes de changements définitifs concernant les nouveaux produits ou systèmes, ou ceux existants, ou leur transfert, entre les différents sites du groupe dans le respect des règles GMP et de la réglementation. Ces changements peuvent porter sur :

- les matières premières,
- les composants,
- les installations,
- les équipements,
- les procédés de production,
- les formulations,
- les méthodes analytiques et de contrôle,
- les spécifications,

- les protocoles de stabilité,
- les systèmes informatiques,
- les locaux, des sous-traitant/des donneurs d'ordre,
- les fournisseurs….

Cette politique s'applique aussi aux changements proposés par les fabricants ou sous-traitants de l'entreprise.

7.3 Les étapes de la demande de changement

Avant de pouvoir accéder au système, les responsables de service doivent remplir un formulaire de demande d'accès et le transmettre à l'administrateur. L'Administrateur du site-change control est responsable sur le site de l'administration du module " Gestion des changements" du système et ainsi de la gestion des utilisateurs et de leur formation.

La demande de changement se fait en 3 phases globales :

1) Création de la demande de changement
2) Approbation de la demande de changement
3) Suivi et clôture

Dans le système, les 3 phases sont représentées par une succession d'étapes.

7.3.1.1 Création de la demande de changement

La demande s'effectue par l'initiateur. La trame d'une nouvelle demande comprend les informations détaillées telles que :

- Les informations sur le type de CC : Nature de la modification proposée, la situation courante et la situation proposée, la justification du changement, les références externes (permet de noter la référence du CC lié ou référence extérieure fournisseur)
- La date d'application souhaitée pour la demande
- Le secteur sur lequel porte la demande de modification et la liste des équipements disponibles
- La fonction : département du créateur de la demande
- Les informations sur les produits concernés
- Les pays impactés par le changement

Il est possible de joindre des documents à la demande de modification par téléchargement. Le plan des travaux, l'impact sur la documentation et l'évaluation de la mesure d'efficacité du changement, s'il y en a une, doivent quant à eux, obligatoirement être joints.

Une fois que tout est finalisé, le créateur enregistre sa demande, qui est automatiquement envoyée par mail au coordinateur site. Jusqu'alors le CC est un brouillon.

Il est conseillé de sauvegarder au fur et à mesure la saisie du CC car le système se déconnecte après 15 minutes d'absence de saisie.

7.3.1.2 L'enregistrement de la demande par le Coordinateur site

A l'étape d'enregistrement de la demande de changement le numéro d'enregistrement (appelé " identifiant") est attribué. Il correspond à l'année AAAA, le site, un N° chronologique 0000.

Durant cette étape le coordinateur peut accepter le changement (passage à l'étape 4), il peut demander des compléments d'informations au créateur (retour en étape 01-Bis) ou bien il peut refuser le changement (passage à l'étape 13-KO) Un nouveau CC est alors initié. Celui-ci peut être dupliqué à partir du CC chapeau.

7.3.1.3 Consultation des experts et décision du Coordinateur site

Les experts obligatoires (RSO, AQ, HSE, Validation) doivent figurer sur une liste de signataires autorisés, établie et maintenue par le Coordinateur Site.

Les signataires doivent être qualifiés, avoir l'expérience et l'autorité pour évaluer l'importance et l'acceptabilité du changement proposé. Cette évaluation tient compte des répercussions sur la qualité des produits, les BPFs en vigueur, la validation et revalidation, les réglementations et les législations applicables.

Périodiquement, le Comité d'évaluation du CC se réunit pour statuer sur les propositions de changement. Au cours de ces réunions organisées par le coordinateur, les initiateurs (créateurs) viennent tour à tour présenter leur changement aux experts. Ils ont préalablement réuni toute la documentation nécessaire pour expliquer le changement et ont consulté les experts pour être aiguillé sur les points importants à renseigner. Ils énumèrent leur plan d'action, pour lequel, les experts peuvent ajouter des actions ainsi que les signaler comme étant bloquantes pour la mise en place du changement. Lors du passage du CC en étape 4, chacun des experts a reçu une notification, ce qui leur permet de préparer ou d'écrire directement leur évaluation dans le système.

Après la réunion, le coordinateur rentre la date d'application souhaitée, qui pourra être revue si besoin, et approuve le changement. Le CC passe alors en étape 10- Travaux. La saisie des

travaux, selon le plan d'action, se fait par le service Documentation/Réglementaire afin qu'ils soient toujours présenté de la même manière. A chaque travail est associé le nom de l'intervenant travaux sollicité pour la réalisation de l'action et la date souhaitée de sa réponse, par le responsable travaux.

7.3.1.4 Réalisation des travaux

Lorsque la saisie du travail est terminée, un mail est envoyé à toutes les personnes désignées pour la réalisation du travail (ou action). Ils doivent y répondre pour valider la prise de connaissance du travail. A partir du lien contenu dans ce mail, le destinataire peut accéder directement au travail à effectuer. Une fois ce travail réalisé, l'acteur doit joindre les documents demandés, mettre un commentaire si besoin et appuyer sur répondre afin de valider la réalisation des travaux. Une signature électronique est requise si le travail est bloquant. La signature électronique a la même valeur juridique que la signature manuscrite.

Si la date de réponse est dépassée l'acteur reçoit des relances régulières par mail jusqu'à ce que son action soit finalisée ou la date de réponse souhaitée revue.

Le suivi est de la responsabilité du créateur, mais chaque personne est responsable de son action (" travail ").

Les travaux peuvent être sous conditions de démarrage. La réalisation des actions bloquantes pour la mise en place du changement est indispensable avant toute mise en place du changement. Elles forment les conditions de démarrage. Quand elles sont achevées, le responsable des travaux présente son bilan des travaux au comité qui accordera l'AD.

Les AD sont donc de véritables verrous de contrôle qui permettent de vérifier que :

- Le CC soit argumenté (compte-rendu joint, analyse de tendance, etc.)
- Les travaux soient réalisés par les intervenants travaux (réponse apportée via le système Change Control)
- La date de mise en place du changement soit notée
- Le 1er lot impacté par le changement soit renseigné

Lorsque l'ensemble des travaux non bloquants est achevé, le Responsable des travaux peut conclure l'étape " travaux à réaliser". Le système informe automatiquement par mail, le Coordinateur Site de la conclusion des travaux ainsi que le créateur de la demande de changement.

7.3.1.5 Décision finale du Coordinateur site

Lorsque le créateur du CC conclut l'ensemble des travaux, la décision finale de clôture revient au coordinateur qui peut alors accepter ou refuser le CC, suite aux résultats des travaux :

- Si la demande est refusée, elle est clôturée automatiquement, le créateur est prévenu par mail et le CC sera archivé dans les refus.
- Si la demande est approuvée, elle passe à l'étape de clôture.

Pour les travaux sous conditions de démarrage, la revue finale est réalisée par le Responsable de travaux du change control et le Comité Change Control. Le CC doit comprendre:

- Les documents arguments (compte-rendu joint, analyse de tendance, etc),
- les travaux réalisés par les intervenants travaux datés et signés dans le système
- la date de mise en place du changement,
- le 1er lot impacté par le changement renseigné
- l'obtention de l'autorisation de démarrage.

Pour éviter que le coordinateur site ne refuse le CC, il est impératif de :

- Remplir avec précision la demande de changement,
- Attendre l'autorisation de démarrer un changement,
- Renseigner la demande de changement dans le système au fur et à mesure de l'avancement des travaux

Cette étape de clôture génère automatiquement un résumé de la demande au format PDF, avant d'archiver le CC en « clôturé ».

Toutes les données originales liées à une demande de changement, ainsi que la demande de changement clôturée d'un produit fabriqué, conditionné, contrôlé sur le site sont conservées pendant toute la durée de vie du produit sous forme papier ainsi que dans le système CC.

8 Les acteurs et leur rôle dans la demande de changement

8.1 L'initiateur

L'initiateur est celui qui propose le changement. Avant la formalisation de la demande, il doit réfléchir, communiquer avec les différents interlocuteurs et organiser des réunions pour discuter du changement.

Il rassemble la documentation (analyses de tendances, procédures, plans, listes des agréments fournisseurs, courriers, justificatifs techniques, etc.), effectue des analyses de risques et consulte l'historique des changements similaires. Une fois le travail de fond

effectué, il peut commencer à décrire sa demande de changement en la justifiant de façon détaillée :

- Etat existant et l'état futur,
- Justificatif du changement,
- Actions à mettre en place avec des étapes énumérées et planifiées (QQCQP) :
  Quoi ? La nature de l'action
  Qui ? Le nom des personnes responsables de la réalisation de ces actions
  Comment ? Les moyens utilisés pour l'action
  Quand ? Un délai de réalisation de l'action
  Pourquoi ? Objectif de l'action

Le plan d'action est clos lorsque toutes les actions ont été réalisées dans les conditions prévues. L'initiateur assure le suivi de la mise en œuvre du change control. Il obtient l'accord formel du comité d'évaluation pour mettre en application les modifications de façon définitive et apporte sa conclusion sur l'ensemble des travaux réalisés.

8.2 Le coordinateur site

Il est généralement nommé au sein du département Qualité du site et est garant du bon fonctionnement du système.

Son rôle:

- Forme les personnes au système CC et à l'application Phénix CC,
- Effectue une première lecture du changement avant évaluation par le comité,
- Notifie le changement aux experts,
- Organise le Comité d'Evaluation,
- Prend la décision d'approuver le changement pour travaux après évaluation,
- Assure un suivi périodique des travaux,
- Clôt ou annule (si besoin) un change control,
- Archive l'original du change control avec la documentation associée,
- Présente et argumente les indicateurs qualité CC.

8.3 Le comité d'évaluation

Il est constitué d'experts provenant de l'Assurance Qualité, du Service réglementaire, de la Validation et de l'HSES (Hygiène Sécurité Environnement Sureté).

Tous les membres du comité d'évaluation doivent être inclus sur une liste de signataires autorisés définie par le coordinateur en collaboration avec les chefs de service et approuvée par le Directeur Qualité et le Directeur Site.

Le comité d'évaluation :

- Se réunit régulièrement à l'initiative du Coordinateur des changements,
- Se prononce quant à l'acceptation de la demande de changement (le contenu, la pertinence) et peut éventuellement demander des compléments d'informations,
- Priorise les actions jugées bloquantes pour la mise en place du changement (conditions de démarrage),
- Intervient pour l'analyse de certaines actions et se prononce sur l'acceptabilité des documents fournis,
- Donne l'autorisation de démarrage une fois toutes les actions bloquantes réalisées,

Lors de l'évaluation du changement, le comité établit, si le changement le nécessite, une mesure de l'efficacité du changement (impact possible sur la pureté, l'efficacité, la sécurité, l'environnement, les spécifications du produit). Les critères d'efficacité peuvent être basés sur la stabilité, les constats d'anomalies, les résultats OOS (*Out Of Specification)* et OOT (*Out Of Trend*), les réclamations, les analyses de tendances. Un bilan de la mesure d'efficacité est établi dans la revue annuelle des produits.

8.4 Rôle des experts du comité d'évaluation

8.4.1 L'expert Assurance Qualité

Il s'assure de la conformité du changement aux BPF. Il vérifie, entre autre, les impacts sur les procédures, sur les dossiers de lot, et que l'information, les formations et l'habilitation du personnel, les vides de ligne, le nettoyage soient pris en compte.

8.4.2 L'expert Validation/Qualification

Dès qu'il y a une modification du procédé de fabrication, la validation met en place une stratégie de validation du projet à travers un plan de validation. Il vérifie si le changement prend en compte des équipements, des systèmes qui nécessitent des étapes de qualification (QC, QI, QO, QP) ou s'il y a des procédés de fabrication et de contrôle qui doivent être validés afin d'assurer la répétabilité dans les conditions de routine. Il évalue également avec l'AQ et le réglementaire l'impact sur les accès et les flux.

8.4.3 L’expert HSES (Hygiène Sécurité Environnement Sureté)

Il évalue les risques au poste de travail et effectue une analyse primaire de sécurité. Il prend en compte l’ergonomie, la sécurité incendie, la sécurité environnementale, la sécurité au niveau des toxiques, etc.

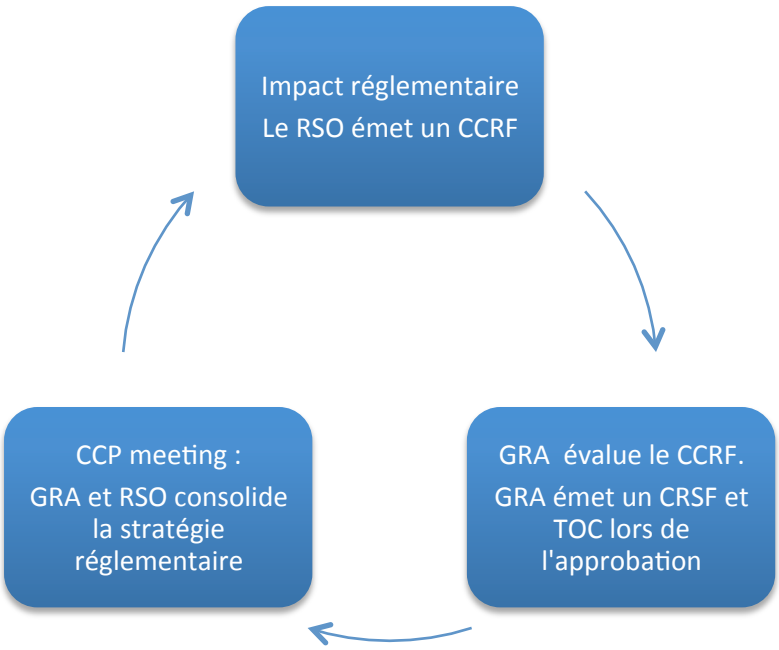
8.4.4 L’expert réglementaire

Il est également appelé le RSO (*Regulatory Site Officer*). Il évalue l’impact réglementaire au regard de la conformité aux exigences réglementaires en vigueur, à savoir notamment la conformité à l’autorisation d’ouverture de l’établissement pharmaceutique et au dossier d’AMM. Si la modification a un impact réglementaire, il faut dresser une liste exhaustive des points exacts de non conformités.

Pour les produits commerciaux du site, le RSO réalise une pré-évaluation. S'il y a suspicion d'enregistrement, il est envoyé aux affaires réglementaires centrales (*GRA* : *Global Regulatory Affairs*) pour une évaluation finale via l’émission d’un formulaire appelé *Change Control Request Form* (CCRF). C'est est une traduction du CC site en anglais avec les évaluations réglementaire et qualité résumées.

Une fois le CCRF signé par le RSO et le directeur qualité, il est envoyé au réglementaire central (GRA). GRA valide la stratégie réglementaire via un CRSF (*Conformance Regulatory Strategy Form*) qu’il renvoie avec une TOC (Table of Content) au réglementaire site. Le changement est alors discuté entre le réglementaire site et le réglementaire central lors d’une téléconférence appelée " *CCP meeting* " qui a pour but de consolider la stratégie réglementaire.

En cas d’évaluation CCP et travaux en parallèle, le coordinateur site ne peut pas valider sa décision suite aux travaux, tant que l’évaluation CCP n’est pas terminée.



Pour les autres produits (surtout ceux pour les Etats-Unis), l'évaluation réglementaire est sous la responsabilité finale du donneur d'ordre, par le biais d'un Change Control Externe (CCE) ou consultation dans le système informatisé de gestion des CCs. Le CCE est une organisation propre au site du Trait.

Lorsqu'un changement a un impact réglementaire il va entraîner la modification de certaines parties du CTD. Le CTD peut être considéré comme un collier divisé en petites " perles " correspondant à ces différentes parties (par exemple 3.2.P3.1 est considéré comme une perle). Les adjoints technico-réglementaires, ainsi que le RSO, se chargent de la rédaction de ces perles et de leurs modifications. La rédaction se fait directement dans une base de données interne dédiée à ces perles. GRA a également accès à cette base de données. Ainsi, une fois les perles rédigées, GRA les récupère, compile le dossier, le publie et le transmet aux filiales pour soumission auprès des autorités.

Le changement ne sera mis en place qu'après approbation finale de la demande de changement par le client.

9 Les caractéristiques majeures du système informatisé

Cet outil avancé de gestion des demandes de changements permet aux différents services d'accéder facilement aux CC. De plus il permet de consulter l'historique des CC selon les critères recherchés (mots clés, date, initiateur etc.).

Pour faciliter le suivi

- Notifications électroniques
- Utilisateurs par défaut
- Gestion de relance automatique
- Fichiers joints
- Signature électronique
- Identification des responsabilités des acteurs

Chaque acteur peut avoir accès à la liste des CC émis sur le site et sur lesquels il doit intervenir. Des critères de recherche sont possibles (identifiant du CC, étape courante, type de demande, date d'enregistrement, localisation de la demande, niveau réglementaire, équipe concernés, produits, fonction, acteurs possibles)

10 Indicateurs du système

Le système est également un outil d'extraction des données (statistiques etc.). Les indicateurs font l'objet d'une revue trimestrielle et présentés et/ou envoyés aux membres du comité qualité.

Les indicateurs sont :

- Change control total
- Change control En cours
- Change control Clos (Accepté- Refusé)
- Change control Ouvert > 2 ans
- 2 ans< Change control ouvert < 1 an
- 1 an< Change control ouvert<6 mois
- Change control ouvert<6 mois

Ils permettent d'avoir une vision globale sur la gestion des CC et d'analyser les points à améliorer pour obtenir des résultats concluants. Les indicateurs sont des outils d'amélioration continue.

11 Amélioration à apporter au système de gestion des changements

Pour que la maîtrise du changement soit efficace, il est impératif que le personnel soit impliqué dans chacune des étapes du procédé et du plan d'action mais également qu'il y ait une circulation des informations relatives au changement. Chacune de ces étapes doit être respectée.

Ainsi, en plus de fournir une traçabilité efficace des changements, sans perte éventuelle de documents, l'outil s'inscrit dans la lignée des recommandations ICH Q10 qui préconisent une communication non seulement entre tous les intervenants mais aussi entre tous les services et ainsi une gestion de la connaissance. Il favorise l'accès plus rapide aux informations.

Cependant des améliorations peuvent encore être apportées :

- Réduire les délais de clôture des Ccs. Par exemple clore le CC après les AD
- Afin d'éviter les actions non bloquantes ne soient considérées comme non prioritaires, il serait judicieux de les suivre via le système CAPA, pour lequel des réunions hebdomadaires ont lieu avec les hauts dirigeants
- Ne pas attendre l'approbation d'un rapport de validation à partir du moment où une revue de résultat des essais est réalisée
- Malgré les notifications automatiques envoyées par le système pour relancer les interlocuteurs d'un CC, les mails peuvent être ignorés. C'est pour quoi il est nécessaire de dédier une personne à plein temps pour assurer le suivi des CC et l'avancée de leurs travaux.
- Pour toutes ces raisons une resensibilisation régulière des intervenants et des experts.

CONCLUSION

L'industrie pharmaceutique occupe un marché complexe, dynamique et régi par des exigences réglementaires de plus en plus strictes, permettant de garantir la qualité du médicament et la sécurité du patient. Pour rester compétitives, les entreprises doivent établir une démarche Qualité orientée vers la satisfaction du client. Basés sur une assise scientifique solide, une gestion du risque, et un système de gestion de la qualité approprié, les ICH Q8, Q9 et Q10 représentent les recommandations incontournables de l'industrie pharmaceutique.

A partir d'une meilleure compréhension scientifique des produits et des procédés, ICH Q8 propose de développer un espace de maîtrise conception QbD dans lequel le processus peut supporter une gamme de variabilités acceptable, fondé sur le risque, pour le maintien de la qualité du produit. Cet espace permet ainsi de rester en conforme malgré des variations éventuelles. Q8 et Q9 sont ainsi axés sur les enjeux de la qualité pour l'entreprise.

Q10 représente un apport incontestable à l'industrie pharmaceutique avec l'acquisition d'un un réel système de management de la qualité.

La démarche qualité est un outil de changement, créant une dynamique de progrès continu dans le fonctionnement de l'entreprise et la satisfaction de ses clients. Cela favorise la pérennité et le développement de l'entreprise.

C'est pourquoi la gestion des changements au sein d'une industrie pharmaceutique est un outil indispensable.

- Elle appartient à la démarche de management de la qualité
- Elle permet d'évaluer les impacts éventuels, prévient les risques et ainsi garantit la qualité du produit
- Elle garantit également la conformité aux exigences réglementaires

D'un point de vue réglementation internationale, le change control est le seul moyen d'assurer la maîtrise des procédés et la qualité du produit.

Pour ces raisons, les change control sont toujours inspectés par les autorités compétentes, mais aussi lors des audits groupe ou les audits des laboratoires donneurs d'ordre. Il est donc primordial de remplir avec précision la demande de changement et d'attendre les autorisations de démarrer qui restent le seul moyen d'éviter de mettre en place un changement sans avoir eu toutes les autorisations réglementaires préalables.

La démarche qualité et les systèmes de gestion du risque et de maîtrise de changement associés, sont avant tout un véritable projet d'entreprise participatif qui doit être porté par la direction et impliquer tout le personnel.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Axess Qualité. *Qualité* [En ligne] Disponible sur http://www.axess-qualite.fr/qualite.html

[2] Dictionnaire français Larousse [En ligne] Disponible sur http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/client/16519?q=client#16385

[3] Qualité Online *Dossier n° 19 : Approche processus* [En ligne] Disponible sur http://www.qualiteonline.com/rubriques/rub_3/dossier-19-approche-processus.html

[4] Jean MARGERAND, Florence GILLET-GOINARD. *Manager la qualité pour la première fois* - Editions d'Organisation - mars 2006. Chapitre 1 Démarrer une démarche qualite - Page 8. [En ligne] Disponible sur *http://www.editions-organisation.com/Livre/9782708134942/manager-la-qualite-pour-la-premiere-fois*

[5] Ministère des affaires sociales et de la santé. *Code de la Santé Publique*.[En ligne] Disponible sur http://www.legifrance.gouv.fr/

[6] Ordonnance no 2000-548 du 15 juin 2000 relative à la partie Législative du code de la santé publique, 22 juin 2000. [En ligne] Disponible sur http://www.legifrance.gouv.fr

[7] Guide OMS des normes relatives aux bonnes pratiques de fabrication partie 2 : Validation. Page 2 [En ligne] http://whqlibdoc.who.int/hq/1997/WHO_VSQ_97.02_fre.pdf

[8] MINISTERE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SANTE. *Bonnes Pratiques de Fabrication. Bulletin* officiel N°2011/8 bis Disponible sur http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/sts_20110008_0001_p000.pdf

[9] ANSM. *Bonnes pratiques de fabrication de médicaments à usage humain*. [En ligne] Disponible sur http://ansm.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-de-fabrication-de-medicaments-a-usage-humain/(offset)/2

[10] ANSM**.** *Qu'est-ce que la pharmacopée ?.* [En ligne] Disponible sur http://ansm.sante.fr/Activites/Pharmacopee/Qu-est-ce-que-la-Pharmacopee/(offset)/1

[11] Direction Européenne de la Qualité du Médicament.*8è édition de la pharmacopée européenne*- 2 [En ligne] Disponible sur http://www.edqm.eu/fr/european-pharmacopoeia-8th-edition-1563.html

[13] ISO. *ISO 9000 - Quality management*. [En ligne] Disponible sur http://www.iso.org/iso/home/standards/management-standards/iso_9000.htm

[14] Roché, Yves. Aspects théoriques des nouveaux concepts de gestion de la qualité ICH Q8 Q9 et Q10 : vers un référentiel universel. Les nouveaux concepts de gestion de la qualité pharmaceutique. Académie nationale de Pharmacie, 02 03 2011. [Citation : 28 12 2012.] [En ligne] Disponible sur http://www.acadpharm.org/dos_public/ROCHE_Yves_2011.03.02.pdf

[15] Christian VIVARES, Pascal ALBINI.A3P. *QbD et Design Space : Qui, Quand, Comment, et surtout Pourquoi*. [En ligne].09 juillet 2012. Disponible sur http://www.a3p.org/index.php/fr/base-documentaire/articles/4111-qbd-et-design-space-qui,-quand,-comment,-et-surtout-pourquoi.html

[16] The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) - *Quality Guidelines - Pharmaceutical Development Q8.* [En ligne]. Septembre 2009. Disponible sur http://www.ich.org/

[17] Norme internationale *ISO 31000:2009 Management du risque*. Principes et lignes directrices ISO, 2009 AFNOR

[18] The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) *Quality Guidelines - Quality Risk Management Q9.*version 4. [En ligne]. 09 novembre 2005

[19] IUT HSE de Bordeaux. *Outils - Les 7 outils de la Qualité.* [En ligne] Disponible sur http://www.previnfo.net/sections.php?op=viewarticle&artid=52

[20] IUT HSE de Bordeaux. A*nalyse Préliminaire des Risques / Dangers.* [En ligne] Disponible sur *http://www.previnfo.net/sections.php?op=viewarticle&artid=39*

[21] IEC - Norme Internationale - CEI 300-3-9 première édition, , 1995. [En ligne] Disponible sur http://www.iec.ch/

[22] Mohamed Habib Mazouni, Jean-François Aubry, El Miloudi El Koursi, Méthode systémique et organisationnelle d'Analyse Préliminaire des Risques basée sur une ontologie générique 04/06/2008 [En ligne] Disponible sur http://hal.inria.fr/docs/00/29/28/56/PDF/Mazouni-Aubry-Miloudi-3SGS.pdf

[23] Norme internationale CEI 61882 Première édition 2001-05 Etudes de danger et d'exploitabilité (études HAZOP) – Guide d'application)

[24] RABAUD Lucie, *Application de l'ICH Q9 « Quality Risk Management » au risque de contamination croisée des articles de conditionnement imprimés sur un site de façonnage pharmaceutique : conception et mise en place d'un système de réconciliation des articles de conditionnement imprimés* (Ressource électronique) sous la direction de M. Alain Truchaud – Université de Nantes 2008 – Thèse doctorat : Pharmacie : Nantes : 2008 [En ligne] Disponible

sur http://archive.bu.univ-nantes.fr/pollux/show.action?id=743845ac-3ce2-43b9-ac70-b70895fac227

[25] HACCP: Hazard Analysis Critical Control Point, méthode et principes de gestion de la sécurité sanitaire des aliments [En ligne] Disponible sur http://www.haccp-guide.fr

[26] ALLOU Hosnia le 23 Octobre 2010- *Analyse et maîtrise des risque dans l'industrie pharmaceutique cas particulier de la fabrication de médicaments injectables imprimés* (Ressource électronique) sous la direction de M. Eric Valentin – Université de Bordeaux 2 2010 – Thèse doctorat : Pharmacie : Bordeaux: 2010

[27] Commission Européenne. *Guideline on dossier requirements for Type IA and IB notifications* [En ligne] Disponible sur http://ec.europa.eu/health

[28] OMS – Autorisation de mise sur le marché des médicaments à usage humain notamment d'origine multisource (générique) - Série Réglementation Pharmaceutique, No. 13 - Page 172 [En ligne] Disponible sur http://www.who.int/medicines/publications/SerieReglementationpharmaceutique13.pdf

[29] PROCEDURE INTERNE. Gestion des changements

21 CODE OF FEDERAL REGULATIONS, Part 211 : current good manufacturing practice of finished pharmaceuticals, FDA. Disponible sur http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/cfrsearch.cfm

COMMISSION SFSTP *Maîtrise des changements.* STP Pharma Pratiques, n°6 vol.13, p 468 – 492, Novembre/Décembre, 2003

SCHUMACHER Aurélie le 17 décembre 2010- Suivi et amélioration du système de gestion des modifications (change control) : exemple d'un laboratoire pharmaceutique de production à façon. (Ressource électronique) sous la direction de M.Igor CLAROT et M.Alain LAMBERT. Université de Nancy 1 2010 – Thèse doctorat : Pharmacie : Nancy : 2010

P. THORELOFF, Cours du Master 2 " Dispositifs Médicaux : évaluation, enregistrement, vigilance, Analyse de risque en milieu industriel, 20

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes Condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruite dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine,

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

RESUME

L'activité d'un producteur pharmaceutique, est encadrée par un contexte réglementaire spécifique. Des exigences strictes doivent être appliquées tout au long du cycle de vie du médicament afin de garantir la qualité des médicaments mis sur le marché et la sécurité des patients.

Cependant, dans le contexte économique actuel marqué par des exigences croissantes des marchés, les entreprises doivent s'adapter rapidement pour rester compétitives. Il convient donc pour les industries pharmaceutiques de mettre en place un système gestion de la qualité performant et précis. Elles doivent également s'engager dans des démarches d'amélioration continue basée sur une approche plus scientifique, incluant la connaissance et la gestion du risque, à tous les stades de vie des produits. Cette démarche préconisée par l'ICH Q10 décrit les systèmes qui facilitent la création et le maintien d'un état de contrôle de la performance des processus et la qualité des produits. Les ICH Q8 et Q9 fournissent les éléments essentiels à la compréhension et l'amélioration du système qualité pharmaceutique.

Les différentes évolutions entrainent la mise en place de changements au sein de l'entreprise qui s'inscrivent dans un système de gestion des modifications communément appelé change control. Pour faire face aux nouvelles exigences règlementaires, aux évolutions techniques et aux progrès scientifiques, des changements s'avèrent inévitables. Ces modifications peuvent avoir un impact direct ou indirect sur la qualité du produit. Pour cette raison chaque entreprise pharmaceutique doit mettre en place un système de gestion des modifications communément appelé change control.

DISCIPLINE

Pharmacie

MOTS-CLES

BPF, ICH Q8, Développement Pharmaceutique, ICH Q9, Analyse de risque, ICH Q10, Système Qualité Pharmaceutique, Change Control, maîtrise des changements, amélioration continue.

Université de Bordeaux – UFR Pharmacie
Campus de Carreire - 146 rue Léo-Saignat - 33076 Bordeaux Cedex