



HAL
open science

Préparation d'une inspection des Autorités nationales de santé en industrie pharmaceutique : anticipation et plan d'action

Louise Skonieczny

► **To cite this version:**

Louise Skonieczny. Préparation d'une inspection des Autorités nationales de santé en industrie pharmaceutique : anticipation et plan d'action. Sciences pharmaceutiques. 2020. dumas-03164889

HAL Id: dumas-03164889

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03164889>

Submitted on 10 Mar 2021

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.

**THESE POUR LE DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN
PHARMACIE**

Soutenue publiquement le 9 octobre 2020

Par Louise SKONIECZNY

**Préparation d'une inspection des Autorités
nationales de santé en industrie pharmaceutique :
anticipation et plan d'action**

JURY

Président : Pascal SONNET, PU, PharmD

Membres : Sabrina DI VICO, Directrice de thèse, Pharmacien en Assurance Qualité,

laboratoire Novo Nordisk® Chartres

Hélène MOLLET, Associate Manager AQ AP, laboratoire Novo Nordisk® Chartres

Thèse n°47

Remerciements

A l'occasion de cette rédaction qui clôture mon cursus étudiant, je tiens à exprimer mes vifs remerciements aux personnes qui m'ont accompagnée :

A Pascal SONNET, pour avoir accepté de bien vouloir être le Président de ma thèse et pour m'avoir guidé lors des prémices de ma rédaction.

A Sabrina DI VICO, ma Directrice de thèse, pour m'avoir proposé ce sujet de fin d'études qui correspond parfaitement à mes attentes, pour m'avoir laissé une grande liberté quant à sa réalisation, et de m'avoir encadrée.

A Hélène MOLLET, ma responsable lors de mon année d'alternance chez Novo Nordisk®, pour m'avoir fait confiance lors de cette année d'alternance et pour m'avoir laissé une grande autonomie afin que je puisse voir et participer à de nombreux projets.

A Cécile POIROUX, Ingénieur QMS et Regulatory support chez Novo Nordisk®, pour son aide précieuse dans le cadre de ce projet et également pour m'avoir attribué un rôle à temps plein lors du déroulement de l'inspection de l'ANSM sur le site.

A tous mes collègues de l'équipe AQ AP chez Novo Nordisk® qui ont été d'une très grande bienveillance à mon égard et qui ont répondu à mon intarissable curiosité.

A mes camarades, notamment celles devenues amies et qui ont rendu mes années d'études plus belles : Marion, Marine et Nina.

A Laurine, pour son amitié et sa présence –malgré la distance– depuis tant d'années.

A Christopher, pour m'avoir soutenu durant l'ensemble de mon cursus universitaire. Merci de m'avoir donné confiance dans cette poursuite d'études en pharmacie.

A ma maman, qui a mis tout en œuvre pour me permettre d'entreprendre les études qui me plaisaient. Merci également pour ces heures consacrées à la relecture de mes rendus, depuis dix ans maintenant.

A ma sœur, qui a toujours su trouver les mots justes pour me motiver dans les moments difficiles.

A mon frère, qui est aussi mon meilleur ami.

Merci à tous les trois pour votre soutien infailible, et ce depuis toujours, 🍀.

Table des matières

Liste des figures.....	5
Abréviations	6
Introduction	7
Partie 1 : Genèse des Autorités nationales de santé	9
I. De la nécessité des Autorités de santé en France	9
A. Le médicament	9
B. Du laisser-faire aux premiers droits de regard par le biais de l'AMM.....	9
C. L'inspiration du modèle Américain : création de l'Agence du médicament.....	10
D. De l'Agence du médicament à l'AFSSAPS	11
E. L'agence actuelle : l'ANSM.....	11
II. Les Autorités de santé dans le reste du monde.....	13
A. L'EMA	13
B. La FDA.....	13
C. Les autres Autorités de santé.....	14
Partie 2 : Les inspections des industries pharmaceutiques par l'ANSM.....	15
I. Les Bonnes Pratiques de Fabrication : support clé des inspections.....	15
II. Déroulement et suites d'une inspection de l'ANSM.....	17
A. Déroulement d'une inspection.....	17
B. Le rapport d'inspection : constatations et potentielles sanctions.....	18
Partie 3 : Anticipation d'une inspection : illustration avec le cas du site Novo Nordisk® de Chartres	20
I. Novo Nordisk®	20
A. Novo Nordisk® dans le monde	20
B. Novo Nordisk® en France.....	23
II. Outils utilisés lors des inspections chez Novo Nordisk®.....	28
A. Avant l'inspection	28
1. <i>Inspection readiness tool</i>	28
2. <i>Sharing audit</i>	30
3. Tours de zones.....	31
B. Pendant l'inspection	31

1.	Organisation et flux des demandes	31
2.	Back room : rôles et responsabilités de chacun	32
3.	Front room : rôles et responsabilités de chacun	33
C.	Après l'inspection.....	34
1.	Diffusion du compte rendu des inspecteurs.....	34
2.	Réponse aux <i>findings</i>	34
III.	Outils supplémentaires mis en place : collecte des données, analyse, tendances et prévisions.	35
A.	Publications ANSM.....	35
B.	Inspection de l'EMA sur le site Brésilien.....	36
C.	Travail de synthèse des précédentes inspections.....	37
D.	Partage de connaissances et tours de zones	42
Partie 4 :	Inspection de l'ANSM sur le site Novo Nordisk® de Chartres : retour d'expérience.....	45
A.	Déroulement de l'inspection.....	45
B.	Les conclusions et l'organisation post-inspection	47
IV.	Prise de recul, réflexion et pistes d'amélioration	49
A.	Une préparation ajustée	50
B.	Des mesures d'hygiène et de sécurité nécessaires.....	50
C.	Une organisation spatiale et des rôles revus	51
D.	Des outils informatiques indispensables	52
Conclusion.....		53
Bibliographie.....		54

Liste des figures

Figure 1 Phases de déroulement d'une inspection de l'ANSM.....	17
Figure 2 Implantation géographique mondiale de Novo Nordisk®	21
Figure 3 Dates clés de l'histoire du groupe Novo Nordisk®	22
Figure 4 Photographie montrant l'évolution du site Novo Nordisk® à Chartres.....	23
Figure 5 Dates clés de l'histoire du site de production Chartrain	24
Figure 6 Produits fabriqués sur le site Novo Nordisk® de Chartres	25
Figure 7 Process de production au sein du site Novo Nordisk® de Chartres.....	26
Figure 8 Exemple de planning d'AQ présence.....	29
Figure 9 Gestion du flux des demandes des inspecteurs lors d'une inspection	31
Figure 10 Organisation spatiale de la back room	33
Figure 11 Organisation spatiale de la front room.....	34
Figure 12 Organisation du fichier Excel de collecte des données des inspections.....	38
Figure 13 Répartition des findings de l'ensemble des sites de production Novo Nordisk®	39
Figure 14 Répartition des écarts relevés lors des inspections ANSM sur le site de Chartres par année	39
Figure 15 Répartition des écarts relevés lors des inspections ANSM sur le site de Chartres par année et par sous chapitres	40
Figure 16 Répartition des findings lors des inspections des agences de l'EMA	41
Figure 17 Précisions sur les écarts relevés lors des inspections des agences de l'EMA par site	41
Figure 18 Résumé des similitudes et des disparités concernant les points de focus des agences de l'EMA et de l'ANSM	42
Figure 19 Planning des réunions de partage et des tours de zone	43
Figure 20 Planning des tours de zones pré-inspection	43
Figure 21 Planning de l'inspection ANSM.....	45
Figure 22 Interface de l'outil de gestion des requêtes lors de l'inspection.....	46

Abréviations

AFSSAPS	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSES	Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'Environnement et du travail
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
AQ	Assurance Qualité
AP	Aseptic Products
BPF	Bonnes Pratiques de Fabrication
CPE	Closure Processing Equipement
CQ	Contrôle Qualité
CSP	Code de la Santé Publique
DFP	Diabete Finished Products
EFS	Etablissement Français du Sang
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
FID	Fédération Internationale du Diabète
GLP1	Glucagon-like peptide 1
GMP	Good Manufacturing Practices
InVS	Institut de Veille Sanitaire
JO	Journal Officiel
MFE	Mémoire de Fin d'Etudes
NN	Novo Nordisk®
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
QA	Quality Assurance
QMAN	Quality Management
QMS	Quality Management System
R&D	Recherche et Développement
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine
WHO	World Health Organization

Introduction

L'industrie pharmaceutique est un domaine vivant et changeant. Les normes et la réglementation applicables évoluent constamment depuis des décennies. Les fabricants de médicaments se doivent de suivre la cadence et d'optimiser leurs systèmes en parallèle de ces changements.

Pour assurer la sécurité des patients, les Autorités nationales de santé inspectent les sites pharmaceutiques dans le monde entier. Par le biais de ces visites, elles approuvent les pratiques mises en œuvre conformément à la réglementation en vigueur. Il est donc indispensable que les fabricants de médicaments soient totalement transparents sur leurs process et leurs pratiques.

En partant de ces principes, les questions suivantes se posent :

- Comment anticiper les points abordés lors de la future inspection ?
- Quel plan d'action efficace peut être mis en œuvre afin de préparer les inspections ?
- Comment améliorer de façon continue la préparation aux inspections des Autorités réglementaires ?
- Quelle méthode pérenne peut-on mettre en place dans le cadre de la préparation et de l'anticipation des inspections ?
- Quel outil pouvons-nous associer à cette méthode ?

Au cours de cette Thèse, je souhaite apporter les réponses à ces questions. Je prendrai exemple sur l'une de mes expériences professionnelles : j'ai réalisé mon année de fin de cursus étudiant au sein de l'entreprise Novo Nordisk®, laboratoire pharmaceutique leader mondial sur le marché de la production et la distribution d'insuline pour les patients diabétiques. Lors de cette expérience sur le site de Chartres, j'ai travaillé au sein du service Assurance Qualité qui exerce notamment des missions de support mais également de contrôle pour la production du site. Ce service est lié de près au service QMS (Quality Management System), qui s'occupe de la préparation et du bon déroulement des audits et inspections qualité. Ces derniers occupent une place intégrante dans la vie d'une industrie pharmaceutique.

J'ai ainsi pu participer à la préparation de l'inspection de l'ANSM (Agence Nationale de Santé et du Médicament), Autorité nationale de santé, afin de permettre le renouvellement du certificat de droit d'ouverture de l'établissement pharmaceutique.

Cette expérience professionnelle nous servira d'illustration complète pour cette thèse. En effet, la préparation d'une inspection d'un site pharmaceutique peut passer par plusieurs étapes : l'amélioration continue, la veille réglementaire, l'analyse de données internes à l'entreprise, ainsi qu'un plan d'action solide. Nous verrons comment l'entreprise Novo Nordisk® sait se tenir prête pour les visites d'inspecteurs des Autorités de santé.

Je présenterai d'abord le contexte des inspections en industrie pharmaceutique, à travers la genèse des Autorités nationales de santé en France et dans le Monde. Je parlerai ensuite des enjeux et des modalités de déroulement des inspections au sein des industries pharmaceutiques. Par la suite, j'expliquerai comment la société Novo Nordisk® se prépare aux inspections et intègre cette veille permanente dans son concept d'amélioration continue. J'exposerai ensuite les méthodes utilisées au sein de cette entreprise. Puis, je présenterai un retour d'expérience sur le déroulement de l'inspection de l'ANSM 2020 sur le site de Chartres. Enfin, nous prendrons du recul sur cette inspection, afin de réfléchir à des pistes d'amélioration futures.

I. De la nécessité des Autorités de santé en France

A. Le médicament

L'article L5111-1 du code de la santé publique définit le médicament comme étant : « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique » (Légifrance, 2007).

Même si ce sont les personnes âgées et les personnes atteintes de pathologies chroniques graves qui sont les plus concernées par la consommation de médicaments, ceci fait partie intégrante de la vie de chacun d'entre nous. En 2018, le chiffre d'affaires concernant la vente de médicaments en ville en France s'élevait à 20,8 milliards d'euros. Ce chiffre est en constante augmentation au fil du temps, c'était d'ailleurs 2,4% de plus par rapport à l'année 2017 (Leem, 2019). Parce que les médicaments représentent des produits très importants de notre quotidien, il est nécessaire qu'une attention toute particulière et qu'un contrôle renforcé leur soit portés.

La législation de la santé en France, notamment concernant le médicament, a évolué au cours des années à la suite de différentes crises sanitaires qui ont entraîné des prises de conscience. On a pu alors observer de nombreuses modifications en matière de réglementation applicable mais également en matière de structure sanitaire publiques nationales.

B. Du laisser-faire aux premiers droits de regard par le biais de l'AMM

Lors de l'après-guerre, en 1945, le contrôle de la production de médicament est flou voire même absent. La recherche pharmaceutique disposait de deux moyens pour prouver qu'un médicament était leur propriété : le brevet de procédé (autorisé par la loi du 27 Janvier 1944) ou le visa (autorisé en 1941). La reconnaissance du visa prodiguait une autorisation de mise sur le marché par le biais, entre autres, de la notion d'innovation quant au produit pharmaceutique proposé (Cassier 2004).

En 1959, à la suite de l'ordonnance du 4 février, les innovations en termes de médicaments sont protégées par le Brevet spécial du médicament (qui dispose alors d'une plus grande portée que le brevet de procédé) (Cassier 2004). Mais, à ce stade de l'histoire les contrôles concernant la production des médicaments ainsi que leur qualité ne sont pas encore en place. En effet, le Brevet permet la protection

de la recherche pharmaceutique et de sa propriété et non pas le contrôle de la fabrication du médicament elle-même.

La directive européenne du 26 janvier 1965 est à l'origine de la mise en place de l'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) telle que nous la connaissons aujourd'hui ainsi que de la pharmacovigilance. Le brevet spécial du médicament et l'AMM permettent donc de maximiser le cadre concernant les essais cliniques réalisés avec les médicaments avant la mise à disposition aux patients. L'AMM détermine finalement que l'évaluation de chaque médicament se fait selon les critères suivants : le rapport bénéfice/risque, l'efficacité, la sécurité, la méthode de fabrication et la qualité (Hauray, Urfalino, 2007).

C. L'inspiration du modèle Américain : création de l'Agence du médicament

Près de soixante années plus tard, il aura fallu attendre une affaire de taille pour que la première agence de régulation et d'Autorité des produits de santé française soit créée en 1993 : c'est l'Agence du médicament (Légifrance, 1993). Sa naissance fait suite au scandale de l'hormone de croissance et celle du sang contaminé et est accompagnée de la création de l'Agence française du sang.

L'affaire du sang contaminé est un scandale ayant touché plusieurs pays dans les années 1980, au cours desquels de nombreux hémophiles ont été contaminés par le VIH ou par l'hépatite C à la suite d'une transfusion sanguine. Cela est étroitement lié à l'absence de mesures de sécurité, de retard dans le schéma de prise de décisions lié à une multiplicité d'acteurs, de défaillance médicale, industrielles et administratives. A la suite de cela, l'Etat français décide alors de créer un dispositif juridique, administratif et scientifique rigide par le biais de la création de l'Agence du médicament. Cette dernière a alors pour objectifs d'encadrer la recherche pharmaceutique, les essais cliniques et le marché des médicaments de façon plus étroite. Son rôle est de réguler, mais aussi de soutenir activement ces activités afin qu'un problème d'une telle ampleur ne puisse plus se reproduire en France (Baudouin et al, 1996 ; Smadja, 1999).

En parallèle, de l'autre côté du globe, la FDA (Food and Drug Administration), agence sanitaire américaine, est déjà présente depuis 1930 aux Etats Unis suite à la Pure Food and Drug Act, loi de 1906 qui avait pour but d'éviter de tromper les consommateurs et patients, dans notre cas (FDA, 2019).

A l'image du système Américain, l'Agence du médicament pose alors les fondements d'un système de veille permanente et de police sanitaire incluant des contrôles. Avant cela, la régulation de la santé se faisait par le biais des ministères (Sénat, 2016). Désormais, l'autorité est centralisée et on peut ainsi plus facilement identifier le lieu de décision et de responsabilité.

D. De l'Agence du médicament à l'AFSSAPS

La loi du 1^{er} Juillet 1998, relative au renforcement de la veille sanitaire et du contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'homme, permet d'accentuer le rôle de l'agence de santé en France (Légifrance, 1998). L'Agence du médicament devient alors l'AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé). Ce changement fait notamment suite au scandale de la crise de « la maladie de la vache folle », l'encéphalopathie spongiforme bovine.

Cette maladie dégénérative du système nerveux, mortelle, a d'abord été découverte chez les bovins dans les années 1990. L'origine de cette épidémie était due à l'alimentation de ces derniers, à base de farines animales issues de cadavres de différentes espèces. Mais, en 1996, lorsque les scientifiques découvrent que cette infection peut être transmise à l'Homme, la crise sanitaire est alors inévitable.

Il apparaît comme clairement nécessaire, à la suite de cette affaire, de séparer les acteurs de l'évaluation des risques et de leur gestion, de redonner de l'indépendance à l'expertise, de rendre complètement transparentes les situations et les décisions de l'Autorité de santé et d'attribuer des rôles et responsabilités clairs à chaque acteur (Sénat, 2011). Les missions de l'AFSSAPS sont alors de surveiller, d'évaluer, d'anticiper, d'alerter et d'agir en cas d'écarts afin d'éviter qu'une telle situation de crise ne se reproduise. Pour l'aider à mettre en place un dispositif de veille et de sécurité sanitaire complet, elle est accompagnée de l'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) et de l'Institut de Veille Sanitaire (InVS). Toutes ont un but commun : garantir la sécurité des produits de santé et alimentaires afin d'assurer la sécurité des patients et consommateurs.

E. L'agence actuelle : l'ANSM

En décembre 2011, l'AFSSAPS est remplacée par l'ANSM à la suite au drame du Médiator (benfluorex).

Ce médicament ayant obtenu une AMM en 1974, qui est prescrit et délivré comme un antidiabétique, va notamment être consommé comme coupe-faim. En 1997, des suspicions de dangerosité de ce médicament sont émises après qu'un premier cas de valvulopathie soit déclaré. Le benfluorex reste pourtant commercialisé. C'est uniquement en 2007 que l'AFSSAPS recommande de ne pas prescrire le médicament comme coupe-faim et en 2009 qu'il est retiré de la vente alors que 5 millions de personnes l'ont consommé. A la suite de la parution d'un ouvrage d'une pneumologue (Irène Frachon, *Combien de morts ?*), le scandale éclate auprès de l'opinion publique. Le risque élevé de valvulopathies est avéré suite à une étude conduite par la Caisse Nationale d'Assurance Maladie (Libération, 2019). L'ANSM est, à la suite de cela, mise en examen pour « homicides et blessures involontaires » du fait de sa négligence concernant les alertes sur la dangerosité du Médiator.

Lors d'un communiqué de 2013, à la suite de la convocation du directeur général de l'ANSM pour une comparution devant les juges en charge de l'instruction dans le dossier de l'affaire du Médiator,

l'ANSM annonçait d'ores et déjà avoir « modifié en profondeur son organisation, ses priorités et ses méthodes en matière de surveillance et de réévaluation du rapport bénéfice / risque des produits de santé » (ANSM, 2013).

La réponse de l'Autorité nationale de santé ne se fait pas attendre, l'ANSM prend la place de l'AFSSAPS. Elle garde ainsi toutes les missions de cette dernière agence et en prend de nouvelles en charge :

La refonte de l'agence repose alors sur trois axes primordiaux : la transparence dans les conflits d'intérêt, le doute doit bénéficier aux patients (et non aux laboratoires) et une meilleure information des patients et des professionnels de santé (Jouan, 2011). L'institution conserve les missions, droits et obligations qui lui étaient attribués. C'est son organisation et son mode de gouvernance qui sont impactés afin de renforcer la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé (ANSM, 2012). Cette nouvelle institution a pour principale mission de renforcer la sécurité sanitaire afin qu'un tel drame ne puisse se reproduire (ANSM, 2019).

Aujourd'hui, l'ANSM a donc pour rôle de « garantir la sécurité des produits de santé tout au long de leur cycle de vie, depuis les essais initiaux jusqu'à la surveillance après autorisation de mise sur le marché » (ANSM, 2019). Pour mener à bien sa mission, elle développe de nombreuses activités sur le territoire national (et pour le compte de l'EMA), notamment l'inspection des établissements pharmaceutiques qui exercent des activités de fabrication, d'importation, de distribution, de pharmacovigilance et qui mènent des essais cliniques. Ceci lui permet ainsi d'avoir une vue d'ensemble sur le cycle de vie des produits de santé, à tous les stades.

L'encadrement des médicaments et leur contrôle s'est donc fait de façon très progressive depuis des décennies. La remise en cause des fabricants de médicaments mais aussi des Autorités de santé est perpétuelle. L'idéal étant de tendre vers une la plus grande transparence de la part des industries et vers des Autorités de santé indépendantes afin de s'affranchir de tout conflit d'intérêt. Ainsi, tout ceci ne doit s'articuler qu'autour d'une seule finalité : le bien-être et la santé des patients.

Nous évoluons dans un système vivant qui se meut au fur et à mesure que le contexte change. Au fil des années et des évènements, de profondes évolutions économiques, politiques, scientifiques, sociologiques, réglementaires ont eu lieu. C'est pourquoi les industries pharmaceutiques doivent veiller, s'adapter et faire évoluer leurs systèmes dès que nécessaire.

Dans ce cadre, il est donc primordial de préparer au mieux les inspections, notamment au travers de la notion d'anticipation pour répondre au mieux aux attentes réglementaires et au contexte actuel.

II. Les Autorités de santé dans le reste du monde

A. L'EMA

En 1995, une agence européenne permettant de mutualiser les contrôles sanitaires est créée : c'est l'Agence Européenne des Médicaments (EMA). Le but originel étant d'harmoniser le travail des Autorités nationales existantes. Le mandat et le champ d'action de l'EMA se sont élargis au fur et à mesure de l'évolution de la législation européenne (EMA, 2019).

Cette institution exerce son autorité à travers les agences nationales, notamment l'Agence du médicament, à l'époque, et maintenant l'ANSM, en France. Elle s'appuie donc sur les textes réglementaires en vigueur dans chaque pays (particulièrement les BPF).

A sa mission d'évaluation des médicaments humains et vétérinaires, s'ajoute sa responsabilité quant à des produits développés dans les domaines des médicaments pour maladies rares, à base de plantes, pour enfants ou encore de thérapie avancée. Pour assurer ses missions, elle dispose de plusieurs comités scientifiques afin de pouvoir apporter une expertise dans chacun de ces domaines.

Le comité de pharmacovigilance et d'évaluation des risques (PRAC), créé en 2012, permet à l'EMA de jouer un rôle d'autant plus important dans le contrôle de la sécurité des médicaments en Europe.

B. La FDA

Comme vu précédemment, la Food and Drug Administration a donc été créée en 1930 aux Etats-Unis alors que la loi Pure Food and Drug Act avait déjà été promulguée en 1906.

En effet, la Pure Food and Drugs Act est souvent considérée comme étant la première loi capable de protéger la santé des patients contre des médicaments inefficaces voire dangereux. Elle avait pour objectif d'interdire la fabrication, la vente ou le transport d'aliments, d'alcools, de drogues ou de médicaments contrefaits, mal étiquetés, toxiques ou nocifs (FDA, 2019). Parmi les problèmes sanitaires rencontrés qui ont conduit à la mise en place de cette loi, on peut citer entre autres ceux qui ont été rapportés par le journaliste Samuel Hopkins Adams (Fee, 2010) : des médicaments brevetés malgré leur forte teneur en alcool, des sirops pour nourrissons à base d'opioïdes ou encore le fait que des fabricants de médicaments refusaient d'apparaître dans certains journaux si ces derniers apportaient leur soutien à la législation des aliments et des médicaments.

La FDA est responsable de la protection de la santé publique en assurant la sécurité, l'efficacité et la sécurité des médicaments humains et vétérinaires, des produits biologiques et des dispositifs médicaux. En parallèle cette agence assure aussi la sécurité des denrées alimentaires, des cosmétiques et des produits radioactifs. Son rôle est à la fois d'aider à l'innovation afin de permettre aux produits de santé d'être plus efficaces mais aussi d'être à des prix abordables pour tous publics afin que chaque individu puisse maintenir voire améliorer son état de santé.

C. Les autres Autorités de santé

Parmi les autres Autorités de santé nationales dans le monde, l'on peut citer (EMA, 2018) :

- La Danish Medicines Agency (DMKA) au Danemark
- La National Sanitary Surveillance Agency (ANVISA) au Brésil
- La National Medical Products Administration (CFDA) en Chine
- La Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA) au Japon
- Le Federal Institute for Drugs and Medical Devices (BFARM) en Allemagne
- La Italian Medicines Agency (AIFA) en Italie
- La Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) au Royaume-Uni

Toutes ces agences peuvent procéder à des inspections sur les sites pharmaceutiques en France (parfois, par le biais de l'ANSM qui les représente) dès lors que ces derniers fabriquent des médicaments à destination de leurs pays.

PARTIE 2 : LES INSPECTIONS DES INDUSTRIES PHARMACEUTIQUES PAR L'ANSM

Les inspections de cette institution ont lieu pour tous les produits de santé, y compris sur le plan international (elle peut être représentée par des partenaires). Ces dernières portent sur le contrôle du respect de la réglementation et de la législation en vigueur, notamment le Code de la Santé Publique (CSP) ainsi que les BPF. Comme dit précédemment, les Bonnes Pratiques de Fabrication caractérisent le dispositif principal utilisé par les inspecteurs afin de pouvoir contrôler les industries et ainsi évaluer leur conformité aux normes (ANSM, 2020).

Le médicament est un bien social qui est soumis, grâce aux traités de Maastricht et d'Amsterdam, à la libre circulation au sein de l'Union Européenne (Puzo, 2016). C'est pour cela qui est nécessaire de mettre en place des outils afin de garantir l'absence de risque et l'efficacité avérée des médicaments pour le patient. L'un des principaux outils est donc l'inspection des sites de fabrication pharmaceutiques.

Les inspections de l'ANSM peuvent être prévues, annoncées mais également fortuites, inopinées. Le laboratoire concerné ne peut refuser le passage des inspecteurs et se doit de répondre favorablement à toutes leurs demandes en terme notamment de visites, et de documents (Industrie Pharma, 2015).

La première inspection est réalisée afin de finaliser la demande d'ouverture d'un établissement pharmaceutique. Les suivantes permettent le renouvellement de ce certificat d'autorisation d'ouverture du site de production. Elles peuvent aussi avoir lieu dans le cadre de demandes d'agrément, de modifications des systèmes ou encore dans le cadre de suivi de sanctions.

I. Les Bonnes Pratiques de Fabrication : support clé des inspections

En 1978, les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) sont instaurées en France, en même temps que les Good Manufacturing Practices (GMP) aux Etats Unis. Elles constituent alors le référentiel qualité applicable à toutes les industries pharmaceutiques. Elles deviendront dès lors, l'outil de contrôle pour l'Agence du médicament, pour l'AFSSAPS puis pour l'ANSM. Les BPF permettent de valider les critères de méthode de fabrication et de qualité du médicament, pour permettre l'AMM mais également pour autoriser l'ouverture des sites pharmaceutiques industriels (Immel, 2001).

Le guide des Bonnes Pratiques de Fabrication est organisé selon trois grandes parties :

- Partie 1 : BPF des médicaments à usage humain
- Partie 2 : BPF pour les substances actives utilisées comme matière première dans les médicaments
- Partie 3 : Documents relatifs aux bonnes pratiques de fabrication

La partie 1 présente neuf chapitres ainsi que des annexes et lignes directrices (certaines seulement sont citées ci-dessous) qui complètent ces mêmes chapitres :

1. Gestion de la qualité
2. Personnel
3. Locaux et équipements
4. Documentation
5. Production
6. Contrôle Qualité
7. Fabrication et analyse en sous-traitance
8. Réclamations et rappels de produits
9. Auto-inspection

Ligne directrice 1 : Fabrication de médicaments stériles

Annexe 8 : Echantillonnage des matières premières et des articles de conditionnement

Annexe 11 : Systèmes informatisés

Annexe 15 : Qualification et validation

Annexe 19 : Contrôle et stockage des échantillons

Pour la compréhension de la suite du rapport, il est nécessaire d'établir la différence entre un audit et une inspection. Tous deux ont la même vocation qui est de vérifier, de contrôler l'état d'une situation actuelle et de la comparer aux attendus en termes de normes et de réglementation. L'audit est réalisé par l'entreprise elle-même, c'est un autocontrôle. L'inspection quant à elle, est réalisée par un organisme extérieur, dans notre cas, les Autorités réglementaires nationales.

II. Déroulement et suites d'une inspection de l'ANSM

Les inspections permettent de contrôler et de rendre transparentes les pratiques des opérateurs qui sont les premiers responsables de la qualité et de la sécurité des produits de santé et ainsi de celle des patients.

Les inspections ont pour but (ANSM, 2017) :

- De rendre compte de la conformité des pratiques de fabrication de l'entreprise par rapport aux référentiels et réglementations en vigueur afin de s'assurer que la qualité est le maître mot lors de la production des médicaments
- D'enquêter à la suite de potentiels signalements d'évènements indésirables, d'incidents ou de défauts qualités, générés par le fabricant lui-même, les patients ou les acteurs intermédiaires
- D'émettre des actions administratives (avis techniques, certificats, sanctions telles que des décisions de police sanitaire, mises en demeure, suspensions d'activités) à partir des données et faits récoltés sur les lieux de l'inspection

A. Déroulement d'une inspection

Le déroulement d'une inspection de l'ANSM se décompose en plusieurs phases (ANSM, 2017) :



Figure 1 Phases de déroulement d'une inspection de l'ANSM

La première étape est l'organisation de la mission de l'inspection. Celle-ci concorde avec le programme annuel d'inspection ou à la suite d'un signalement comme expliqué précédemment. En même temps que l'inspection est planifiée, des inspecteurs sont affectés à cette mission. La programmation peut être communiquée au site pharmaceutique afin qu'il puisse se préparer. Cependant, l'inspection peut, au contraire, être tue et elle sera dans ce cas inopinée pour le site inspecté.

La seconde étape est le lancement de l'inspection et sa préparation. Lors de cette étape, le format de l'inspection est défini (durée de l'inspection, conditions...) ainsi que les modalités administratives, techniques et logistiques. Ici encore, si l'inspection est communiquée au site industriel, ce dernier pourra s'occuper des modalités de transports et de séjour des inspecteurs.

La troisième étape est la conduite de l'inspection en elle-même. Elle correspond au temps de présence des inspecteurs sur site. Elle comprend la réunion d'introduction, l'inspection en elle-même (inspection d'éléments de traçabilité, tours de zones...) ainsi que la réunion de clôture.

La quatrième étape est la rédaction du rapport d'inspection. Il constitue la trace écrite du déroulement de l'inspection et des écarts et remarques constatés lors de la présence sur site. Le contenu du rapport d'inspection est détaillé dans la partie suivante (B. Le rapport d'inspection).

Les deux dernières étapes sont facultatives et dépendent directement du déroulement de l'inspection.

La cinquième étape est la proposition des suites administratives, ordinales ou pénales si ces dernières sont nécessaires suite à la constatation d'écarts entre la réglementation en vigueur et les pratiques de l'entreprise.

La sixième et dernière étape est la rédaction d'une synthèse portant sur plusieurs missions d'inspections.

B. Le rapport d'inspection : constatations et potentielles sanctions

A la suite de l'inspection, un rapport est rédigé par l'Autorité de santé (ANSM, 2017). Il constitue la trace écrite du déroulement de l'inspection et des écarts et remarques constatés lors de la présence sur site.

Il regroupe l'ensemble des points abordés lors de l'inspection. Il a pour but de rendre compte :

- De l'ensemble des notions qui permettent de s'assurer de la conformité des activités réalisées et des produits fabriqués, avec les référentiels applicables (dans notre cas, les BPF)
- De l'ensemble de la traçabilité pour permettre le suivi des inspections par rapport aux précédentes (comme par exemple la réitération d'un écart déjà évoqué lors d'une inspection précédente)
- De l'ensemble des éléments nécessaires afin que quiconque puisse apprécier que les systèmes mis en œuvre permettent d'atteindre la qualité nécessaire et de comprendre leur potentiel impact sur la santé des patients

En cas de non-respect des référentiels et règlements constaté sur place, les inspecteurs dressent la liste des écarts entre la situation constatée et la réglementation en vigueur.

Les écarts, énoncés dans le rapport d'inspection, sont classifiés selon leur criticité et peuvent être (ANSM, 2017):

- Mineurs
- Majeurs : dans ce cas, ils peuvent par exemple, conduire à la fabrication d'un médicament qui n'est pas en conformité avec l'Autorisation de Mise sur le Marché ou aux référentiels qui sont en application.
- Critiques : dans ce cas, ils sont à même de provoquer ou de conduire à un fort risque de produire un médicament nocif pour les patients.

À la suite de ces écarts, l'ANSM peut décider de sanctions concernant le site inspecté (ANSM, 2017).

Ces sanctions peuvent être des suites administratives, ordinales ou pénales. L'ANSM peut émettre une injonction ; dans ce cas, le site industriel doit régulariser la situation dans un délai donné. Toutes les injonctions sont publiées sur le site internet de l'ANSM jusqu'à la correction de l'écart. L'Autorité peut également prendre des mesures de police sanitaire telles que la suspension de mise sur le marché, de restriction d'utilisation de fabrication ou de distribution. Ces sanctions sont également publiées sur le site de l'ANSM mais aussi au JO de la République Française. Enfin, l'agence de santé peut prendre des sanctions financières. Ces dernières sont établies selon le chiffre d'affaire et la nature des écarts relevés lors de l'inspection.

Dans tous les cas, une réponse à chaque écart doit être rendue par écrit, dans le délai imparti, à l'institution.

Le contenu du rapport d'inspection a trois objectifs :

- Enregistrer et rendre compte des éléments abordés et pointés lors de l'inspection
- Alimenter le retour d'expériences
- Simplifier et guider la préparation des futures inspections

PARTIE 3 : ANTICIPATION D'UNE INSPECTION : ILLUSTRATION AVEC LE CAS DU SITE NOVO NORDISK® DE CHARTRES

Remarques :

- Novo Nordisk est une société internationale. De nombreux concepts sont issus du Groupe Novo Nordisk® et sont déployés au niveau de chaque site. Ainsi, la plupart des notions sont exprimées en anglais, notamment sur site de Chartres. Les termes en anglais seront conservés dans la suite de la rédaction, inscrits en italique, de façon à être au plus proche de leur réelle signification.
- Afin d'assurer la confidentialité des résultats des inspections des sites de production Novo Nordisk®, les résultats seront révélés de façon non chiffrée ; l'ensemble des graphiques ne présentera ni échelles, ni étiquettes de données.

I. Novo Nordisk®

A. Novo Nordisk® dans le monde

L'entreprise Novo Nordisk® est une entreprise d'origine danoise, actuellement leader mondial dans le traitement du diabète. Le groupe est également présent dans le domaine de l'hémophilie et des troubles de la croissance.

Fort de sa culture d'entreprise appelée le « *Novo Nordisk® Way* », commune à l'ensemble des sites, le groupe prône des valeurs essentielles pour permettre aux patients de bénéficier d'un meilleur confort de vie malgré leur pathologie : l'exigence, la qualité et l'éthique. Ces valeurs sont soutenues par la philosophie globale d'entreprise qui allie considérations sociales, environnementales et financières.

En 2020, le groupe est implanté dans le monde entier, dispose de 16 sites de production, de 5 sites de Recherche et Développement ainsi que de plus de 153 offices (voir figure 2 implantation géographique mondiale de Novo Nordisk®). La répartition géographique des différents sites permet à Novo Nordisk® d'être au plus près de ses patients.

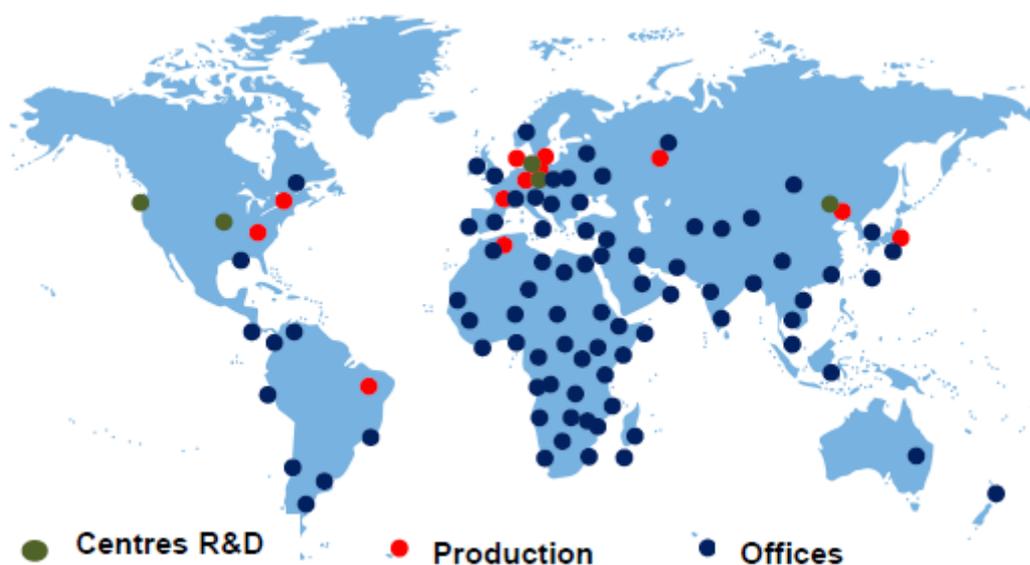


Figure 2 Implantation géographique mondiale de Novo Nordisk®

Histoire de Novo Nordisk® : (voir figure 3 Dates clés de l’histoire du groupe Novo Nordisk®)

L’histoire de Novo Nordisk® commence en 1923 au Danemark avec la création d’un laboratoire : le Nordisk Insulin Laboratorium. Ce dernier naît de l’alliance de trois Danois, pionnier dans le domaine de la santé :

- Le professeur Schack August Steenberg Krogh: physiologiste et Lauréat du prix Nobel de médecine en 1920
- Le docteur Hans Christian Hagedorn, créateur de l’insuline NPH d’action intermédiaire
- Le pharmacien August Julius Helmuth Kongsted

En 1925 est créé le Novo Terapeutisk Laboratorium, laboratoire produisant de l’insuline. Les deux laboratoires vont fusionner pour devenir Novo Nordisk®. En 1959, la première insuline biphasique est produite et disponible sur le marché. En 1984, la société prend une toute nouvelle dimension en faisant son entrée sur les marchés boursiers de Copenhague. L’année suivante, le NovoPen®, premier stylo injecteur d’insuline avec cartouches est mis à disposition des patients. En 1987, les progrès concernant la recherche continuent et permettent de produire une insuline d’origine humaine par génie génétique. Au début des années 1990, Novo Nordisk® prend en compte la dimension environnementale et l’impact de la société sur celle-ci. En 1994, il est l’un des premiers groupes à publier un rapport annuel sur l’environnement. En 2003, la production du FlexPen®, stylo prérempli d’insuline s’installe en France. En 2009, l’offre thérapeutique se densifie et le VICTOZA® obtient une AMM européenne, c’est le premier Glucagon-Like-Peptide (GLP1), hormone de satiété, chez Novo Nordisk®. En 2013, l’insuline basale TRESIBA®, dont la durée d’action est supérieure à 42h, connaît un lancement à travers le monde.

Cette dernière permet aux patients diabétiques de moduler l'heure de l'injection quotidienne. Récemment, en 2018, le médicament l'OZEMPIC®, nouveau GLP-1, obtient son autorisation marketing.

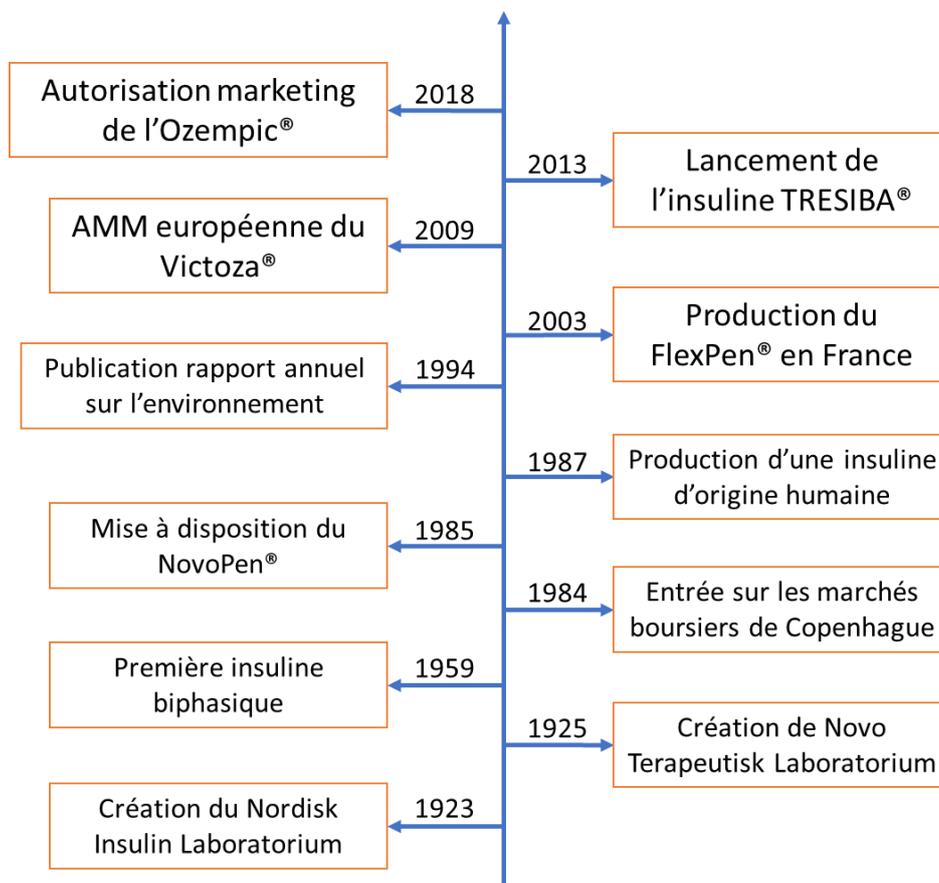


Figure 3 Dates clés de l'histoire du groupe Novo Nordisk®

Chiffres clés :

Le groupe emploie aujourd'hui plus de 43100 salariés dans 79 pays différents. Les médicaments, fabriqués dans les 16 sites de production, sont distribués dans plus de 170 pays. Chaque année, 13% du chiffre d'affaire est investi en R&D (Recherche et Développement).

En 2019, le bénéfice net annuel du groupe a augmenté de 1% soit 5,2 milliards d'euros (Le Figaro, 2020). Le chiffre d'affaire quant à lui s'est vu croître de 6% sur une année, soit 16,16 milliards d'euros. Les ventes des produits ont augmenté de 11% dans le monde entier. Cette fulgurante évolution est notamment liée à la commercialisation de l'analogue du GLP-1, l'Ozempic® (hausse de 22% en une année).

Le groupe Novo Nordisk® revendique en 2020, 46% de parts du marché sur le marché mondial de l'insuline et 39,9% sur le marché des Etats-Unis (Le Figaro, 2020).

Ces très bons résultats s'expliquent notamment par un constat sans appel : on compte en 2020 plus de 425 millions de personnes diabétiques dans le monde ; aussi, ce nombre pourrait passer à 629 millions en 2045 selon la FID (Fédération Internationale du Diabète) (Le Point, 2018). Le diabète et les complications que cette maladie implique tuent chaque année 4 millions de personnes dans le monde.

B. Novo Nordisk® en France

Le groupe Novo Nordisk® est présent en France depuis plus de 50 ans et emploie plus de 1 400 personnes.

Le siège situé à Paris est en charge de la recherche clinique notamment (Novo Nordisk, 2020). Elle couvre l'ensemble des étapes de recherche : les phases I, II, III et post-AMM. Les études menées concernent l'ensemble des aires thérapeutiques occupées par Novo Nordisk®. En 2018, 20 essais cliniques étaient conduits dans 108 centres à travers toute la France.

Les bureaux situés à Paris sont occupés par 295 collaborateurs qui travaillent dans des domaines variés : juridique, réglementaire, qualité, marketing, recherche clinique et autres métiers supports.

Le site de production français se trouve au sein du département de l'Eure-et-Loir, dans la ville de Chartres (Novo Nordisk, 2020). Il constitue le deuxième site de production le plus important du groupe. C'est un site appelé « DFP », soit *Diabetes Finished Products*, qui fabrique uniquement des produits insuliniques.

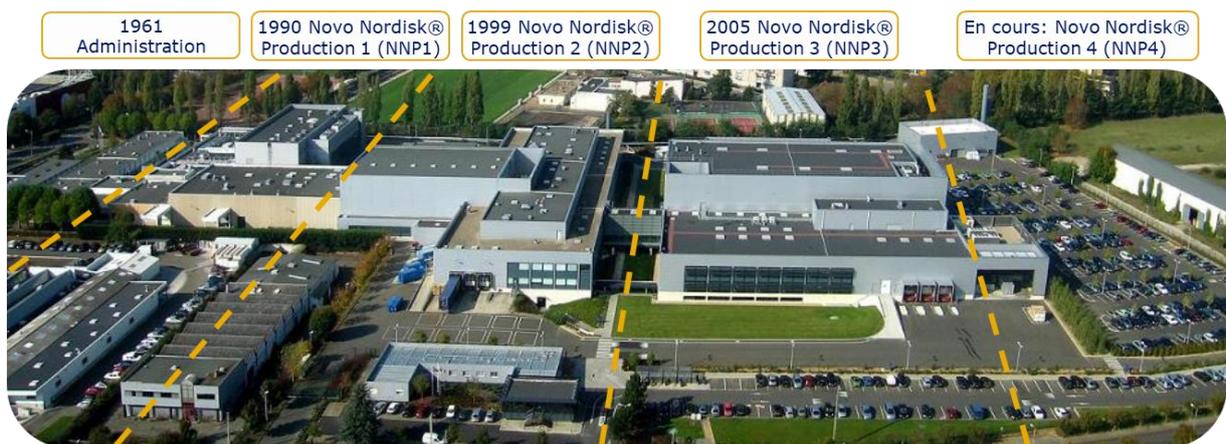


Figure 4 Photographie montrant l'évolution du site Novo Nordisk® à Chartres

Histoire du site de Chartres : (voir figure 5 Dates clés de l’histoire du site de production Chartrain)

L’histoire de l’industrie pharmaceutique Novo Nordisk® Production débute en 1961 avec l’ouverture du site Novo Nordisk® Production 1. En 1990, le site connaît une extension avec la mise en place d’une ligne de production pour la fabrication des cartouches d’insuline de 1,5mL, utilisées dans les stylos injecteurs. En 1999, le site de production prend une nouvelle dimension par le biais de l’ouverture du site Novo Nordisk® Production 2. Ce nouveau bâtiment accueille une nouvelle ligne de production, dédiée à la fabrication des cartouches de 3mL. Après cette nouvelle extension, en 2000, le site emploie 210 employés. En 2005, un nouveau bâtiment est ajouté au site, c’est Novo Nordisk® Production 3, où des lignes de production dédiées à l’assemblage du stylo d’insuline FlexPen® sont installées. En 2015, une nouvelle ligne de remplissage et une nouvelle ligne de conditionnement des flacons s’ouvrent dans le bâtiment Novo Nordisk® Production 2. En 2019, l’entreprise compte environ 1200 salariés. Cette année, le site chartrain connaît un nouvel agrandissement avec la création du bâtiment Novo Nordisk® Production 4 qui accueillera une nouvelle ligne de fabrication dédiée à l’assemblage et au conditionnement des cartouches d’insuline dans un nouveau stylo injecteur, le FlexTouch®.

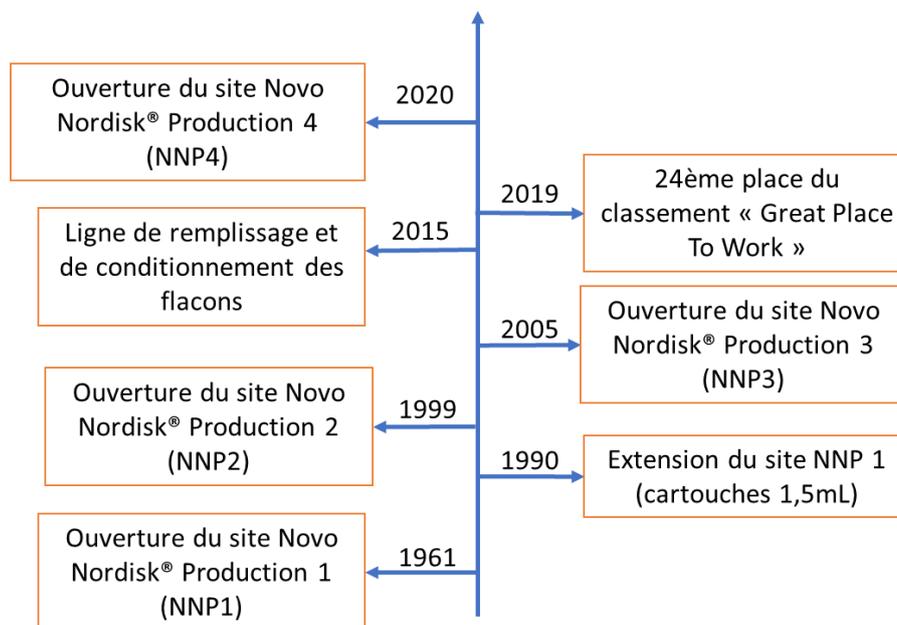


Figure 5 Dates clés de l’histoire du site de production Chartrain

Aujourd’hui, Novo Nordisk® est le leader mondial sur le marché de l’insuline. Mais la concurrence est forte sur ce dernier et les rivaux comme Sanofi ou Lilly restent très présents. De plus une baisse du chiffre d’affaire (pour la partie insulinique) sur la dernière année s’explique par la pression que les systèmes de santé exercent sur les prix, notamment aux Etats-Unis qui reste le premier client mondial.

Le site de Chartres constitue le premier employeur du département d'Eure et Loir. L'effectif de l'entreprise est en constante hausse du fait de la création de nouveaux bâtiments et de l'installation de nouvelles lignes de fabrication, assemblage et conditionnement.

Produits fabriqués sur le site de Chartres :



Figure 6 Produits fabriqués sur le site Novo Nordisk[®] de Chartres

Le site Chartrain produit et assemble des médicaments destinés à lutter contre le diabète. Sur le site de Chartres, la gamme se compose de produits sous forme de solutions ou suspensions. Ils sont conditionnés en stylos injecteur d'insuline FlexPen[®] de 3mL ou en flacons, Vial de 10mL, dans lesquels il est possible de prélever plusieurs doses à l'aide d'une seringue.

Présentation des opérations de production :



Figure 7 Process de production au sein du site Novo Nordisk® de Chartres

Les opérations de production aseptiques :

Le bâtiment NNP1 est dédié à la production des cartouches qui seront, par la suite, assemblées dans des stylos afin de faciliter l'injection d'insuline. Le bâtiment NNP2 est dédié à la production des flacons (aussi appelés *vials*), pour lesquels une seringue est nécessaire pour procéder à l'injection au patient. Chacun des bâtiments dispose ainsi des process suivants :

- **La production d'insuline** : la production de l'insuline a lieu au sein des sites de production Danois. Elle est ensuite acheminée à Chartres afin de poursuivre les étapes de fabrication des médicaments.
- **Le lavage et la stérilisation** : ce process permet le lavage et la stérilisation de l'ensemble du matériel utilisé par la suite pour la production. Les cuves utiles à la formulation sont lavées et stérilisées grâce à un système de nettoyage/stérilisation en place. Pour les autres composants, la stérilisation par chaleur humide grâce à l'autoclave est utilisée pour la majeure partie d'entre eux. Des sas de fumigation permettent la décontamination des pièces détachées des lignes. Un tunnel de dépyrogénéisation est utilisé pour la désinfection des cartouches et flacons avant leur remplissage. Aussi, des machines de type *Closure Processing Equipement* (CPE) permettent de nettoyer et stériliser les capsules et pistons, sensibles aux fortes chaleurs.
- **La formulation** : l'étape de formulation correspond à l'étape de mélanges de la substance active (soit l'insuline) et des excipients afin d'obtenir une formule stable de concentration désirée. La recette appliquée est donc différente selon le type d'insuline souhaité. A la fin de la formulation, l'ensemble de la solution ou de la suspension est stérilisé grâce à la méthode de filtration stérilisante.

- **Le remplissage** : Les cuves dans lesquelles a lieu la formulation sont connectées aux lignes de remplissage. Le remplissage des flacons ou des cartouches est alors réalisé de façon automatique. Cette étape est critique au sein du process puisque c'est à ce moment que les risques de casse ont lieu. Les potentielles manipulations humaines lors du remplissage ne doivent pas avoir d'impact sur l'asepsie du médicament.
- **L'inspection** : l'inspection est un process obligatoire selon les BPF, et est particulièrement minutieux dans la production aseptique. Les flacons et cartouches présentant des défauts tels que des particules, des bulles ou encore, un mauvais scellage, sont écartés. Si un lot présente plusieurs défauts, alors celui-ci est placé en quarantaine et des investigations sont menées afin de comprendre l'origine du problème et d'y remédier.

Les opérations ayant lieu sur les produits finis :

- **L'assemblage** : cette étape est nécessaire uniquement pour les cartouches d'insulines. C'est lors de celle-ci que ces dernières sont assemblées avec les autres composants du stylo insulinique.
- **Le conditionnement** : les stylos et flacons sont conditionnés avec l'ensemble des articles de conditionnement secondaires et tertiaires correspondants (étiquettes, notices, étuis, cartons...). Ils sont ensuite stockés dans le magasin.
- **L'expédition** : ce sont les services *Planning* et *Supply Chain* qui gèrent le transport des produits vers les filiales et les clients

Autour de ces process gravitent des services supports tels que :

- *L'Environmental Monitoring* : sa mission est de contrôler l'environnement de production afin d'assurer le suivi de l'asepsie au sein des zones de production contrôlées par des prélèvements :
 - o D'air actif et d'air par sédimentation
 - o De surfaces et du matériel
 - o Du personnel
- *L'Assurance Qualité* : le rôle de l'Assurance Qualité est d'assurer la conformité des pratiques de production avec les procédures internes à l'entreprise et au groupe mais également avec la réglementation externe dont nous avons parlé auparavant dans ce mémoire. La mission de l'Assurance Qualité est transverse et s'applique à tous les produits et à toutes les étapes de la fabrication.
- *Le Contrôle Qualité* : il a pour responsabilité d'analyser les prélèvements effectués notamment par *l'Environmental Monitoring* et ainsi de garantir la conformité des produits à leurs spécifications.

Enfin, d'autres services permettent d'assurer le support à la production et aux employés : le magasin, les utilités, le service Achats, les Ressources Humaines, le service informatique, le service Hygiène Sécurité Environnement...

II. Outils utilisés lors des inspections chez Novo Nordisk®

La préparation des inspections s'ancre dans la démarche d'amélioration continue chez Novo Nordisk®.

En effet, tous les sites de production du groupe disposent d'outils visant à piloter et à optimiser la production des médicaments. Ces derniers permettent d'atteindre les objectifs fixés en matière de performance. Ici, celle-ci se mesure par le nombre relevés par les inspecteurs à la suite d'une inspection : moins ils sont nombreux, plus la préparation est considérée comme étant fiable et fructueuse.

A. Avant l'inspection

1. Inspection readiness tool

L'*inspection readiness tool* est un outil global de préparation aux inspections au sein du groupe Novo Nordisk® :

L'identification et l'encadrement / le coaching réguliers des sujets délicats : il s'applique lorsque des problématiques importantes sont abordées, lors de changements majeurs effectués au sein de la production ou encore suite à un écart constaté par une Autorité de santé au sien d'un autre site Novo Nordisk®. Ces coachings permettent de s'assurer que l'on maîtrise un sujet sous tous ses aspects. Ils peuvent aussi servir d'entraînement direct avant des audits ou inspections.

Les grandes tendances d'inspection concernant les BPF/GMP : la collecte de données concernant les tendances des dernières inspections au sein du groupe ou même de l'industrie pharmaceutique en général est une bonne façon de connaître notre environnement et ses évolutions.

Les sharing audit (détaillés ci-après, 2. Sharing audit)

L'AQ présence : elle est imposée par les BPF afin de maintenir une présence constante de l'Assurance Qualité sur les lieux de production : selon le chapitre 9 « *L'auto-inspection fait partie du système d'assurance de la qualité et doit être réalisée de façon répétée en vue de contrôler la mise en œuvre et le respect des bonnes pratiques de fabrication et de proposer les mesures correctives nécessaires. L'auto-inspection et toute mesure corrective subséquente doivent faire l'objet de comptes rendus* » (ANSM, 2016). Il est en effet de la responsabilité de l'AQ de s'assurer que les opérations de production respectent les exigences et attentes réglementaires. Ceci implique que l'AQ soit présente sur le terrain en zone de production auprès des process associés. Elle permet de vérifier la conformité des pratiques aux instructions internes et à la réglementation applicable à l'industrie pharmaceutique. Chez Novo Nordisk®, elle s'organise par pôle et par sujet :

- La vérification de la conformité aux instructions par le biais de « Process Confirmation »

- Le comportement aseptique : cette AQ présence se fait majoritairement par visionnage des caméras de vidéosurveillance dans les zones de production
- L'housekeeping et l'habillage des opérateurs
- Les Bonnes Pratiques Documentaires (BPD) et les versions de procédures : le sujet des BPD permet de vérifier que tous les formulaires en production sont remplis en conformité avec les BPF (pas de ratures, pas de champs laissés vides, format de date international...). Il est également important de vérifier que toutes les procédures sont disponibles dans les lieux de productions, et sont imprimées selon la dernière version en vigueur.

Des plannings sont réalisés et doivent être tenus afin de pouvoir justifier de tours de zones fréquents dans les espaces de production (voir figure 8 Exemple de planning d'AQ présence). Tout écart de fréquence doit être rapporté et une nouvelle date de visite doit être planifiée.

Semaine	Process				Sujet
	Lavage et stérilisation	Formulation	Remplissage	Inspection	
S1	Personne 1	Personne 1	Personne 2	Personne 2	Vérification de la conformité aux instruction
S2	Personne 3	Personne 3	Personne 4	Personne 4	Comportement aseptique
S3	Personne 2	Personne 2	Personne 1	Personne 1	Housekeeping et habillage
S4	Personne 4	Personne 4	Personne 3	Personne 3	B.P.D, versions de SOP

Figure 8 Exemple de planning d'AQ présence

La méthode 5S et l'housekeeping. Le 5S est une méthode de *lean management* qui consiste en l'optimisation continue des conditions et du temps de travail en assurant la sécurité, l'organisation et la propreté du lieu de travail. Le but étant d'identifier tout le matériel nécessaire à la production et que chacun soit rangé à sa place. L'*housekeeping* se base sur le même principe ; son rôle majeur est la prévention des risques et cela passe donc par l'hygiène et le rangement du poste de travail de façon générale. Le second objectif de l'*housekeeping* est d'impliquer le personnel dans cette démarche continue de rangement et d'organisation.

Les process confirmation : ils consistent à vérifier sur le terrain que le procédé est exécuté comme décrit dans les standards (procédures, instructions...) et qu'il donne les résultats et la qualité attendus. C'est aussi l'occasion de vérifier que les standards sont applicables et d'engager un dialogue avec les utilisateurs de ces derniers afin de partager des connaissances sur le process, d'identifier des améliorations du standard à effectuer pour le rendre plus facile à utiliser ou encore d'identifier de potentielles améliorations du procédé en lui-même ou de la formation du personnel.

L'*inspection readiness* constitue donc un outil général pour toutes les activités et présente de nombreux avantages. Parmi eux, nous pouvons citer :

- Un flux des différentes informations qui est simplifié : chacun sait ce qu'il doit faire et où il doit stocker l'information. Il est également nécessaire de savoir à qui et comment transmettre les informations dont nous disposons concernant les composants de l'*inspection readiness* évoqués plus haut.
- Une réduction des activités de nettoyage juste avant une inspection non annoncée. Ceci est rendu possible grâce à la méthode 5S, à l'*housekeeping* et à l'AQ présence.
- Une réduction des pics d'activité tout au long de l'année : la charge de travail concernant la préparation aux audits et inspections est lissée
- Être constamment prêt pour les audits et inspections inopinés

2. *Sharing audit*

Les *findings* majeurs reçus par chaque site du groupe Novo Nordisk®, des Autorités de santé ou suite à un audit interne, sont placés dans le système informatique par le Danemark. L'audit coordinateur local sur chaque site peut alors récupérer ces données. De la même façon, l'Ingénieur QMS et Regulatory support, récupère auprès de l'ensemble des sites les rapports d'audits et d'inspections qui y ont lieu. Ces documents sont à disposition du groupe « Audits et inspections » du site de Chartres. Les membres de ce groupe sont : l'Ingénieur QMS et Regulatory support, le pharmacien responsable du site de Chartres, les coordinateurs d'audits et le QMAN. Les coordinateurs d'audits forment l'équipe de préparation aux inspections, chaque personne représente un service : Production aseptique, Assurance qualité, Informatique, Support à la production, Assemblage, Produits finis, Contrôle Qualité, Ressources Humaines. Le QMAN est composé de chaque responsable de service qualité : Assurance Qualité, Validation et QMS notamment.

Une fois la collecte de ces données réalisée, l'ensemble des écarts énoncés lors des inspections sont analysés et transmis aux personnes de l'entreprise qui sont concernées. Cela leur permet de vérifier, au sein de leur service ou process, que l'aspect soulevé par l'inspecteur dans le cadre du *finding* en question est maîtrisé et que la situation, dans notre cas, est conforme aux attentes des inspecteurs. Si ce n'est pas le cas, si cet écart met en lumière cette même lacune sur le site de Chartres, alors ce point doit être considéré, argumenté et ramené à conformité.

Chaque semaine, l'Ingénieur QMS et Regulatory support mène une réunion autour d'un *board* (un rendez-vous d'équipe, qui permet de rendre les points à aborder plus visuels) avec la présence des coordinateurs d'audit. C'est à ce moment que l'on discute du partage des informations concernant les audits et inspections qui ont eu lieu sur les autres sites. C'est aussi lors de ce *board* que les coordinateurs doivent amener les informations à propos des *findings* qui concernent leur service.

3. Tours de zones

Les tours de zones sont menés par l'*Area specialist QA* avant chaque audit ou inspection programmé. C'est en fait une AQ présence renforcée. Contrairement aux AQ présence, lors des tours de zones, la présence d'une personne de l'Assurance Qualité et d'un manager du process inspecté sont présents avec l'*Area specialist QA* afin de pouvoir échanger et partager les remarques et informations. Chaque process est soumis à un tour de zone pour une durée qui varie de une à quatre heures.

B. Pendant l'inspection

1. Organisation et flux des demandes

Lors d'une inspection, des rôles sont attribués à chaque employé qui y participe.

Le flux des demandes des inspecteurs et des réponses qui y sont apportées est préparé à l'avance et connu de tous les participants afin qu'il soit aussi fluide que possible.

Le *requestor* est en contact direct avec l'inspecteur et peut ainsi transférer les demandes émises à toute l'équipe en back room. Il le fait par le biais du *request tool* qui est l'outil principal utilisé lors des inspections. Le *Teams manager* (anciennement *Skype manager*, faisant référence à l'application de messagerie et de collaboration utilisée au sein de l'entreprise) peut ainsi prendre connaissance des requêtes de l'inspecteur et en faire part à l'inspection manager. Ce dernier va ensuite s'adresser à l'*audit coordinator* correspondant (selon le département impliqué par la demande ; le coordinateur du laboratoire de contrôle qualité ou de la production aseptique par exemple). L'*audit coordinator* va contacter la personne de son département qui devra présenter la réponse à l'inspecteur ainsi que la personne du service Assurance Qualité qui s'y réfère. Enfin, le *runner* est la personne qui gère les entrées et les sorties des différents *presenters* dans la salle d'inspection.

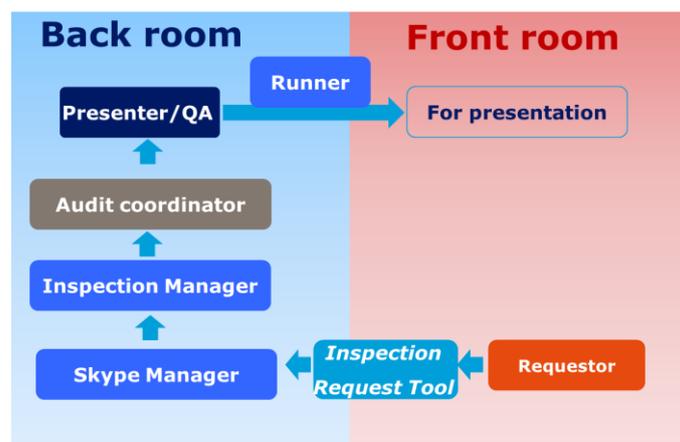


Figure 9 Gestion du flux des demandes des inspecteurs lors d'une inspection

Le rôle de chacun des acteurs, situés dans la *backroom* et la *frontroom*, est détaillé dans les deux parties suivantes.

2. Back room : rôles et responsabilités de chacun

L'arrière salle, aussi appelée *back room*, est le lieu de préparation des participants. La disposition se présente comme indiqué sur la figure 10 Organisation spatiale de la back room. Les rôles des personnes présentes dans cette salle sont les suivants :

L'*inspection manager* :

- Il assure que la *back room* fonctionne correctement
- Il assure le bon flux des présentations en définissant leur ordre de passage
- Il communique avec le *requestor* en salle d'inspection via le Teams manager & le *runner*
- Il communique avec les *audit coordinators* à propos du flux des demandes

Le *Teams manager* :

- Il est derrière son PC pour obtenir les informations de la Front room via l'application Teams
- Il communique avec le *requestor* dans la salle d'inspection via Teams et le *runner* en leur partageant toutes les informations pertinentes
- Il suit les nouvelles demandes des inspecteurs et les inscrit dans le système informatique. Il s'occupe de mettre à jour leur statut.

Le *runner* :

- Il aide à la coordination du flux des sujets et à la coordination des sujets en coaching
- Il introduit le *presenter* et son AQ dans la salle de présentation

L'*audit coordinator* :

- Il assigne et informe les *presenters* des sujets demandés par les inspecteurs
- Il a constamment un aperçu des demandes et sait les clarifier
- Il gère les demandes de documents avec le *Document Manager*

Le *document manager* : Il enregistre les documents sortis pour chaque demande des inspecteurs et les réconcilie en arrière salle

Le *coach* :

- Il s'assure que les *presenters* ont bien compris la demande
- Il vérifie la documentation que les *presenters* ont prévu de présenter
- Il encadre les *presenters* sur le fond et la forme de leur présentation



Figure 10 Organisation spatiale de la back room

3. Front room : rôles et responsabilités de chacun

La salle où se trouvent les inspecteurs, aussi appelée *front room*, est le lieu de présentation des sujets et de confrontation aux inspecteurs des participants. La disposition se présente comme indiqué sur la figure 11 Organisation spatiale de la front room.

Les rôles des personnes présentes dans cette salle sont les suivants :

Le requestor : Il s'assure que l'inspecteur obtient ce qui est demandé dans l'ordre approprié afin d'avoir une fluidité dans l'inspection

Le QA host :

- C'est la personne de contact principal pour les inspecteurs
- Il dirige la table d'inspection
- Il soutient le présentateur lors de la présentation des sujets demandés
- Il guide les inspecteurs pendant la visite du site

Le note taker :

- Il s'assure d'obtenir le sujet principal de la conversation entre l'inspecteur et le présentateur
- Ses notes sont envoyées à l'écran situé dans la *back room* et la salle de coaching
- Il assure la traçabilité des documents présentés dans la salle d'inspection à l'inspecteur qu'il suit



Figure 11 Organisation spatiale de la front room

C. Après l'inspection

1. Diffusion du compte rendu des inspecteurs

A la fin de l'inspection, l'ANSM envoie au site inspecté un rapport préliminaire. Ce dernier dispose alors d'un certain délai (habituellement de 15 jours) pour fournir des éléments de réponses et les dispositions qu'il entend prendre pour pallier aux écarts et remarques constatés. A la suite de ce premier échange, l'Autorité de santé établit un rapport définitif qui permet de conclure sur le statut des *findings* évoqués.

2. Réponse aux *findings*

A la réception du rapport d'inspection, le site inspecté peut prendre connaissance des écarts qui lui sont reprochés. Un délai lui est alors accordé afin qu'il puisse faire part des preuves de sa mise en conformité par le biais d'actions correctives. Ces dernières doivent avoir une date de réalisation fixe. L'ANSM donnera suite à ces réponses aux écarts en attribuant un statut à chacune : non satisfaisante, partiellement satisfaisante, satisfaisante. Il est évidemment nécessaire que toutes les réponses obtiennent le statut « satisfaisant ».

III. Outils supplémentaires mis en place : collecte des données, analyse, tendances et prévisions

J'ai eu l'occasion de réaliser ma dernière année d'étude de Pharmacie en contrat de professionnalisation au sein du laboratoire Novo Nordisk®. Lors de cette expérience professionnelle, j'ai pu centraliser l'ensemble des informations concernant les inspections qui ont lieu sur le site de production de Chartres mais également dans les autres sites de production Novo Nordisk® au niveau mondial. En effet, la volonté était d'aller plus loin dans la préparation des inspections en passant par une plus large collecte de données afin de pouvoir cibler les attentes actuelles des inspecteurs (en plus des attentes réglementaires de base). Les méthodes et outils détaillés ci-après ont été mis en œuvre par mes soins lors de mon expérience chez Novo Nordisk®. Ils illustrent parfaitement comment la préparation d'une inspection des Autorités de santé s'ancre dans la démarche d'amélioration continue d'un site pharmaceutique industriel.

A. Publications ANSM

Méthode :

J'ai d'abord réalisé une veille concernant les inspections au sein du domaine de l'industrie pharmaceutique en général. Cette tâche s'est avérée particulièrement fastidieuse puisque les agences réglementaires ne publient que très peu de données concernant les écarts relevés lors de leurs inspections sur les sites industriels pharmaceutiques. Il est cependant nécessaire de recueillir des données issues des publications officielles des agences nationales de santé ou des présentations et discussions menées lors des rencontres de professionnels ou des congrès. C'est le cas de l'A3P par exemple : cette association exerce dans le domaine de l'industrie pharmaceutique, de la bio production et de la cosmétique. Lors de ces événements, de nombreux professionnels du domaine se regroupent et des spécialistes échangent sur des sujets d'actualités. Des inspecteurs d'agences nationales de santé peuvent être présents et ainsi évoquer les préoccupations lors des inspections actuelles.

Ce travail de veille permet de compléter les données dont nous disposons en interne.

Après quelques recherches, j'ai concentré mon attention sur l'inspection visuelle (aussi appelée « mirage ») qui est une grande problématique des industries pharmaceutiques qui fabriquent des médicaments stériles injectables. Ces derniers doivent être exempts de toute particule et leur conditionnement primaire, ici en verre, doit être intact (absence de fêlure, de casse). Une publication de l'ANSM détaillait les exemples d'écarts que les inspecteurs avaient pu constater sur le thème du mirage, qu'il soit humain ou automatisé. Ces écarts ont été d'une aide précieuse pour la préparation du département de l'inspection sur le site de Chartres puisque nous avons pu y confronter nos propres pratiques.

Résultats :

J'ai présenté les résultats de la veille que j'ai réalisée aux collaborateurs concernés du service Assurance Qualité. Nous avons notamment pu confronter un *area specialist* aux écarts les plus fréquemment revenus concernant un chapitre des BPF en particulier : celui des inspections visuelles réalisées dans les industries pharmaceutiques produisant des médicaments stériles. Cette réunion nous a permis de faire un état des lieux sur la situation actuelle et sur notre conformité à la réglementation en vigueur. Au cours de cet échange, nous avons mis en lumière les actions nécessaires à mener pour assurer cette conformité. Par la suite, avant l'inspection de l'ANSM, nous avons refait un point afin d'assurer le suivi de ces actions et de connaître leur statut : non initiée, en cours ou terminée. Le partage que j'ai fait concernant la veille sur le thème du mirage a permis aux équipes de prendre conscience que ce sujet d'actualité allait être largement abordé lors de la prochaine inspection.

B. Inspection de l'EMA sur le site Brésilien

Méthode :

Avec ma directrice de thèse, Sabrina DI VICO, et le pharmacien responsable du site de Chartres, nous avons également débuté la revue de l'ensemble des *findings* issus de la dernière inspection sur le site Novo Nordisk® Brésilien. De nouveau, cela nous a permis de faire le point sur l'ensemble des écarts qui ont été relevés lors de cette inspection et d'y comparer notre propre situation.

Résultats :

Tous les écarts constatés sur le site Brésilien ont été passés en revue et chacun doit faire l'objet d'une réponse de la part du site de Chartres afin de savoir si nous sommes conformes aux attentes des inspecteurs. Certaines réponses ont dû être approfondies et affinées lors de session de réflexion entre la production et l'AQ. Il s'agit ici d'un réel challenge puisque Novo Nordisk® est un groupe ; les inspecteurs des Autorités de santé communiquent entre eux et peuvent donc choisir de vérifier qu'un écart constaté sur l'un des sites du groupe n'existe pas sur un autre site, ou a pu être corrigé à la suite de l'inspection. Le fait d'être un groupe est un avantage dans la préparation des inspections puisque les *findings* sont partagés et chaque site peut ainsi prendre en compte les points mis en lumière sur les autres sites. Cependant, il est indispensable de s'attendre à ce que ces mêmes points soient d'avantage mis à l'épreuve lors des futures inspections, les inspecteurs s'attendant à ce que l'information soit passée et que des décisions soient prises de façon locale.

C. Travail de synthèse des précédentes inspections

Méthode :

L'ensemble des écarts qui émanent des différentes inspections ayant eu lieu précédemment sur l'ensemble des sites de production Novo Nordisk® ont été collectés et centralisés sur un fichier informatique. Ce fichier constitue par la suite une base, pour comprendre et visualiser les points des BPF et de GMP qui sont les plus challengés par les inspecteurs des Autorités nationales de santé et plus particulièrement de l'ANSM et des agences de l'EMA.

Le but étant, en plus d'avoir connaissance des écarts cités lors des précédentes inspections, de pouvoir visualiser à l'aide de graphiques et diagrammes, les fréquences d'occurrence en fonction de différents critères :

- L'agence de santé : les points de focus des inspecteurs sont-ils différents selon l'agence pour laquelle ils exercent ? (ANSM, FDA, EMA...)
- Le site de production : les attentes des inspecteurs sont-elles les mêmes selon le pays de localisation du site de production ?
- La date : pouvons-nous constater des grandes tendances concernant les points de focus selon les années ?

A l'aide de ces critères, nous espérons alors pouvoir constater des tendances découler de cette analyse et ainsi comprendre quels pourront être les points de focus des inspecteurs lors de la future inspection de l'ANSM.

Le fait de pouvoir visualiser les chapitres et sous chapitres des BPF/GMP qui sont le plus souvent challengés par les inspecteurs sur les sites de production, permet dans un premier temps de vérifier notre conformité à ces textes. Par exemple, si une tendance se dégage concernant le chapitre 6 (Contrôle de la Qualité), faisant apparaître de nombreux écarts relevés sur les autres sites de production lors des dernières inspections, alors il sera nécessaire de comparer ces écarts à notre propre système de contrôle de la Qualité afin de vérifier qu'il ne peut pas être concerné ou visé par ces mêmes écarts.

Dans un second temps, le fait de pouvoir visualiser des tendances peut nous permettre de nous poser des questions concernant les chapitres ou sous-chapitres qui sont abordés régulièrement lors des inspections.

Ce travail de collecte et d'analyse de données a déjà été réalisé, de façon ciblée, dans le cadre de l'inspection des Autorités russes qui a eu lieu en 2019 sur le site de Chartres. Au cours de l'année 2020, une inspection des Autorités turques est également prévue. Le but étant donc de pouvoir appliquer la méthodologie à toutes les inspections qui ont lieu sur le site de Chartres.

J'ai recensé l'ensemble des écarts pour chaque inspection au sein d'un fichier Excel. Ce fichier est donc l'outil qui va nous permettre d'avoir une vue d'ensemble.

Les données sont renseignées comme ceci (une ligne correspond à un écart) :

Site	Audit or inspection	Agency	Report reference	Inspector	Year	Finding type	Finding description	GMP Part	GMP chapter area
Chartres	Inspection	ANSM	XXXX	Name	2019	Major / Minor	N°01 ...	Chap X	Chap title

Figure 12 Organisation du fichier Excel de collecte des données des inspections

Dans ce tableau il est ainsi très facile de filtrer, en fonction des besoins, les données selon le site, le chapitre réglementaire concerné, l'Autorité qui a inspecté, l'année d'inspection etc.

Par la suite, des graphiques croisés dynamiques qui font apparaître les résultats selon le rendu souhaité ont été créés. Par exemple, l'on peut choisir de faire apparaître le nombre d'écarts relevés lors des inspections, en différenciant les majeurs des mineurs, en fonction de la date d'inspection. De multiples combinaisons sont possibles selon les données que l'on souhaite croiser.

Puis, j'ai réalisé, dans le cadre du focus sur l'ANSM, une vue plus précise des *findings* recensés. Pour chaque écart émis lors d'une inspection ANSM, j'ai ajouté le(s) sous-chapitre(s) correspondant(s). En effet, les chapitres des BPF ou GMP peuvent contenir des dizaines de sous-chapitres et certains sont beaucoup plus challengés que d'autres par les inspecteurs. Cela permet d'être plus précis dans l'analyse des écarts et d'améliorer notre phase de préparation.

Résultats :

L'analyse des résultats a été réalisée selon trois échelles :

- Les résultats généraux, tous sites et toutes Autorités de santé confondus
- Les résultats des inspections de l'ANSM sur le site de Chartres
- Les résultats des inspections des agences de l'EMA (ANSM, DKMA et EMA) sur le site de Chartres

➤ Résultats généraux :

La figure 13 illustre la répartition des écarts de l'ensemble des sites de production. L'on constate que les chapitres les plus concernés par les écarts sont :

- L'annexe 1 : Fabrication de médicaments stériles (dont la proportion est la plus élevée)
- Le chapitre 1 : Système qualité pharmaceutique
- Le chapitre 4 : Documentation
- Le chapitre 5 : Production
- Le chapitre 6 : Contrôle de la qualité

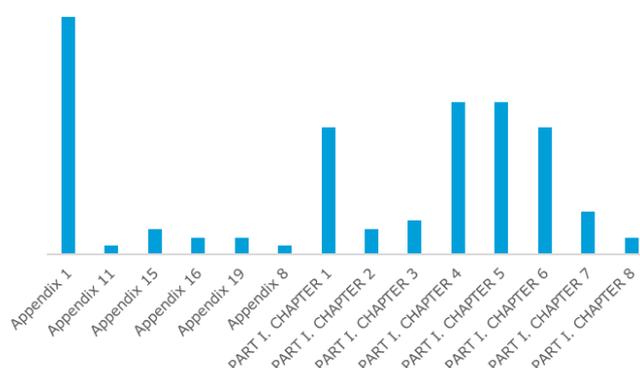


Figure 13 Répartition des findings de l'ensemble des sites de production Novo Nordisk®

➤ Résultats des inspections de l'ANSM sur le site de Chartres :

La figure 14 illustre la répartition des écarts relevés lors des inspections ANSM sur le site de Chartres selon les années. L'on peut constater que la majorité des *findings* concerne les mêmes chapitres que sur la vue générale décrite précédemment soit les chapitres 1, 4, 5 et 6 ainsi que l'annexe 1. S'ajoute ici une importante proportion d'écarts concernant le chapitre 7 : activités externalisées. Ce chapitre fait référence à la maison mère de l'entreprise mais également à la relation avec les fournisseurs de Novo Nordisk®.

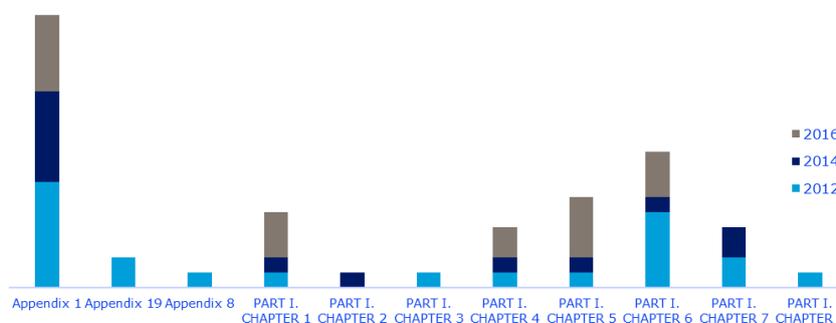


Figure 14 Répartition des écarts relevés lors des inspections ANSM sur le site de Chartres par année

Pour être plus précis dans les résultats, nous pouvons visualiser les sous-chapitres concernés par les écarts sur la figure 15. L'on constate que ce sont :

- Le chapitre 1.4 : Système Qualité Pharmaceutique (concerné par chaque inspection)
- L'annexe 1.18 : Surveillance des zones et des dispositifs d'atmosphère contrôlée (concerné par chaque inspection)
- Le chapitre 4.8 : Bonnes pratiques documentaires
- L'article du Code de la Santé Publique R5124-19 : Pharmaciens responsables et pharmaciens délégués; conditions d'exercice
- L'annexe 1.8 et 1.9 : Surveillance des zones et des dispositifs d'atmosphère contrôlée

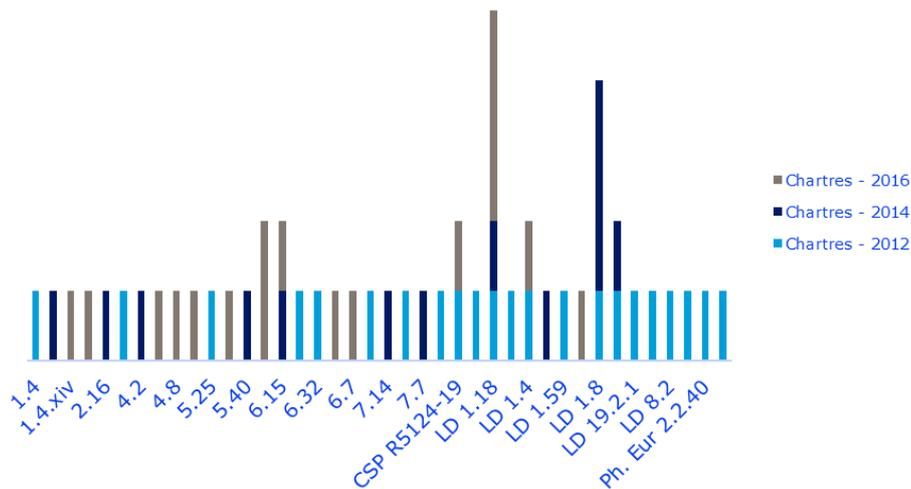


Figure 15 Répartition des écarts relevés lors des inspections ANSM sur le site de Chartres par année et par sous chapitres

En parallèle, en dehors de ces graphiques, l'on constate également des écarts qui concernent les chapitres :

- Le chapitre 5 : Production
 - o Chapitres 5.23 et 5.25 : Validation
 - o Chapitre 5.34 : Matière premières
 - o Chapitre 5.40 : Opérations de fabrication : produits intermédiaires et vracs
- Le chapitre 6 : Contrôle de la qualité
 - o Chapitres 6.15 et 6.21 : Bonnes pratiques de laboratoire de contrôle de la qualité : échantillonnage
 - o Chapitres 6.32 et 6.30 : Bonnes pratiques de laboratoire de contrôle de la qualité : suivi de la stabilité

➤ Les résultats des inspections des agences de l'EMA (ANSM, DKMA et EMA) sur les sites DFP

La figure 16 illustre la répartition des *findings* lors des inspections des agences de l'EMA. L'on peut voir que l'annexe 1 est toujours le chapitre majoritairement concerné par les écarts. L'on constate également que les chapitres impliqués sont les mêmes que ceux cités précédemment soit : les chapitre 1, 4, 5, 6 et 7.

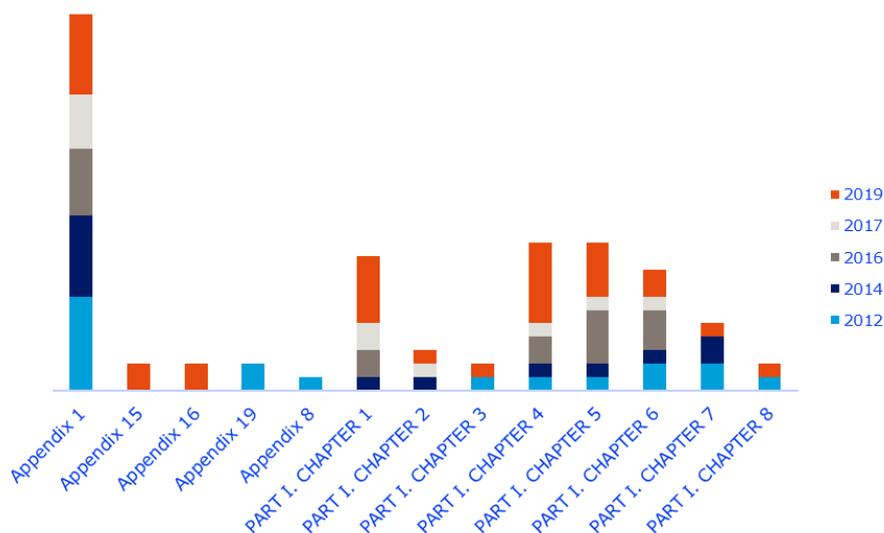


Figure 16 Répartition des findings lors des inspections des agences de l'EMA

Si l'on veut être plus précis, sur la figure 17, on constate que les sous chapitres les plus concernés sont :

- Le chapitre 1.4 (tous sites concernés) : Système Qualité Pharmaceutique
- Les annexes 1.18 et 1.8 : Surveillance des zones et des dispositifs d'atmosphère contrôlée
- La pharmacopée Européenne
- L'annexe 4.29 : Zones de production : conception et construction

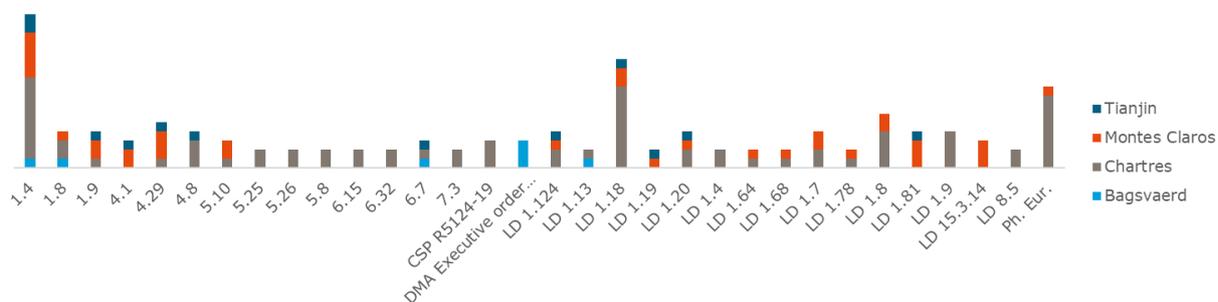


Figure 17 Précisions sur les écarts relevés lors des inspections des agences de l'EMA par site

Par le biais de cette analyse, l'on peut voir qu'il est clair que beaucoup de similitudes sont présentes dans les focus des inspecteurs pour l'ANSM et ceux des agences de l'EMA. Cependant, c'est au travers de l'étude des sous chapitres concernés que des différences apparaissent. Le tableau figure 18 résume les similitudes et les disparités concernant les écarts relevés par ces deux Autorités de santé.

	ANSM	EMA
Chapitres	Annexe 1 - Fabrication de médicament stériles Chapitre 1 - Système qualité pharmaceutique Chapitre 4 - Documentation Chapitre 5 - Production Chapitre 6 - Contrôle de la qualité Chapitre 7 - Activités externalisées	
Sous chapitres	Chapitre 1.4 : Système Qualité Pharmaceutique LD 1.18 : Surveillance des zones et des dispositifs d'atmosphère contrôlée LD 1.8 : Surveillance des zones et des dispositifs d'atmosphère contrôlée Pharmacopée Européenne	
	Chapitre 4.8 : Bonnes pratiques documentaires CSP R5124-19 : Pharmaciens responsables et pharmaciens délégués; conditions d'exercice LD 1.9 : Surveillance des zones et des dispositifs d'atmosphère contrôlée	LD 4.29 : Zones de production : conception et construction

Figure 18 Résumé des similitudes et des disparités concernant les points de focus des agences de l'EMA et de l'ANSM

Cette analyse a pour but de mettre en lumière les tendances des dernières inspections afin de pouvoir travailler sur celles-ci. La finalité étant de pouvoir comparer les potentiels écarts observés lors de l'inspection ANSM 2020 avec ces résultats et de voir si cette tendance se confirme ou si de nouveaux chapitres et sous-chapitres sont pointés du doigt par les inspecteurs. Dans le second cas, ce travail ne reste pas vain puisque c'est de cette collecte de données que découlent les points importants des tours de zones.

D. Partage de connaissances et tours de zones

Ce travail et les résultats ont été présentés auprès de toutes les équipes AQ mais également auprès du personnel opérationnel concerné. Un plan d'action a été réalisé, incluant ces présentations et les tours de zone à prévoir avant la venue des inspecteurs. Le but était de focaliser sur le process inspection, sur l'intégrité des données brutes et sur le CQ.

Les tours de zone pourraient être qualifiés comme une AQ présence renforcée. *L'area specialist* de l'Assurance Qualité procède à ces tours de zones avant chaque inspection afin de visiter tous les process. Tous les sujets concernés par l'AQ présence sont alors évoqués (BPD, conformité aux instructions, housekeeping etc.). La figure 19 reprend le planning des partages et des tours de zone réalisés lors de cette année 2020.

		S25 15 au 21/06	S26 22 au 28/06	S27 29 au 05/07	S28 6 au 12/07	S29 13 au 19/07
Réunions de partage / challenge	Annexe 1 : EM et Aseptic production					
	Chapitre 1 : Team QA presence					
	Chapitre 1 : QMS					
	Chapitre 4 : QMS					
	Chapitre 6 : CQ					
	Chapitre 7 : SYAC					
	CSP : ELNN, PGGB, SYAC					
Tours de zones	PF	Cond Flexpen, Cond Vials, Assemblage, Bulk				
	AP	Lavage et stérilisation				
		Fomulation				
		Remplissage				
		Inspection				
		Environnemental Monitoring				
	CQ	Microbiologie, Physicochimie, ADC, Métrologie, Echantillothèque				
	Utilités					
	Magasin					
	AQ QMS					

Figure 19 Planning des réunions de partage et des tours de zone

Pour les tours de zones, une prise de contact avec des interlocuteurs pour chaque process a été réalisée : un manager ou responsable du process et une personne de l'Assurance Qualité. Nous avons convenu des créneaux plus ou moins longs selon les zones concernées. Le planning a été réalisé comme le montre la figure 20.

Process		Date	Heure	Process	AQ
NNP1	L&S/ Formulation	jeudi 9 juillet	14h - 16h	Initiales des participants	Initiales des participants
	Remplissage	vendredi 17 juillet	9h30 - 11h30		
	Inspection	lundi 6 juillet	09h - 11h		
NNP2	L&S/ Formulation	mercredi 15 juillet	14h -17h		
	Remplissage / Inspection	lundi 6 juillet	16h -17h30		
CQ		lundi 13 juillet	09h - 10h		
Environnemental Monitoring		jeudi 16 juillet	09 - 11h		
Déchets		jeudi 9 juillet	13h - 14h		
Magasin		mercredi 15 juillet	10h - 11h30		
Produits finis	Vials pack	Mardi 7 juillet	9h30 - 11h		
	Assemblage	lundi 6 juillet	14h - 15h		
	Bulk	Mardi 7 juillet	16h - 17h		
	Flexpen pack	vendredi 3 juillet	10h - 11h		

Figure 20 Planning des tours de zones pré-inspection

Lors de ces tours de zones, nous avons insisté sur l'housekeeping. C'est en effet un thème important puisque l'apparence des zones de production est le premier élément que vont voir les inspecteurs. Il est donc indispensable que le visuel de l'ensemble des pièces et couloirs de l'entreprise soit propre et maîtrisé.

Nous avons également insisté sur le sujet de l'intégrité des données ou *data integrity*. En industrie pharmaceutique, un chapitre entier dans les BPF est consacré à cette notion. Les données brutes lors de la production de médicaments doivent être reportées à l'instant où elles sont émises (une mesure de pH) et ne doivent pas être inscrites au préalable sur un document non maîtrisé (comme le serait un post-it ou un document personnel notamment). Aussi, l'intégrité des données passe aussi par le fait que chacun est responsable de ses actions : les données sont inscrites dans les documents de production par les personnes qui réalisent les activités. Dans la même idée, il est interdit de communiquer ses identifiants et mots de passe personnels donnant accès aux logiciels et applications de l'entreprise. Il est en fait indispensable de pouvoir tracer chaque activité, leur date et heure ainsi que leur auteur.

Lors de chaque visite de zone, nos interlocuteurs (process et AQ) prenaient des notes afin de pouvoir corriger les écarts que nous avons pu constater. Mais, ces moments étaient avant tout une occasion d'échanger et de communiquer sur les pratiques des inspecteurs, afin que chacun sache à quoi s'attendre lors de la visite de l'ANSM. Cela permet à chacun de monter en compétences : les personnes des process et de l'Assurance Qualité comprennent ce qu'il est important de maîtriser au quotidien sur le terrain pour répondre aux exigences réglementaires ; en même temps, ma directrice de thèse constate lors de chaque préparation aux inspections, les évolutions sur le terrain en termes de savoir-faire mais aussi de moyens technologiques et industriels. Pour ma part, cela a été un réel bénéfice dans ma formation : ce fut l'occasion de visiter tous les bâtiments, notamment les utilités ou les ateliers de produits finis que je n'avais pas encore vus. Tous nos interlocuteurs ont été ravis de répondre à nos questions et d'avoir des retours sur leurs pratiques quotidiennes.

Les tours de zones pré-inspections ainsi que les tours lors de l'AQ présence s'inscrivent dans la démarche d'amélioration continue du site. Le but étant de se tenir toujours prêt, d'être toujours en conformité avec les attentes réglementaires et internes (soit au groupe Novo Nordisk®), de toujours faire du mieux possible concernant les process mais aussi les fonctions supports de la production.

PARTIE 4 : INSPECTION DE L'ANSM SUR LE SITE NOVO NORDISK® DE

CHARTRES : RETOUR D'EXPERIENCE

La venue des inspecteurs sur le site cette année 2020 était compromise par la crise sanitaire liée au Coronavirus. En effet, au mois d'avril, sur le site de l'ANSM, on pouvait lire :

« L'ANSM a suspendu jusqu'à nouvel ordre son programme d'inspection de routine sur site.

Pendant cette période, des procédures d'évaluation à distance par l'ANSM pourront être envisagées et viseront à maintenir la protection de la santé publique.

Si cela est jugé nécessaire, des inspections liées à des accidents ou des urgences pourront être conduites sur site par l'ANSM, y compris de façon inopinée, lorsqu'une évaluation à distance n'est pas possible. »

C'est à la fin du mois de juin 2020 que l'ANSM a annoncé sa venue sur le site pour une durée d'une semaine, du 20 au 24 juillet. L'inspection n'était donc pas inopinée et cela a permis au site de Chartres de finir de se préparer.

A. Déroulement de l'inspection

Trois inspecteurs se sont donc présentés sur le site de Chartres le lundi 20 juillet à 9h. La réunion d'ouverture a eu lieu avec le QMAN. La Directrice du site de Chartres, a présenté l'entreprise et ses activités. Puis, les inspecteurs ont fait part du planning qu'ils avaient élaboré pour la semaine (voir figure 21).

	Lundi	Mardi	Mercredi	Jeudi	Vendredi
Matin	Réunion d'ouverture Laboratoire Contrôle Qualité	Visite de la production aseptique NNP1	Revue documentaire	Revue documentaire	Revue documentaire
Après midi	Visite de la production aseptique NNP2	Visites du conditionnement, de l'assemblage, des zones de stockage et des utilités	Revue documentaire	Revue documentaire	Concertation Réunion de clôture

Figure 21 Planning de l'inspection ANSM

Les deux premiers jours d'inspection ont donc été consacrés aux visites de l'ensemble du site tandis que les trois suivants ont été dédiés à de la revue documentaire en salle. Lors de ces derniers, de nombreuses procédures ont été demandées par les inspecteurs afin de vérifier la conformité au BPF de l'ensemble des documents et des pratiques mises en œuvre sur le site.

Les inspecteurs ont réalisé la visite du site ensemble mais, lors des revues documentaires, ils se sont séparés en deux équipes afin de prendre connaissance de plus d'informations. Nous avons donc fait deux circuits ou *tracks* pour gérer leurs requêtes.

Un outil Excel a été utilisé pour gérer les demandes des inspecteurs. Celui-ci nous permettait de répertorier l'ensemble de leurs requêtes mais aussi de modifier leur statut (voir l'interface de l'outil en figure 22). Cet outil permet de fluidifier l'organisation en back room notamment.

Number	Queue	Title	Further informations	Inspector	Presenter	Departement	Status
1	1	Insp1	XXXX	Inspection	4
2	2	Insp2	YYYY	Formulation	6

Figure 22 Interface de l'outil de gestion des requêtes lors de l'inspection

Les champs étaient remplis comme suit :

- *Number* : à leur création, chaque requête était dotée d'un numéro
- *Queue* : cette colonne permet d'attribuer à chaque requête un ordre de passage
- *Title* : le titre de la requête reprend la demande globale des inspecteurs
- *Further informations* : cette colonne permet d'indiquer les informations supplémentaires, nécessaires à l'interprétation optimale de l'interrogation des inspecteurs
- *Inspector* : les inspecteurs étant divisés en deux équipes, cette colonne permet d'attribuer chaque demande à l'inspecteur qui l'a soumise
- *Presenter* : un *presenter* et une personne du service assurance qualité sont indiqués ici pour aller donner réponse à la requête des inspecteurs en front room
- *Departement* : chaque demande est associée au département correspondant pour pouvoir trier les champs si besoin
- *Status* : les différents statuts attribuables aux requêtes sont :
 1. *Created* : vient d'être créée
 2. *Processed* : en cours de préparation
 3. *Coached* : en cours de coaching avant le passage devant les inspecteurs
 4. *Ready* : prête à être présentée en front room
 5. *In-room* : actuellement en cours de présentation
 6. *Closed* : a été soumise aux inspecteurs
 7. *Cancelled* : a été annulée par les inspecteurs

La situation sanitaire liée au Coronavirus COVID-19 en cette année 2020 a modifié l'organisation de la front room ; il a été décidé de réduire le nombre de personnes en salles afin de pouvoir respecter au mieux les gestes barrières. Il n'y avait donc pas de *note taker* et un système de réunion numérique via l'application Teams a été utilisé afin de pouvoir écouter en direct les inspecteurs et *presenters* en *front room*. C'est grâce à ce système qu'il a été possible de prendre connaissance de l'avancée des sujets en temps réel.

B. Les conclusions et l'organisation post-inspection

A la fin de la semaine, les inspecteurs ont délibéré ensemble durant plusieurs heures. Après ce moment, ils nous ont fait part des écarts qu'ils avaient pu constater tout au long de la semaine. Ceci permet à l'entreprise de disposer de grandes indications concernant les *findings* qui seront exposés dans le rapport d'inspection.

Par soucis de confidentialité, les écarts ne seront pas dévoilés ici. Cependant, je peux assurer que la préparation à l'inspection et notamment les tendances dégagées grâce à notre analyse se sont confirmées. Parmi les chapitres les plus concernés, se trouvent notamment :

- L'annexe 1 : **Fabrication de médicaments stériles** avec notamment une grande attention portée sur le mirage humain et automatique, comme nous l'avions anticipé. Le sujet de la filtration stérilisante a aussi été largement abordé par les inspecteurs.
- Le chapitre 1 : **Système qualité pharmaceutique**. Le sujet de *l'housekeeping* a été relevé de façon très positive, les inspecteurs ont grandement salué la propreté et l'organisation des locaux.
- Le chapitre 4 : **Bâtiments et installations**. Ce chapitre a été *challengé* de façon générale. Le but lors de l'inspection était de s'assurer que toutes les conditions étaient réunies pour atteindre un niveau de contrôle de l'environnement optimal pour la production aseptique ; que ce soit en termes de flux, d'installations ou encore d'équipements.
- Le chapitre 6 : **Contrôle de la qualité** : maintes questions ont été posées par les inspecteurs lors du tour du laboratoire.

Les inspecteurs disposent de deux mois, après la fin de l'inspection, pour envoyer à l'entreprise leur rapport préliminaire. Dès réception, le site de Chartres dispose de deux semaines pour répondre aux écarts constatés par les inspecteurs, notamment par le biais d'engagement concernant des actions concrètes pour y pallier. A la suite de la réponse de Novo Nordisk, les inspecteurs enverront enfin le rapport final d'inspection.

Pour ce qui est des suites de l'inspection au sein de l'entreprise, les *findings* vont être analysés et pris en charge par les départements correspondants. Un plan d'action pour se conformer aux BPF pour chaque écart va être élaboré. Tous les *findings* seront confiés à des *owners* ou responsables. Des actions seront attribuées afin de pouvoir répondre au mieux aux attentes des inspecteurs et à la réglementation en vigueur. Enfin, un suivi et une date limite pour chaque action seront fixés afin de suivre leur avancement de façon permanente.

Les inspecteurs peuvent également demander l'état d'avancement des projets entrepris pour répondre aux écarts.

Aussi, les *findings* seront partagés à tous les autres sites Novo Nordisk® du groupe comme cela est fait pour chaque audit et inspection par le biais des *sharing audit*. L'ensemble des sites pourra alors vérifier sa conformité concernant ces écarts et ainsi corriger leurs défaillances s'il en existe.

Enfin, suite aux observations lors du déroulement de l'inspection et aux retours faits par les participants, le *request tool* ou encore le flux des requêtes pourra être amélioré.

Pour conclure, la préparation à l'inspection a grandement permis au site de Chartres d'améliorer son système Qualité mais également ses process :

L'inspection readiness tool qui est l'outil de base chez Novo Nordisk® pour la préparation des audits et inspection est intéressante mais présente ses limites. La veille réglementaire et l'analyse des données sont complémentaires et permettent d'apporter de nouvelles informations (qui ont été cruciales dans le cadre de cette inspection notamment).

Le partage de tous les résultats et l'implication des collaborateurs de l'Assurance Qualité lors des tours ont permis leur montée en connaissances et compétences. Cela fait partie intégrante de leur formation continue dans le temps, et donne lieu à de nouvelles motivations.

L'analyse des chapitres et sous chapitres ayant été auparavant concernés par des *findings* a permis de mettre le doigt sur les problématiques actuelles. Les inspecteurs, par le biais de leurs requêtes, ont confirmé la plupart des tendances révélées et exposées plus haut dans cette thèse. Cela consolide le fait qu'il est nécessaire –ou du moins très favorable– d'anticiper les inspections comme ce fut le cas pour celle-ci.

L'anticipation et le plan d'action mené lors de cette occasion ont donné lieu à des résultats précis et indiscutables. Ceci permet d'appuyer et d'accréditer l'ensemble des remarques faites lors des tours de zones ou des sessions de challenge (notamment celle avec les collaborateurs concernés par le mirage).

Le fait d'insister sur le *data integrity* lors des tours de zones pré-inspection a pu expliciter cette notion auprès des collaborateurs. Avant cela, c'était un principe connu mais assez vague sur le terrain. Aussi, la veille réglementaire a permis de mettre en lumière une tendance des inspections sur le mirage automatique et humain. Ceci nous a servi de base pour insister fortement sur la préparation de ces *process*, en balayant tous les sujets qui y ont trait. Et, lors de l'inspection, les inspecteurs ont effectivement passé du temps sur ces questions, comme nous l'avions imaginé. Alors, si certains services n'ont pas accepté le challenge réalisé par l'*area specialist* lors des tours de zones, cet exemple illustre parfaitement leur intérêt et pourra servir de levier pour lutter contre les résistances et les refus que nous avons rencontrés.

Enfin, confronter les anciens *findings* (du site de Chartres et des autres sites) avec les textes réglementaires associés met en lumière les réelles attentes des inspecteurs lors des inspections. Il est nécessaire d'interpréter les BPF afin de répondre au mieux aux exigences, et ainsi de les considérer de nouveau comme la base de tout travail, de toute tâche en industrie pharmaceutique. Les collaborateurs ne faisaient pas forcément tous le lien direct entre les textes réglementaires et les écarts des précédentes inspections. Aussi, les normes du groupe Novo Nordisk® sont très strictes et peuvent apparaître comme étant « la loi ». Même si elles y répondent par obligation et analysent les BPF pour les autres sites, des subtilités ne sont pas à exclure. La connaissance claire des Bonnes Pratiques de Fabrication par les collaborateurs leur permet d'échanger à termes égaux avec les inspecteurs et non pas de s'exprimer dans le jargon du groupe de l'entreprise. Il est essentiel que les échanges avec ces derniers soient constructifs afin d'en tirer les enseignements nécessaires ; et pour ce faire, parler le même langage est crucial.

IV. Prise de recul, réflexion et pistes d'amélioration

La préparation et le déroulement de l'inspection 2020 de l'ANSM ont été affectés et rythmée par la crise sanitaire liée au coronavirus COVID-19. En effet, au mois de mars 2020, l'Europe, et notamment la France, sont durement touchées par l'épidémie de Coronavirus COVID-19. Cette crise, au-delà de ses effets sanitaires catastrophiques, plonge le pays dans une situation économique sans précédent à laquelle chaque entreprise doit faire face. Des ajustements de travail sont nécessaires pour assurer le fonctionnement des sites industriels.

A. Une préparation ajustée

Le télétravail instauré au sein de l'entreprise a ralenti toute la préparation à l'inspection ANSM. En effet, les tours de zones ne pouvaient être réalisés du fait de la réduction du personnel sur site mais également des conditions restrictives pour accéder aux zones de production. Cette situation de crise a été gérée très efficacement par l'entreprise puisque de nombreuses mesures ont été prises pour la santé et la sécurité de l'ensemble des collaborateurs. Parmi ces dernières nous pouvons évoquer : la mise en place du télétravail, la désinfection des tables et chaises après chaque repas d'un collaborateur, la distribution de masques, mais aussi la gestion des flux de personnes pour éviter les croisements et contaminations potentielles associées.

Finally, après le confinement, l'ANSM a annoncé sa venue sur le site et, j'ai pu réaliser l'ensemble des tours de zones avec Sabrina DI VICO, malgré le temps réduit dont nous disposions. Nous avons constaté des résistances à cette démarche, notamment de la part d'un process en particulier. Le responsable de ce dernier n'a pas été collaboratif et pensait que ce tour pré-inspection n'avait pas d'intérêt. Or, des actions à prendre ont été constatées sur place. D'ailleurs, ce service a été largement examiné lors de l'inspection et les inspecteurs ont formulé de nombreuses requêtes le concernant. De ce fait, je pense que les prochains tours de zone au sein de ce process seront mieux accueillis puisque l'intérêt a été démontré.

Concernant les autres zones, les retours de la part des managers ont été très positifs concernant nos visites. Avoir une vue globale sur les actions à prendre et un regard neuf sur les pratiques de travail ont été définies comme étant un réel point positif pour l'optimisation de leur process.

B. Des mesures d'hygiène et de sécurité nécessaires

Pendant l'inspection, toutes les mesures nécessaires à la santé et la sécurité de chacun ont été mises en place. Le port du masque a été rendu obligatoire en *back room* et en *front room*. De nombreux kits de désinfection du matériel et des tables étaient à disposition. Cependant, il serait nécessaire de disposer de davantage de gel hydroalcoolique, de lingettes d'alcool et de masques notamment. A plusieurs reprises, la responsable de la *back room* a dû demander à l'accueil du site un réapprovisionnement pour pouvoir protéger au mieux les collaborateurs.

Aussi, la gestion des déchets peut être améliorée. Il est nouveau pour les employés de jeter autant de lingettes d'alcool et de masques. Or, les poubelles ne sont pas forcément adaptées pour cela et peuvent être mal identifiées. Il est nécessaire que les marquages soient plus précis et explicites pour les prochaines occasions

Le nombre de personnes pour la visite des zones avec les inspecteurs a été réduit. Enfin, des plateaux repas ont été livrés aux inspecteurs pour éviter d'entrer avec de nombreux collaborateurs au restaurant collectif.

C. Une organisation spatiale et des rôles revus

Le rôle de *note taker* a été supprimé pour réduire le nombre de personnes présentes en *front room*. Nous avons alors demandé l'autorisation aux inspecteurs de réaliser un partage audio de la *front room* à la *back room* via l'application Teams. Ces derniers ont accepté et cela nous a permis de fluidifier le déroulement de l'inspection et la préparation des requêtes. Nous pouvions écouter en temps réel les demandes des inspecteurs et ainsi être au cœur de l'inspection (uniquement si nous étions conviés dans la réunion virtuelle de l'application Teams). Je pense que cette organisation est à pérenniser pour les futures inspections, elle constitue un véritable atout pour l'ensemble des personnes de la *back room* ; certaines d'entre elles ont d'ailleurs été déçues de ne pas savoir ce qu'il se passait en temps réel puisqu'elles n'étaient pas invitées à la réunion Teams.

Concernant le rôle de *runner*, il serait bénéfique que ces derniers aient une bonne connaissance des collaborateurs de l'entreprise. Il était parfois difficile pour eux de savoir à quelle personne s'adresser ou accompagner dans la salle de l'inspection. En effet, de nombreux *runners* étaient des étudiants et connaissaient peu d'employés.

Pour le coaching des collaborateurs avant la présentation de leur sujet aux inspecteurs, des salles au niveau de l'accueil du site ainsi que la salle de sport de l'entreprise ont été utilisées. Or, ces salles sont assez loin géographiquement de la *front room* et de la *back room*. Il était parfois difficile d'établir des communications entre ces différents endroits. De plus, le réseau téléphonique est assez mauvais dans la salle de fitness. Un système d'interphone pourrait être mis en place si un rapprochement géographique n'est pas envisageable.

A la fin de la semaine, un rangement est nécessaire dans les deux salles mises à disposition. Comme le nombre de personnes a été considérablement réduit, il y avait peu de collaborateurs pour gérer la destruction des procédures imprimées et du nettoyage des salles. Un point chaque soir serait nécessaire pour éviter d'accumuler des documents et ainsi mettre en ordre la *front room* et la *back room* au fur et à mesure.

D. Des outils informatiques indispensables

L'outil Inspection Request Tool, utilisé pour la gestion des requêtes des inspecteurs a été très apprécié par les collaborateurs. Cela nous a permis d'avoir une vue d'ensemble directe sur leurs demandes et ainsi de pouvoir les traiter selon différents statuts. Les requêtes finalisées peuvent disparaître du champ et ainsi clarifier la situation. Cependant, l'utilisation de la *queue*, pour hiérarchiser le passage des sujets dans le temps est difficile d'utilisation puisqu'il n'est pas automatique. Une personne doit modifier le chiffre indiqué de façon manuelle et ainsi tous les suivants. Il serait préférable que le changement d'un numéro engendre la modification des suivants pour un large gain de temps.

En ce qui concerne l'outil que j'ai mis en place, le findings tool, celui-ci ne peut fonctionner s'il n'est pas mis à jour. Il complète réellement l'ensemble des dispositifs mis en place pour préparer l'inspection mais il est nécessaire qu'un collaborateur prenne le temps de le compléter avec les futurs écarts du site de Chartres mais aussi des autres sites de production Novo Nordisk®.

Conclusion

La préparation à une inspection ou à un audit au sein d'une industrie pharmaceutique est un élément clé pour l'amélioration de son système Qualité mais aussi pour pouvoir répondre au mieux aux attentes et à la sécurité des patients.

Nous avons pu voir qu'il est nécessaire de préparer du mieux possible les audits et inspections. Cela passe notamment par l'anticipation : études des rapports officiels des Autorités de santé, veille réglementaire, revue des précédents audits et inspections. A la suite de cette anticipation, un plan d'action doit être établi afin d'organiser au mieux la préparation sur le terrain, à l'aide des collaborateurs.

Les résultats présentés dans ce rapport, à travers l'exemple du site Chartrain Novo Nordisk®, montrent que la préparation est efficace et largement bénéfique pour les inspections. En effet, les remarques des inspecteurs étaient déjà relevées lors des différents tours pré-inspection réalisés.

Les outils développés tout au long de ce rapport, pourront être réutilisés de façon pérenne et ainsi permettront d'anticiper les futures inspections des Autorités nationales, quelles qu'elles soient. Le but étant de rester en veille permanente grâce aux données des inspections des autres sites Novo Nordisk®, et ceux des autres industries pharmaceutiques en France.

La préparation à l'inspection, les observations réalisées lors de son déroulement et les actions prises par la suite vont permettre à chaque site d'améliorer son système Qualité.

L'outil *inspection readiness*, déjà présent au sein du groupe Novo Nordisk® est un outil essentiel à l'entraînement pour les inspections mais également pour enrichir voire perfectionner la gestion de l'ensemble des process.

A cet outil, nous pouvons donc associer l'analyse des données que j'ai proposée afin de visualiser les tendances des dernières inspections selon les années, les sites ou encore les Autorités de santé. Avoir une vue sur l'ensemble des écarts mais aussi sur les textes réglementaires auxquels ils sont associés permet de comprendre au mieux le contexte de chacun d'entre eux. Ainsi, présenter « l'attendu » aux collaborateurs lors de la revue des écarts permet de leur en faire prendre conscience et donc d'être le plus juste concernant la réponse que l'on formule.

Bibliographie

ANSM, 2012. L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) est créée. In : [en ligne]. 2012. [Consulté le 1 avril 2020]. Disponible à l'adresse : <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/L-Agence-nationale-de-securite-du-medicament-et-des-produits-de-sante-ANSM-est-creee-Point-d-information>.

ANSM, 2013. Affaire Médiateur : les juges envisagent une mise en examen de l'ANSM - Communiqué - ANSM. In : [en ligne]. mars 2013. [Consulté le 17 août 2020]. Disponible à l'adresse : <https://ansm.sante.fr/S-informer/Communiques-Communiques-Points-presse/Affaire-Mediator-les-juges-envisagent-une-mise-en-examen-de-l-ANSM-Communique>.

ANSM, 2016. *Bonnes Pratiques de Fabrication*. février 2016. S.l. : s.n.

ANSM, 2017a. Les suites de l'inspection : mesures administratives. In : [en ligne]. 2017. [Consulté le 1 avril 2020]. Disponible à l'adresse : [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Processus-d-inspection/Les-suites-de-l-inspection-mesures-administratives/\(offset\)/1](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Processus-d-inspection/Les-suites-de-l-inspection-mesures-administratives/(offset)/1).

ANSM, 2017b. Processus et rapports d'inspection. In : [en ligne]. 2017. [Consulté le 1 avril 2020]. Disponible à l'adresse : [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Processus-d-inspection/Processus-et-rapports-d-inspection/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Processus-d-inspection/Processus-et-rapports-d-inspection/(offset)/0).

ANSM, 2019a. L'ANSM, agence d'évaluation, d'expertise et de décision. In : [en ligne]. 2019. [Consulté le 1 avril 2020]. Disponible à l'adresse : [https://www.ansm.sante.fr/L-ANSM/Une-agence-d-expertise/L-ANSM-agence-d-evaluation-d-expertise-et-de-decision/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/L-ANSM/Une-agence-d-expertise/L-ANSM-agence-d-evaluation-d-expertise-et-de-decision/(offset)/0).

ANSM, 2019b. Procès du Mediator - Communiqué. In : [en ligne]. 2019. [Consulté le 1 avril 2020]. Disponible à l'adresse : <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Communiques-Communiques-Points-presse/Proces-du-Mediator-Communique>.

ANSM, 2020. Inspecter sur site. In : [en ligne]. 2020. [Consulté le 1 avril 2020]. Disponible à l'adresse : [https://www.ansm.sante.fr/L-ANSM/Inspecter-sur-site/Inspecter-sur-site/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/L-ANSM/Inspecter-sur-site/Inspecter-sur-site/(offset)/0).

BAUDOUIN, Jean, GALLERAND, Virginie et TOUSAINT, Jérôme, 1996. L'affaire du sang contaminé. In : *Revue Juridique de l'Ouest*. 1996. Vol. 9, n° 1, p. 211-235. DOI [10.3406/juro.1996.2280](https://doi.org/10.3406/juro.1996.2280).

CASSIER, Maurice, 2004. Brevets pharmaceutiques et santé publique en France : opposition et dispositifs spécifiques d'appropriation des médicaments entre 1791 et 2004. In : *Entreprises et histoire*. 2004. Vol. 36, n° 2, p. 29. DOI [10.3917/eh.036.0029](https://doi.org/10.3917/eh.036.0029).

EMA, 2018. National competent authorities (human). In : *European Medicines Agency* [en ligne]. 17 septembre 2018. [Consulté le 17 août 2020]. Disponible à l'adresse : <https://www.ema.europa.eu/en/partners-networks/eu-partners/eu-member-states/national-competent-authorities-human>.

EMA, 2019. History of EMA. In : *European Medicines Agency* [en ligne]. mars 2019. [Consulté le 17 août 2020]. Disponible à l'adresse : <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/history-ema>.

FDA, 2019a. Part I: The 1906 Food and Drugs Act and Its Enforcement. In : *FDA* [en ligne]. 24 avril 2019. [Consulté le 1 avril 2020]. Disponible à l'adresse : <http://www.fda.gov/about-fda/fdas-evolving-regulatory-powers/part-i-1906-food-and-drugs-act-and-its-enforcement>.

FDA, 2019b. The History of FDA's Fight for Consumer Protection and Public Health. In : *FDA* [en ligne]. 25 juin 2019. [Consulté le 17 août 2020]. Disponible à l'adresse : <https://www.fda.gov/about-fda/history-fdas-fight-consumer-protection-and-public-health>.

FEE, Elizabeth, 2010. Samuel Hopkins Adams (1871–1958): Journalist and Muckraker. In : *American Journal of Public Health*. août 2010. Vol. 100, n° 8, p. 1390-1391. DOI [10.2105/AJPH.2009.186452](https://doi.org/10.2105/AJPH.2009.186452).

HAURAY, Boris et URFALINO, Philippe, 2007. Expertise scientifique et intérêts nationaux. In : *Annales. Histoire, Sciences Sociales*. 1 avril 2007. Vol. 62e année, n° 2, p. 273-298.

IMMEL, Barbara K, 2001. A Brief History of the GMPs for Pharmaceuticals. In : . 2001. p. 5.

INDUSTRIE PHARMA, Industrie, 2015. Inspections et audits : Une organisation qui repose sur le système qualité. In : [en ligne]. 1 juillet 2015. [Consulté le 17 août 2020]. Disponible à l'adresse : [/inspections-et-audits-une-organisation-qui-repose-sur-le-systeme-qualite,65380](#).

JOUAN, Anne, 2011. Médicaments : la «réforme radicale» de Xavier Bertrand. In : [en ligne]. 2011. [Consulté le 1 avril 2020]. Disponible à l'adresse : <https://sante.lefigaro.fr/actualite/2011/07/31/11027-medicaments-reforme-radicales-xavier-bertrand>.

LE FIGARO, 2020. Novo Nordisk: légère hausse du bénéfice net en 2019 (+1%). In : *Le Figaro.fr* [en ligne]. 5 février 2020. [Consulté le 17 août 2020]. Disponible à l'adresse : <https://www.lefigaro.fr/flash-eco/novo-nordisk-legere-hausse-du-benefice-net-en-2019-1-1-20200205>.

LE POINT, 2018. Le diabète, enjeu sanitaire planétaire et affaire de gros sous. In : *Le Point* [en ligne]. 18 mai 2018. [Consulté le 17 août 2020]. Disponible à l'adresse : https://www.lepoint.fr/economie/le-diabete-enjeu-sanitaire-planetaire-et-affaire-de-gros-sous-18-05-2018-2219483_28.php.

LEEM, 2019. Chiffre d'affaires industrie pharmaceutique. In : [en ligne]. septembre 2019. [Consulté le 17 août 2020]. Disponible à l'adresse : <https://www.leem.org/chiffre-daffaires>.

LÉGIFRANCE, 1993. *Loi n° 93-5 du 4 janvier 1993 relative à la sécurité en matière de transfusion sanguine et de médicament*. 4 janvier 1993. S.l. : s.n.

LÉGIFRANCE, 1998. *Loi n° 98-535 du 1 juillet 1998 relative au renforcement de la veille sanitaire et du contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'homme*. 1 juillet 1998. S.l. : s.n.

LÉGIFRANCE, 2007. *Code de la santé publique - Article L5111-1*. 26 février 2007. S.l. : s.n.

LIBÉRATION, 2019. L'affaire Mediator : la chronologie. In : *Libération.fr* [en ligne]. septembre 2019. [Consulté le 17 août 2020]. Disponible à l'adresse : <https://www.liberation.fr/apps/2019/09/affaire-mediator/>.

NOVO NORDISK, 2020a. Novo Nordisk à Chartres. In : [en ligne]. juillet 2020. [Consulté le 17 août 2020]. Disponible à l'adresse : <http://www.novonordisk.fr/a-propos-de-novo-nordisk/novonordiskenfrance/novo-nordisk-a-chartres.html>.

NOVO NORDISK, 2020b. Novo Nordisk à Paris. In : [en ligne]. février 2020. [Consulté le 17 août 2020]. Disponible à l'adresse : <http://www.novonordisk.fr/a-propos-de-novo-nordisk/novonordiskenfrance/novo-nordisk-a-paris.html>.

PUZO, Anthony, 2016. *La loi du 11 septembre 1941: Origine, contenu et conséquences sur la pharmacie actuelle*. S.l. : Editions Publibook. ISBN 978-2-7539-0334-0.

SÉNAT, 2011. Le renforcement de la veille sanitaire et du contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'homme : application de la loi du 1er juillet 1998. In : [en ligne]. 2011. [Consulté le 17 août 2020]. Disponible à l'adresse : <https://www.senat.fr/rap/r04-185/r04-1852.html>.

SÉNAT, 2016. Les conditions du renforcement de la veille sanitaire et du contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'homme en France. In : [en ligne]. août 2016. [Consulté le 17 août 2020]. Disponible à l'adresse : <https://www.senat.fr/rap/r96-196/r96-1961.html>.

SMADJA, Philippe Froguel & Catherine, 1999. Les dessous de l'affaire du sang contaminé. In : *Le Monde diplomatique* [en ligne]. 1 février 1999. [Consulté le 17 août 2020]. Disponible à l'adresse : <https://www.monde-diplomatique.fr/1999/02/FROGUEL/2747>.

SKONIECZNY Louise

**Préparation d'une inspection des Autorités nationales de santé en industrie pharmaceutique :
anticipation et plan d'action**

Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie

Université de Picardie Jules Verne

2020

Mots clés : Inspection – Préparation – Qualité – ANSM - Pharmaceutique

RESUME

L'industrie pharmaceutique est contrainte à une lourde réglementation pour assurer la sécurité des patients et améliorer leur confort de vie avec leurs pathologies. Les fabricants de médicaments font partie d'un système vivant qui évolue rapidement. L'adaptation et la préparation sont les clés pour pouvoir répondre à ces évolutions. Pour veiller à l'application du cadre réglementaire, les sites de fabrication pharmaceutiques sont inspectés par des Autorités nationales de santé. A l'échelle de l'entreprise, la préparation à ces inspections s'ancre dans une démarche d'amélioration continue. Les préparatifs impliquent un travail permanent dans le but d'être en conformité avec la réglementation en vigueur. Pour répondre au mieux aux attentes des inspecteurs et donc à la réglementation, une anticipation et un plan d'action solide sont nécessaires. Cette thèse présente un exemple de préparation à l'inspection des Autorités de santé françaises sur le site Novo Nordisk® de Chartres.

JURY

Président :

Pascal SONNET, PU, PharmD

Membres :

Sabrina DI VICO, Directrice de thèse, Pharmacien en Assurance Qualité, laboratoire Novo Nordisk®
Chartres

Hélène MOLLET, Associate Manager AQ AP, laboratoire Novo Nordisk® Chartres