



HAL
open science

Management du Système Qualité par la mise en place du programme d’auto-inspections, des audits internes et de l’“ Inspection Readiness ” pour la préparation des inspections réglementaires

Esteban Dhoury

► To cite this version:

Esteban Dhoury. Management du Système Qualité par la mise en place du programme d’auto-inspections, des audits internes et de l’“ Inspection Readiness ” pour la préparation des inspections réglementaires. Sciences pharmaceutiques. 2022. <dumas-03692937>

HAL Id: dumas-03692937

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03692937v1>

Submitted on 10 Jun 2022

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.



HAL Authorization



FACULTÉ DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

THÈSE D'EXERCICE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 25 Mars 2022

Par Esteban DHOURY

Management du Système Qualité par la mise en place du programme d'auto-inspections, des audits internes et de l' « *Inspection Readiness* » pour la préparation des inspections réglementaires.

JURY :

Président du JURY : Romuald MENTAVERRI, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

Directrice de Thèse : Meriem TOLBI, Responsable Compliance, Audit et Inspection

Membre du JURY : Nathalie BERINGER, Docteure en Pharmacie

REMERCIEMENTS

À mes parents, pour m'avoir encouragé dans mes études et m'avoir fait confiance durant toutes ces années.

À mon grand frère Anselme, attentif à mes problèmes et toujours de bons conseils. Merci d'avoir toujours été là, rassurant et motivant.

À mon grand frère Man, brave pompier que tu es. Merci pour ton accueil chaleureux pendant 6 mois, et ta disponibilité quand il s'agit de faire la fête.

À ma sœur Fannette, j'ai aimé mon séjour à Clermont-Ferrand, ça me permettait de manger tes bons petits plats le week-end. Tu étais un peu ma 2e mère. D'ailleurs, te voilà désormais maman, pour de vrai, et ça te va tellement bien.

À ma nièce, Adèle, même si tu ne sais pas encore lire... Merci d'agrandir notre famille.

À ma Directrice de Thèse, Meriem, pour ta bienveillance et ta gentillesse, ainsi que ton investissement dans la rédaction de mes mémoires et de cette thèse.

À mon Président de Thèse, Monsieur Mentaverri, merci pour vos enseignements ainsi que votre bienveillance au sein de cette faculté.

À mes grands-parents, Mamy Anne-Marie et Papy Jean-Claude, pour vos encouragements.

À Nathalie Béringier, toujours rassurante et très investie dans l'élaboration de cette thèse.

À mon oncle Franck, Céline, mes cousins Raphaël et Guillaume, hâte de visiter la cave de Seclin avec vous encore une fois.

À mon parrain Alain, merci de m'avoir motivé dans mes études depuis tout petit. Ta carrière force le respect, et continue de me motiver.

À Célia ma chérie, merci de me supporter depuis bientôt 2 ans.

À ma belle-sœur, Marie-Mad, merci de m'avoir hébergé et supporté durant 6 mois, c'est un peu grâce à Man et toi que j'en suis là aujourd'hui.

À mon neveu Bapt, quel grand plaisir que de jouer à Pokémon et lire des mangas avec toi, alors que 15 ans nous séparent.

À Ludo, mon frère depuis le latin, jamais l'un sans l'autre. Si j'en suis là aujourd'hui c'est grâce à toi et tes cours de physique-chimie. La pharma sans toi n'aurait pas été pareille, les soirées non plus.

À Toky, mon frère depuis la seconde, pour ta bonne humeur perpétuelle et ton rire contagieux. Toujours à l'écoute, ta compagnie est le meilleur remède contre le stress. Fimbu Fimbu Chicas.

Toky & Ludo, tout ça s'est joué sur une révision d'épithéliums, à la dernière minute. Alors encore une fois, merci.

À Shaker, pour tes enseignements, de m'avoir emmené avec toi à tous les entraînements, de m'avoir permis de voyager tôt, et découvrir le Breakdance. Encore félicitations pour ton saut en parachute avec Maribichou.

À ma Famille Tornade, Baprou, Sallah, Bifo, Nathan, Adri, fier de notre clique, soudée depuis des années. Que du love pour vous.

À mon groupe, Anonyme Crew, Shaker, Rvoul, Vinz, Bilel, Tisto, Luffy et Meng, quelle belle équipe. Merci de m'avoir permis de progresser dans ma passion et de m'avoir toujours poussé à mieux faire. Merci pour ces beaux moments en France, comme à l'étranger, vos mariages respectifs, et vos enfants superbes.

À Théo, et au Couleur Café, merci de nous avoir permis de décompresser durant ces études. C'est aussi grâce à toi qu'on a pu évoluer en évitant un burn out.

À Walid, mon amigo, à quelques mois prêts tu pouvais siéger devant moi pour cette soutenance... Merci de ta sympathie quotidienne, et ton aide durant ces années de fac. Je n'oublie pas que tu m'as intégré comme il se devait en Pharma.

À Eva, Maribichou, Roro, Clem, Ophé, So, Jisnouille et Ikrame, une très belle amitié depuis tant d'années. Je vous souhaite le meilleur, à chacune d'entre vous.

À mes amis d'enfance, Quentin, Malick, Guillaume, depuis la maternelle, vivement le prochain kebab ensemble.

À Dylan, Louis, Dany, Gaby, si vous lisez ces lignes un jour, aux très bons moments partagés avec vous.

À Majid & Louise, et Arthur, une très belle rencontre amiénoise. La bise à Oscar.

Aux indus' d'Amiens, vous me manquez.

À ma promo TMPP 2020-2021, une belle année à vos côtés.

À mes différents encadrants de stage, Isabelle, Cédric et Émilie, merci grandement pour vos enseignements.

À moi-même, aussi, pour n'avoir jamais abandonné.

Je dédie cette thèse à mes Grands-Parents, Papy Georges & Mamy Solange.

Merci pour tout l'amour que vous m'avez porté, et votre bienveillance sans égal.

Je vous aime infiniment et vous porte dans mon cœur pour l'éternité.

J'espère que de là-haut vous êtes fiers de votre Petit Loup.

Table des matières

1	Présentation de Sanofi Vitry-sur-Seine.....	2
1.1	Présentation de l'entreprise et du site.....	2
1.2	Les thérapies du site.....	3
1.2.1	Les thérapies issues de la chimie.....	3
1.2.2	Procédé de fabrication des thérapies issues de la chimie	3
1.2.3	Les thérapies issues des biotechnologies.....	4
1.2.4	Procédé de fabrication des anticorps monoclonaux	4
2	Inspection réglementaire, audit interne et auto-inspection.....	5
2.1	L'inspection réglementaire.....	5
2.2	L'audit interne.....	6
2.3	Déroulement des inspections et audits	7
2.3.1	L'exécution.....	7
2.3.2	Le rapport d'inspection et/ou d'audit	11
2.3.2.1	Le rapport d'inspection.....	11
2.3.2.2	Le rapport d'audit interne et externe	13
2.3.2.3	Définition du plan d'action.....	13
2.3.3	Enjeux et sanctions suite à l'inspection.....	13
2.3.3.1	L'injonction	14
2.3.3.2	La décision de suspension d'activité ou de produit.....	14
2.3.3.3	La sanction financière.....	15
2.4	Les inspections dans le monde.....	16
2.4.1	Coopération internationale des industries pharmaceutiques.....	16
2.4.2	Les autorités inspectrices étrangères	19
2.5	L'auto-inspection	22
2.5.1	Introduction	22
2.5.2	Enjeux.....	22
2.5.3	Domaines d'application.....	23
2.5.4	Les différents types d'auditeurs.....	24
2.5.5	Programmation de l'auto-inspection à Sanofi Vitry	26
2.5.5.1	Établissement du planning des auto-inspections et surveillance	26
2.5.5.2	Définition du programme d'auto-inspections suivant une analyse de risques	28
2.5.5.2.1	Le système informatisé « Analyse de risques pour les auto-inspections »	28
2.5.5.2.2	La validation du système informatisé.....	29
2.5.6	Organisation de l'auto-inspection.....	35

2.5.6.1	Préparation de l’auto-inspection.....	35
2.5.6.2	Déroulement de l’auto-inspection	36
2.5.6.3	Les observations	37
2.5.6.4	La réunion de clôture.....	38
2.5.7	Rédaction du rapport d’auto-inspection	39
2.5.8	Gestion des réponses	39
2.5.9	Suivi et bilan du planning d’auto-inspection.....	40
2.5.9.1	Suivi du planning.....	40
2.5.9.2	Bilan du planning	40
3	Préparation aux inspections réglementaires et audits.....	43
3.1	Le programme d’ <i>“Inspection Readiness”</i>	43
3.1.1	Introduction	43
3.1.2	L’organisation du programme	44
3.1.2.1	Préparation à l’inspection et à l’audit.....	44
3.1.2.2	Formation aux inspections et audits	47
3.1.2.3	Les différents rôles lors des inspections et audits.....	50
3.1.2.4	La communication en inspection et audit : Logiciel AUDITUTOPIA.....	53
3.1.2.5	Préparation de la documentation	53
4	Adaptation à la crise sanitaire de la COVID-19	55
4.1	Adaptation des autorités aux inspections à distance	55
4.1.1	Nouvelle ligne directrice de la FDA.....	55
4.1.2	Préparation d'une évaluation interactive à distance.....	55
4.1.3	Adaptation de l’EDQM – Projet RTEMIS (Real-Time Remote Inspections).....	57
4.2	Développement des inspections et audits à distance sur le site de Sanofi Vitry	58
4.2.1	Implémentation de la caméra – HMT-1 RealWear	58
4.2.2	Implémentation de la liseuse – SPE-VI SPEECHI.....	59
4.2.3	Utilisation de la visioconférence via Zoom.....	60
4.2.4	Utilisation de Microsoft SharePoint	60
	Conclusion.....	62
	Bibliographie.....	63
	Annexes	68

Liste des figures :

Figure 1 – Plan du site de Sanofi Vitry-sur-Seine	1
Figure 2 – Conditionnement et molécule du Docetaxel	3
Figure 3 – Conditionnement et molécule du Cabazitaxel	3
Figure 4 – Conditionnement du Sarclisa	4
Figure 5 – Conditionnement du Jevtana	4
Figure 6 – Logigramme du processus d’auto-inspection de Sanofi Vitry	41
Figure 7 – Schéma de l’organisation logistique durant les inspections et audits	52
Figure 8 – Caméra HMT-1 RealWear	58
Figure 9 – Visualiseur SPE-VI-102 SPEECHI	59

Liste des tableaux :

Tableau I – Tableau récapitulatif des inspections ANSM depuis 2009	6
Tableau II – Check-list d’auto-inspections Qualité selon la norme ICH Q7 :	24
Tableau III – Rôle des collaborateurs de la validation du système informatisé	32
Tableau IV – Tableau récapitulatif des inspections, audits et auto-inspections	42
Tableau V – Responsabilités individuelles dans l’organisation d’une inspection	46
Tableau VI – Comportement à adopter en inspection	49
Tableau VII – Organisation logistique des salles d’inspection	50

Liste des annexes :

Annexe I – Méthode de calcul de l’analyse de risques	68
--	----

Glossaire :

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

AFNOR : Agence Française de Normalisation

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANDA : Abbreviated New Drug Application

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

AQ : Assurance Qualité

BPD : Bonnes Pratiques de Distribution

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

BQR : Business Quality Representative

BSO : Business System Owner

CAPA : Actions Correctives et Actions Préventives (traduction française)

CE : Commission Européenne

CEP : Certificate of Suitability to the monograph of the European Pharmacopeia

cGMP : current Good Manufacturing Practices

CIH : Conseil International d'Harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain

CSP : Code de la Santé Publique

EDQM : Direction Européenne de la Qualité du Médicament et des soins de santé (traduction française)

EMA : Agence Européenne des Médicaments (traduction française)

FDA : Food and Drug Administration

GED : Gestion Électronique des Documents

GQA : Global Quality Audit

GxP : Good x Practices

HA&C : Highly Actives & Conjugates

ICH : International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use

ICMRA : Coalition Internationale des Agences de Régulation (traduction française)

IGDRP : Programme International des Régulateurs de Médicaments Génériques (traduction française)

IPRF : Forum International des Régulateurs Pharmaceutiques (traduction française)

IPRP : Programme International des Régulateurs Pharmaceutiques (traduction française)

KFDA : Korea Food and Drug Administration
KPI : Key Performance Indicators
MHLW : Ministry of Health, Labour and Welfare
NDA ; New Drug Application
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
OOS : Out Of Specifications (Hors-Spécifications)
PIC/S : Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme
PAI : Pre-Approval Inspection
PoAI : Post Approval Inspection
QRQC : Quick Response Quality Control
RQN : Rapid Quality Notification
RTEMIS : Real-Time Remote Inspections
R&D : Recherche et Développement
SI : Système Informatisé
SMF : Site Master File
TFDA : Taiwan Food and Drug Administration
TIP : Tactical Implementation Plan
TSO : Technical System Owner
UE : Union Européenne
URS : Users Requirements Specifications
VEX : Validation Expert

Contexte :

L'inspection réglementaire est une exigence des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF, Introduction) : « Un système d'autorisation de fabrication garanti par ailleurs que l'ensemble des médicaments autorisés sur le marché européen n'est fabriqué/importé que par des fabricants autorisés – dont les activités font l'objet d'inspections régulières de la part des autorités compétentes [...] ».

Les autorités réglementaires réalisent des inspections afin de contrôler la qualité des médicaments fabriqués, de vérifier la conformité aux BPF et référentiels en vigueur, la conformité des dossiers de lots ainsi que les opérations réalisées conformément au dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).

Afin de se préparer aux inspections réglementaires, les entreprises pharmaceutiques mettent en place des auto-inspections et sont auditées régulièrement par une structure interne indépendante du site (audit interne). Le but de ces audits et auto-inspections est de fournir des axes d'amélioration aux secteurs audités, ainsi que des plans d'actions à mettre en place en amont des inspections.

Chez Sanofi à Vitry, un programme de préparation aux inspections est organisé, appelé le programme d'« *Inspection Readiness* », permettant de tenir le site prêt à toute inspection.

Ainsi, la première partie de cette thèse sera consacrée à la présentation du site et des thérapies produites, permettant de comprendre sur quel référentiel le site est inspecté.

La seconde partie de cette thèse portera sur le processus des inspections, ainsi que celui des audits internes et auto-inspections. Y seront développés les enjeux et le déroulement de ces trois processus, ainsi que les sanctions pouvant être appliquées sur le site à la suite d'une inspection détectant des défaillances critiques dans le Système Qualité.

La troisième partie de cette thèse développera les moyens mis en œuvre par Sanofi afin de se préparer aux inspections, à travers le programme d'« *Inspection Readiness* ». Y sera détaillé l'organisation logistique mise en place en amont d'une inspection ou d'un audit.

Enfin, la dernière partie de cette thèse abordera la manière dont les autorités de santé se sont adaptées à la crise sanitaire afin de mettre en place des inspections à distance. Nous verrons ainsi comment le site de Sanofi s'est lui-même adapté à cette crise sanitaire, en utilisant de nouvelles technologies sur le site.

J'illustrerai cette thèse à l'aide de l'expérience acquise durant mon apprentissage chez Sanofi.

1 Présentation de Sanofi Vitry-sur-Seine

1.1 Présentation de l'entreprise et du site

Sanofi est un leader mondial de l'industrie pharmaceutique, présent dans de nombreux domaines thérapeutiques tels que le diabète, les maladies rares, ou encore l'oncologie.

Le site de Vitry-sur-Seine créé en 1908, compte environ 2 000 collaborateurs (1 500 en Recherche & Développement et 500 en Affaire Industrielle) et s'étend sur 23 hectares. Deux plateformes caractérisent ce site : l'une est consacrée à la Recherche & Développement, l'autre est consacrée à la production de thérapies majeures dans les domaines de l'oncologie, l'immuno-inflammation, les maladies neurologiques rares et les maladies cardiovasculaires. En 1995, Taxotere® (Docetaxel), anticancéreux utilisé principalement dans le cancer du sein, est approuvé dans le monde entier. En 2008, c'est le Jevtana® (Cabazitaxel) utilisé principalement dans le cancer de la prostate, qui se voit approuvé dans le monde entier. En 2010, le site s'oriente dans le domaine des biotechnologies, et met en place l'unité « Biolaunch » dédiée à la production d'anticorps monoclonaux, par culture cellulaire. Il va connaître une montée en puissance dans le domaine des biotechnologies en 2019, avec la production de trois nouveaux produits : Praluent® (Alirocumab, hypolipémiant) et Sarclisa® (Isatuximab, antinéoplasique). Ces thérapies font du site de Vitry-sur-Seine un spécialiste de l'oncologie moléculaire et de l'immuno-oncologie, mais aussi un expert en production de molécules chimiques à haute activité, utilisées pour l'élaboration de principes actifs en oncologie.

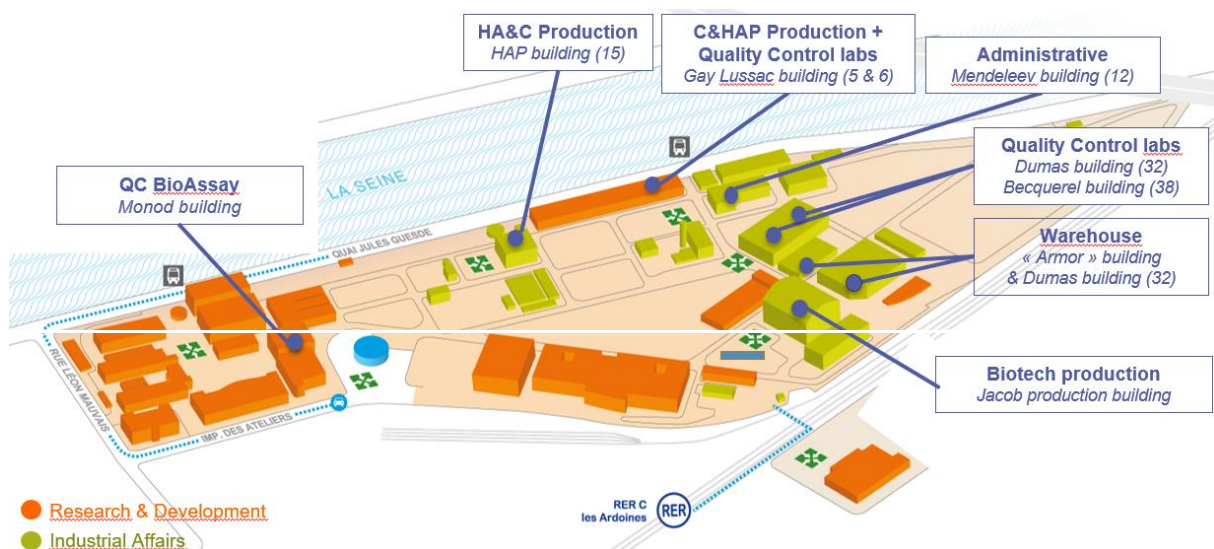


Figure 1 – Plan du site de Sanofi Vitry-sur-Seine

1.2 Les thérapies du site

1.2.1 Les thérapies issues de la chimie

Une partie de la production du site de Sanofi Vitry-sur-Seine concerne les thérapies issues de la chimie. Sanofi produit la substance active de deux thérapies anticancéreuses qui sont Taxotere® (Docetaxel) et Jevtana® (Cabazitaxel). Selon les BPF, la substance active est la substance destinée à fournir une activité pharmacologique ou un autre effet direct pour le diagnostic, la guérison, le traitement, l'atténuation ou la prévention des maladies, ou à produire un effet sur la structure et la fonction du corps. Le site de Vitry est chargé de la production du principe actif de ces deux thérapies, qui sont sous forme de poudre pour solution injectable. Taxotere® et Jevtana® sont des antinéoplasiques stabilisants du fuseau, appartenant à la famille des taxanes. Ils sont tous deux utilisés par perfusion. Cependant Taxotere® est principalement utilisé dans le cas de cancer du sein, tandis que Jevtana® est davantage utilisé dans le cas de cancer de la prostate.

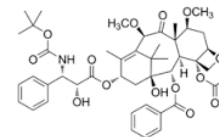
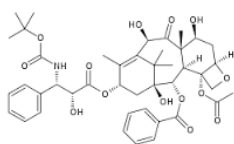


Figure 2 – Conditionnement et molécule du Docetaxel

Figure 3 – Conditionnement et molécule du Cabazitaxel

1.2.2 Procédé de fabrication des thérapies issues de la chimie

Les thérapies issues de la chimie vont subir plusieurs étapes. La première étape est une étape de concentration puis une déshydratation de la solution, suivie d'une dilution. La solution est ensuite purifiée par chromatographie, puis concentrée et stockée en chambre froide.

Une fois la substance active créée pour ces thérapies, le Docetaxel pour Taxotere® et le Cabazitaxel Acétone Solvate pour Jevtana®, elle est envoyée sur d'autres sites Sanofi (Francfort), qui auront la charge de la fabrication du produit fini.

1.2.3 Les thérapies issues des biotechnologies

La seconde partie de la production concerne les thérapies issues des biotechnologies. Sanofi Vitry contribue à l'élaboration de la forme finale de substance active formulée « Formulated Drug Substance » de deux thérapies : Praluent® (Alirocumab) et Sarclisa® (Isatuximab). Toutes deux sont des anticorps monoclonaux, c'est-à-dire des anticorps fabriqués par des cellules en culture dans le but de traiter certaines maladies spécifiques. L'Alirocumab est un anticorps monoclonal humain de type Immunoglobuline G1 (IgG1), produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois par la technique de l'ADN recombinant. Il est utilisé sous forme de solution injectable, dans le cas d'hypercholestérolémie primaire et de dyslipidémie mixte. Le Sarclisa quant à lui est un anticorps monoclonal anti-CD38, également utilisé sous forme de solution injectable, dans le cas de myélome multiple. Ces deux anticorps sont produits sur le site de Vitry, et auxquels sont ajouté également des excipients afin de créer la *Formulated Drug Substance*.



Figure 4 – Conditionnement du Sarclisa



Figure 5 – Conditionnement du Jevtana

1.2.4 Procédé de fabrication des anticorps monoclonaux

Les anticorps monoclonaux sont produits à partir d'un hybridome, obtenu par la fusion d'un lymphocyte B d'hamster chinois et d'un myélome (cellule cancéreuse). Le lymphocyte B permet ainsi la production d'anticorps et le myélome permet à ces anticorps de se reproduire indéfiniment.

La production des anticorps requière différentes étapes telles que l'amplification cellulaire, la culture des cellules, la récolte, ainsi que la purification par chromatographie. Enfin les anticorps produits sont stockés dans des bouteilles en polycarbonate.

Ainsi la partie chimie et la partie biotechnologie sont bien distinctes sur le site de Vitry. Dans la partie chimie n'est produite que la substance active, tandis que dans la partie biotechnologie

est produite la substance active formulée. Cette dernière correspond à la substance active à laquelle sont rajoutés les excipients.

Le site de Vitry est donc inspecté selon l'Annexe 2 des BPF : « Fabrication des substances actives et des médicaments biologiques à usage humain. »

2 Inspection réglementaire, audit interne et auto-inspection

2.1 L'inspection réglementaire

L'inspection réglementaire est une exigence des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF, Introduction). Selon les BPF : « Un système d'autorisation de fabrication garantit par ailleurs que l'ensemble des médicaments autorisés sur le marché européen n'est fabriqué/ importé que par des fabricants autorisés – dont les activités font l'objet d'inspections régulières de la part des autorités compétentes [...] ».

Les autorités réglementaires réalisent des inspections afin de contrôler la qualité des médicaments fabriqués, de vérifier la conformité aux BPF et référentiels en vigueur, la conformité des dossiers de lots ainsi que les opérations réalisées en conformité au dossier d'AMM. Elles permettent d'établir une évaluation du rapport bénéfice/risque de l'activité inspectée.

Les inspections peuvent également être menées pour des investigations suite au signalement d'un défaut Qualité ou d'un événement significatif.

Les inspecteurs représentent leur gouvernement, ils protègent la santé publique et définissent et contrôlent l'application de leur législation. Ils ont donc autorité pour sanctionner tout écart à la réglementation. Ils disposent de toute latitude dans l'exercice de leur autorité, conduisant l'inspection selon un agenda défini à l'avance ou non (inspection inopinée).

De leurs résultats va dépendre l'autorisation ou la non-autorisation du site à produire, ce qui représente un enjeu majeur pour l'entreprise.

En France, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) est l'organisme chargé de réaliser les inspections des établissements pharmaceutiques. Cet organisme a été créé en 1993 sous le nom d'Agence du médicament, puis devint l'Agence

Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) entre 1999 et 2012, avant de devenir l'ANSM.

C'est l'ANSM qui délivre les Autorisations de Mise sur le Marché (AMM) aux entreprises pharmaceutiques françaises.

La France compte entre 200 et 300 inspections par an au sein des industries pharmaceutiques. Chaque site se doit d'être inspecté au minimum une fois tous les 3 ans.

Source du tableau : site de l'ANSM.

Tableau I – Tableau récapitulatif des inspections ANSM depuis 2009

L'ANSM inspecte 200 établissements pharmaceutiques par an

Nombre d'inspections d'établissements pharmaceutiques (exploitants, fabricants et distributeurs) réalisées par l'ANSM entre 2009 et 2015							
Inspection des produits finis	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Inspections sur site	359	344	321	276	204	245	201
- dont en France	328	269	236	244	188	227	186
- dont à l'étranger	31	85	85	32	16	18	15
Mises en demeure, injonctions et décisions de police sanitaire	-	-	18	26	16	15	16

Lors de ces inspections, l'ANSM se doit de faire preuve de trois qualités : son indépendance, son expertise, sa transparence.

2.2 L'audit interne

L'audit est un processus d'amélioration continue primordial pour assurer la fiabilité du Système Qualité d'un organisme. Il permet de veiller à la conformité des secteurs et activités audités par rapport aux procédures internes du site et référentiels en vigueur. Tout comme l'auto-inspection, l'audit interne permet de déceler les défaillances et les axes d'amélioration des différents secteurs et activités audités, de manière proactive.

L'audit interne, également appelé audit de première partie, est effectué par, ou pour le compte du groupe lui-même. Il peut servir de base à la déclaration de conformité du groupe. L'indépendance de l'auditeur peut être prouvée grâce à l'absence de responsabilité vis-à-vis de l'activité à auditer (AFNOR, norme ISO 9000 : 2015 (fr)).

L'audit est défini par l'AFNOR (norme ISO 9000 : 2015(fr)) comme étant un « processus méthodique, indépendant et documenté, permettant d'obtenir des preuves objectives et de les

évaluer de manière objective pour déterminer dans quelle mesure les critères d'audit sont satisfaits ».

L'audit peut être demandé par le site (par exemple pour la préparation d'inspection), ou peut être fait en routine avec une fréquence définie (audit de routine), comme il peut être effectué de façon inopinée (audit inopiné), c'est-à-dire sans programmation à l'avance. Les secteurs ayant une activité BPF/GMP (*Good Manufacturing Practices*) doivent donc être préparés à recevoir à tout moment des audits internes (mais également des inspections réglementaires ou des audits clients), en conformité avec les réglementations locales ou internationales applicables et avec la documentation Qualité interne à l'entreprise.

Les audits internes font partie du programme de préparation aux inspections de Sanofi Vitry. Ils permettent de corriger en interne les écarts du Système Qualité, en amont des inspections réglementaires.

Sur le site de Vitry, les audits sont faits selon l'Annexe 2 des BPF « Fabrication des substances actives et des médicaments biologiques à usage humain » et la conformité aux standards globaux de Sanofi.

2.3 Déroulement des inspections et audits

2.3.1 L'exécution

Les différentes phases du déroulement d'une inspection et d'un audit sont similaires, ainsi je me focaliserai sur les inspections, dont le processus est similaire aux audits. Je ferai la distinction entre ces deux procédés lorsque des différences apparaissent.

L'inspection peut être faite de manière inopinée comme elle peut être faite de manière programmée. Dans ce cas, l'inspecteur envoie l'agenda de l'inspection à l'entreprise par mail environ un mois avant l'inspection, en détaillant ses requêtes. L'inspecteur peut exiger que l'entreprise lui envoie la documentation en amont de l'inspection, ou que la documentation soit prête le jour de l'inspection.

Le personnel de l'entreprise doit être constamment prêt à répondre à une inspection réglementaire. Ainsi, plusieurs mesures sont prises chez Sanofi Vitry, dans le cadre du bon déroulement de l'inspection.

Tout d'abord, une procédure de sécurité est appliquée à l'arrivée de l'inspecteur sur site. L'inspecteur doit se présenter au personnel de l'accueil, qui devra contacter le « Leader d'inspection » désigné (le Responsable Qualité du Site en général).

Le Leader d'inspection doit ensuite accueillir l'inspecteur. Il doit vérifier son identité, sa carte professionnelle, la lettre officielle de mission ainsi que le but de sa visite. Puis le Leader d'inspection doit accompagner l'inspecteur jusqu'à la « *Frontroom* » (salle destinée à recevoir les inspecteurs), et informer la « *Backroom* » (salle permettant au personnel de préparer l'inspection).

Quatre grandes étapes constituent le déroulement d'une inspection. Il y a tout d'abord la réunion d'ouverture, puis l'exécution de l'inspection, la rédaction du rapport journalier d'inspection et enfin la réunion de clôture.

Ces différentes étapes sont présentées ci-dessous.

❖ **La réunion d'ouverture**

L'inspection commence toujours par une réunion d'ouverture. Y sont conviés les inspecteurs et le personnel inspecté, ainsi que les membres de la direction du site.

Lors de cette réunion, l'objet de l'inspection est défini, puis le site est présenté de manière générale, ainsi que les locaux si nécessaire. Le service inspecté est également présenté aux inspecteurs, ainsi que le personnel externe comme les traducteurs par exemple.

Durant cette réunion, le champ de l'inspection est défini, c'est-à-dire l'étendue et les limites de l'inspection. L'agenda de la journée est revu par le « Leader d'inspection » ainsi que les inspecteurs, qui revoient les différents sujets à aborder et les visites prévues. Il doit être également vérifié qu'aucune restriction n'est requise à l'inspection (documentation confidentielle, accès non autorisés...).

❖ **L'exécution de l'inspection**

Lors du déroulement de l'inspection, les inspecteurs peuvent demander l'accès à toutes les zones de production, d'analyse ou de travail. Mais ils doivent se soumettre aux règles de sécurité (port d'équipements de protection individuelle...), de confidentialité, et de Bonnes Pratiques de Fabrication propres aux zones visitées, et avec autorisation du Responsable Qualité Site et du responsable de la zone inspectée.

Durant les visites sur le terrain, l'inspecteur doit toujours être accompagné d'un employé du site.

Les inspecteurs ont l'autorité de voir tout document ou dossier d'enregistrement. Ils peuvent par exemple demander les rapports d'inspections émis par d'autres autorités, ainsi que les rapports d'auto-inspections, d'audits clients ou d'audits internes. Le responsable Qualité Site fournira alors une copie dite « confidentielle ».

Les inspecteurs ont cependant interdiction de prendre des photos et vidéos du site sans l'autorisation du directeur de site et du Support Qualité du Groupe Sanofi.

L'un des objectifs primordiaux est de garder la confiance de l'inspecteur durant toute la durée de l'inspection. Il est donc nécessaire de ne pas le faire trop patienter durant ses requêtes. La documentation doit par exemple être fournie rapidement à l'inspecteur.

Le personnel inspecté doit être conscient que l'inspecteur arbore un état d'esprit suspicieux. Joseph Phillips, ancien directeur de la FDA (*Food and Drug Administration*) disait : « Nous avons foi en dieu, pour tout le reste nous vérifions ».

L'inspecteur doit quant à lui mener l'inspection avec objectivité et impartialité. Le respect est primordial entre les inspecteurs et le personnel inspecté.

Les inspecteurs attendent de l'entreprise inspectée :

- Le respect des engagements du dossier réglementaire
- La connaissance et l'application des réglementations cGMP, BPF ...
- La connaissance de ses produits et procédés
- L'utilisation de procédés et d'équipements validés
- L'existence d'un système de gestion des non-conformités
- La disposition de plan d'échantillonnage adapté
- L'utilisation de méthodes de tests appropriées
- La définition des procédés, spécifications et actions de façon scientifique
- Qu'elle fasse de la protection du patient sa priorité

Pour mener l'inspection, l'agence réglementaire peut employer différentes méthodes d'approche :

- Une approche classique par produit (APR : *Annual Product Review* = Revue Annuelle Produit) : focalisée sur le produit et son cycle de vie.

- Une approche par systèmes (ou processus) : focalisée sur les processus clés qui contribuent à la fabrication du produit. (ex : Système Qualité, production, conditionnement, laboratoire de contrôle, gestion des matières premières, système informatisé).

Dans ces deux approches, la méthode peut être :

- Ciblée : c'est une approche détaillée couvrant en profondeur un domaine particulier jusqu'à exploiter une faille.
- Non ciblée :
 - Approche aléatoire.
 - Requêtes sans relation entre elles.
 - Recherche d'une faille pour approfondir un sujet.

Par exemple une approche ciblée sur la documentation peut se présenter de la sorte :

- Demandes constantes de copies de la documentation.
- Chaque réponse doit être documentée.
- Vérification absolue de l'intégrité des documents.

Lorsque l'inspecteur fait part d'une observation, une action corrective immédiate doit être évaluée et initiée le même jour dans la mesure du possible. Ces actions font au préalable l'objet de discussions internes. Cela concerne par exemple la mise à jour de procédures, la rédaction de protocoles ou encore l'initiation d'investigations liées à des déviations.

❖ **Rapport journalier d'inspection**

À la fin de chaque journée d'inspection, deux bilans sont dressés. Le premier bilan se fait en présence des inspecteurs et a pour but de :

- S'assurer que les inspecteurs ont une compréhension correcte des lieux inspectés et des sujets traités.
- Discuter toutes observations éventuelles avec l'entité inspectrice.
- Clarifier toutes demandes non encore répondues.
- Confirmer le programme du jour suivant.

Le deuxième bilan effectué est réalisé en interne au sein de l'entreprise, après le départ des inspecteurs. Il permet de faire le point sur tous les sujets traités par les inspecteurs durant la journée avec les personnes inspectées, et de déterminer les actions nécessaires pour la bonne

continuation de l'inspection. L'organisation pour le jour suivant est également discutée. Le commencement des actions correctives immédiates est également décidé, si cela est réalisable.

De ces deux bilans, découlera le rapport journalier d'inspection, préparé par le Leader de l'inspection. Ce rapport contient :

- Les noms des inspecteurs et du personnel inspecté.
- L'identification des locaux / parties du site concernés par l'inspection.
- Les lieux visités et les sujets discutés au cours de la journée.
- Les points positifs relevés.
- Les observations potentielles (mineure, majeure et critique).
- Le programme du jour suivant.
- Les problématiques non résolues.

Ce rapport est distribué au personnel du site impliqué dans l'inspection ainsi qu'aux personnes du siège industriel Sanofi qui suivent l'inspection.

❖ **La réunion de clôture**

La réunion de clôture permet de clôturer la période d'inspection. Elle réunit les inspecteurs, les membres inspectés ainsi que la direction du site. Lors de cette réunion, les inspecteurs présentent leurs remarques ainsi que leurs observations.

Toutes les remarques nécessitant une clarification sont discutées durant l'inspection, ou au plus tard lors de cette réunion de clôture avec les inspecteurs.

À la fin de l'inspection, un rapport résumé de clôture d'inspection est rédigé par le Leader d'inspection. Le rapport est ensuite diffusé par le Leader d'inspection à l'équipe inspectée et au management de l'entité inspectée (siège industriel).

2.3.2 Le rapport d'inspection et/ou d'audit

2.3.2.1 Le rapport d'inspection

À la suite d'une inspection réglementaire, l'autorité de santé envoie un rapport d'inspection à l'entreprise, comportant les observations émises durant l'inspection.

Le rapport d'inspection doit contenir les informations nécessaires afin d'assurer la conformité des activités et des produits de l'entreprise inspectée, aux référentiels en vigueur (BPF...).

Il doit également témoigner d'une traçabilité afin de s'assurer du suivi des inspections ainsi que des diverses actions menées par l'autorité auprès du site (par exemple la réitération d'un écart mis en évidence durant une précédente inspection).

Les écarts mis en évidence dans le rapport sont classés selon le rapport d'inspection de l'ASNM comme :

- **Écart critique** : « Écart qui a conduit ou peut conduire à un risque important de fabriquer soit un produit nocif pour le patient ou l'animal traité, soit un produit susceptible d'être la cause de la présence d'un résidu nocif dans un animal producteur d'aliments. ».
- **Écart majeur** : « Écart non critique mais qui a conduit ou peut conduire à la fabrication d'un produit non conforme à la réglementation en vigueur ; ou qui indique une divergence majeure par rapport aux bonnes pratiques de fabrication en vigueur dans l'UE. On entend par divergence majeure aux BPF tout écart qui a un impact ou peut avoir un impact sur la qualité du produit fabriqué sans être critique ; ou qui indique (à l'intérieur de l'UE) une divergence majeure par rapport aux conditions définies dans les dossiers d'enregistrement ; ou qui indique la non mise en œuvre de procédures satisfaisantes pour la libération des lots de produits finis par la ou les personnes habilitées de l'unité qualité ; ou qui est constitué d'une combinaison de plusieurs « autres » écarts dont il se peut qu'aucun ne soit majeur isolément, mais qui peuvent constituer, une fois cumulés, un écart majeur et doivent être expliqués et signalés comme tels. ».
- **Autre écart** : « Écart qui ne peut être classé comme critique ou majeur mais qui indique une divergence par rapport aux bonnes pratiques de fabrication. Un écart peut être considéré comme « autre » parce qu'il est jugé mineur ou parce que l'on ne dispose pas de suffisamment d'informations pour le classer comme critique ou majeur. ».

Les membres inspectés doivent alors répondre aux observations par la mise en place d'un plan d'action (actions correctives et préventives) et la preuve de leur mise en place.

Le rapport d'inspection va ainsi tracer et garder en mémoire tous les écarts relevés durant l'inspection, permettant notamment de faciliter le déroulement des futures inspections en orientant ces dernières sur les axes de l'entreprise devant être améliorés.

L'agence réglementaire va ainsi se servir de ce rapport afin d'attribuer des sanctions adaptées, selon les écarts de l'entreprise.

L'autorité inspectrice envoie un rapport officiel d'inspection au pharmacien responsable et au directeur du site dans un délai d'un mois après la clôture de l'inspection, contenant les observations faites durant l'inspection.

Le personnel inspecté dispose ensuite généralement de 15 jours pour faire part des éléments de réponses aux constats faits par les inspecteurs, ainsi que des actions prévues pour remédier aux écarts constatés. Ce délai varie en fonction des autorités de santé, par exemple l'ANSM accorde 15 jours tandis que la FDA accorde 3 semaines. Si le plan d'action n'est pas satisfaisant, l'autorité de santé peut exiger qu'il soit revu et renvoyé par l'entreprise inspectée.

2.3.2.2 Le rapport d'audit interne et externe

Le rapport d'audit, qu'il soit interne ou externe, est envoyé par les auditeurs sous 4 semaines. Le personnel de Sanofi Vitry dispose quant à lui de 21 jours calendaires afin de répondre aux écarts critiques, et 28 jours calendaires pour répondre aux écarts majeurs.

2.3.2.3 Définition du plan d'action

Lors de la rédaction du rapport d'inspection ou d'audit interne/externe, la structure de la réponse doit être la suivante :

- Faire une réponse point par point à chaque observation, en citant d'abord l'observation puis en y répondant.
- Commencer la réponse en expliquant comment le site va traiter l'observation, puis continuer en expliquant ce qui justifie les actions qui vont être mises en œuvre.
- Mentionner la cause racine de chaque observation et CAPA (action corrective et action préventive), qui va permettre d'éviter une récurrence.
- Les actions qui seront mises en œuvre pour garantir une conformité durable aux cGMP doivent également être mentionnées dans la réponse.

Une fois renvoyé par l'entreprise, un rapport définitif est rédigé par l'autorité de santé ou l'auditeur pour les audits internes et externes concluant ainsi sur la conformité des activités et produits de l'entreprise quant aux référentiels en vigueur.

2.3.3 Enjeux et sanctions suite à l'inspection

À la suite d'une inspection réglementaire, l'établissement pharmaceutique concerné peut se voir attribuer des injonctions et des sanctions financières par l'autorité de santé inspectrice. Je détaillerai dans cette thèse le cas de l'ANSM, dont le Directeur Général attribue ces sanctions, en cas de manquement aux exigences réglementaires concernant les activités et

produits mentionnés dans l'article L.5311-1 du Code de la Santé Publique (CSP). L'ANSM peut également prendre des décisions de police sanitaire en imposant la suspension des activités et produits fabriqués de l'entreprise.

Ces mesures administratives sont destinées à :

- Être exécutées uniformément selon les activités et produits pharmaceutiques.
- Engendrer la rectification des manquements et dysfonctionnements mis en évidence par l'ANSM.
- Agir en toute équité et efficacité.
- Assurer la transparence des actions de l'ANSM.

2.3.3.1 L'injonction

En cas de non-respect des lois et règlements par le site, l'ANSM peut prononcer une injonction suite à une procédure contradictoire, afin que le site régularise sa situation dans un délai imparti.

La procédure contradictoire signifie que l'entreprise inspectée est en mesure de discuter l'énoncé des faits et les moyens juridictionnels que l'ANSM peut lui opposer.

Cette procédure contradictoire est élaborée avec le site concerné avant l'injonction, dans le but d'élaborer les actions correctives et préventives à planifier, ainsi que les délais maximums à leur mise en place.

Les injonctions faites sont alors publiées sur le site internet de l'ANSM jusqu'à la régularisation de l'ensemble du plan d'action.

2.3.3.2 La décision de suspension d'activité ou de produit

L'ANSM peut également prendre des décisions de police sanitaire, par la suspension de l'activité ou du produit fabriqué de l'entreprise ou une restriction de son utilisation. Elle peut également suspendre l'AMM du produit ou encore sa distribution. Cette décision fait suite à la mise sur le marché ou l'utilisation d'un produit pharmaceutique ou de conditions de production non conformes, entraînant un risque de santé publique.

Ces décisions concernent les produits ou activités soumis à autorisation ou à un enregistrement réglementaire.

Les décisions de police sanitaire sont prises après une évaluation scientifique et réglementaire. Elles représentent des actes juridiques importants permettant d'assurer la proportionnalité de la mesure prise au risque sanitaire encouru.

La suspension d'activité ou de produit se traduit par une procédure contradictoire avec le site concerné, sauf en cas d'urgence pour la santé publique.

Ces décisions sont également publiées sur le site internet de l'ANSM ainsi qu'au Journal Officiel de la République Française.

2.3.3.3 La sanction financière

Enfin, des sanctions financières peuvent également être prises par l'ANSM à l'encontre du site pharmaceutique, si des manquements à des dispositions du Code de la Santé Publique sont relevés.

Les sanctions financières sont proportionnelles au chiffre d'affaire de l'entreprise et à la nature des manquements constatés par l'ANSM.

Une procédure contradictoire est également mise en place avec le site concerné. Cette procédure a pour objectifs de :

- Déterminer le plan d'action à mettre en place ainsi que les délais maximums à la régularisation de la situation.
- Disposer du chiffre d'affaire constituant la sanction financière.

En cas de retard du site dans la régularisation de la situation quant aux délais imposés par l'ANSM, des astreintes journalières peuvent s'ajouter à la sanction.

Les sanctions financières peuvent également se voir publier sur le site internet de l'ANSM jusqu'à leur règlement au Trésor Public ainsi que la régularisation de la situation.

Des sanctions pénales sont également applicables au directeur du site ainsi qu'au Responsable Qualité.

2.4 Les inspections dans le monde

2.4.1 Coopération internationale des industries pharmaceutiques

L'Union Européenne (UE) joue un rôle majeur dans le secteur pharmaceutique, sur le plan international. Nous faisons aujourd'hui face à une mondialisation de ce secteur, rendant plus complexe l'évaluation de la conformité avec la législation et les normes de sécurité. Cette mondialisation concerne également la production ainsi que la distribution des produits pharmaceutiques, dont l'intégrité des chaînes d'approvisionnement doit être maintenue, afin de continuer d'assurer la qualité et la sécurité des médicaments.

La coopération internationale entre les autorités de santé s'est donc grandement développée, dans le but de contrôler la production et la distribution des produits au niveau mondial.

La Commission Européenne (DG SANTE) définit les BPF, valables pour tous les pays européens. Cette Commission et l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) coopèrent avec des organismes internationaux et les pays de l'UE, afin de promouvoir l'échange d'informations et de connaissances scientifiques et réglementaires, ainsi que le partage des Bonnes Pratiques dans le monde entier. Ce partage est notamment permis grâce à l'intégration des certificats BPF dans la base de données européennes EudraGMP, accessible à tous.

Cette coopération internationale se base ainsi sur des « relations bilatérales » et des « relations multilatérales », afin d'accroître son efficacité.

- **Relations bilatérales :**

L'accord de confidentialité :

Cet accord permet de faciliter la diffusion d'informations confidentielles entre un pays non-membre de l'UE et la DG SANTE/EMA. Les informations peuvent concerner la législation, les lignes directrices ou encore les inspections réglementaires. Des accords de confidentialité existent avec les autorités réglementaires en Australie, au Canada, au Japon, en Suisse, aux États-Unis ainsi qu'avec l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS).

L'accord de reconnaissance mutuelle :

L'accord de reconnaissance mutuelle est défini dans l'« Eur-Lex » comme étant un accord international en vertu duquel deux ou plusieurs pays reconnaissent mutuellement leurs résultats des évaluations de la conformité aux exigences pharmaceutiques. L'évaluation de la conformité

est une procédure par laquelle un produit est testé, inspecté et certifié, avant sa mise sur le marché, afin de s'assurer qu'il respecte la législation en vigueur. Cet accord de reconnaissance mutuelle permet ainsi à l'ANSM et à ses homologues européens et internationaux de coordonner leurs inspections.

Les accords de reconnaissance mutuelle des Bonnes Pratiques de Fabrication permettent aux autorités européennes de se baser sur les inspections BPF effectuées par d'autres autorités de santé, de partager les informations obtenues durant les inspections et dispensent les autorités de santé de l'UE de révérifier les produits importés dans l'Union Européenne. Des accords de reconnaissance mutuelle existent à ce jour entre l'UE et l'Australie, le Canada, le Japon, la Nouvelle-Zélande, la Suisse et les États-Unis.

- **Relations multilatérales :**

Les relations multilatérales se traduisent par un échange d'informations scientifiques et réglementaires de manière internationale, ainsi qu'une harmonisation des exigences réglementaires. La DG SANTE coopère notamment avec le Conseil International d'Harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain (CIH), le Forum International des Régulateurs Pharmaceutiques (IPRF), le Conseil de l'Europe, la Direction Européenne de la Qualité du Médicament et des soins de santé (EDQM) et l'OMS.

Le CIH :

La Commission Européenne a contribué à la mise en place du CIH en 1990. Ce Conseil élabore des lignes directrices afin d'harmoniser les informations pharmaceutiques et réglementaires au niveau international. La reconnaissance croissante de ces lignes directrices (environ 60) au niveau international témoigne de l'efficacité du CIH dans la mondialisation pharmaceutique.

L'IPRF :

Il est formé essentiellement d'autorités de réglementation, et a pour objectif de faciliter la mise en application des lignes directrices du CIH au niveau international. Il prône l'échange d'informations réglementaires et scientifiques entre ses membres.

L'IPRF a fusionné avec l'IGDRP (programme international des régulateurs de médicaments génériques) pour devenir : *l'International Pharmaceutical Regulators Program* (IPRP - programme international des régulateurs pharmaceutiques), opérationnel depuis janvier 2018.

Toujours en réponse à la mondialisation de l'industrie pharmaceutique, l'ANSM et ses homologues européens et internationaux coordonnent leurs inspections afin de contrôler les activités des pays tiers. Des inspections conjointes et la programmation de ces inspections, organisées en association avec l'EMA et l'EDQM, permettent de couvrir les sites pharmaceutiques de pays étrangers, et de partager les résultats des différentes inspections, en centralisant l'information.

De plus, l'ANSM est grandement impliquée dans l'élaboration de règles et de processus européens et internationaux d'harmonisation des inspections.

Les inspections permettent de s'assurer que les pays fournisseurs de substances actives aux fabricants de produits finis respectent les BPF et fournissent des substances dont la qualité est assurée. Les fabricants peuvent également contrôler la conformité de la substance active fournie par des audits du respect des BPF chez le fournisseur.

Depuis juillet 2013, les exigences concernant l'importation de substances actives se sont accrues avec l'entrée en vigueur de la directive n°2011-62 : une "confirmation écrite" des autorités compétentes du pays d'exportation doit confirmer le respect des BPF, sauf si elles proviennent d'un pays dont le système est reconnu par l'Union européenne.

Le PIC/S :

Créé en 1995, le schéma de coopération dans le domaine de l'inspection pharmaceutique (*Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme* [PIC/S]) est une association de 54 Autorités Compétentes en matière d'inspection, dont font partie l'ANSM (France), la *Taiwan Food and Drug Administration* (TFDA – Chine) ou encore la FDA (États-Unis).

Le PIC est gouverné par le Comité des Officiels dont fait notamment partie l'EMA. Ses objectifs sont :

- l'harmonisation internationale des BPF ;
- la formation des Inspecteurs ;
- la création d'un réseau international d'Inspecteurs ;
- l'échange d'informations et d'expériences en matière de BPF ;
- la mise en place de systèmes de gestion de la Qualité pour les inspections.

Le PIC assure la formation des inspecteurs grâce à cinq outils principaux :

- **Les séminaires** : ils se déroulent une fois par an et traitent un sujet défini. En 2020, dû au COVID-19, le séminaire s'est tenu virtuellement depuis la Finlande et portait sur l'évaluation à distance de la conformité aux BPF.
- **Les Cercles d'Experts** : ce sont des réunions ayant pour but l'amélioration des BPF et la formation des inspecteurs.
- **Les inspections conjointes** : elles sont réalisées par un groupe de trois inspecteurs qui réalisent, sur 1 an et demi et en rotation géographique, une inspection ensemble. Le but est d'assurer l'interprétation des BPF et de découvrir des besoins en termes d'harmonisation ou de formation.
- **Les inspections de formation** (*Coached Inspections*) : ce sont de réelles inspections ayant aussi un but de formation. Elles ont pour but de faire comprendre les principes et clés d'une bonne inspection.
- **La PIC/S Inspectorates' Academy (PIA)** : c'est un centre éducatif Web servant à harmoniser et à standardiser la formation BPF au niveau international. Ce site sert également de plate-forme de discussion et de partage entre les inspecteurs.

Le PIC/S prône l'échange de l'information notamment par la reconnaissance mutuelle de ces rapports d'inspection entre les Membres de l'association. De plus, le PIC/S a rejoint l'initiative prise par la Coalition Internationale des Agences de Régulation (ICMRA) en mettant en place un outil de communication d'informations réduisant ainsi le nombre d'inspection grâce à un processus de validation d'informations.

Enfin, le PIC/S entretient des relations solides avec la Commission Européenne, l'EMA ainsi que l'OMS, qui participe aux réunions du Comité des Officiels. De plus, cette association d'Autorités Compétentes a conclu un accord de coopération avec l'EDQM, renforçant cette coopération internationale en réponse à la mondialisation de l'industrie pharmaceutique.

2.4.2 Les autorités inspectrices étrangères

Ci-dessous, quelques organismes d'inspection à travers le monde :

➤ **FDA : Food and Drug Administration – USA :**

Créée en 1906 par le président Théodore Roosevelt, la FDA représente l'administration américaine qui contrôle les denrées alimentaires ainsi que les médicaments. Elle autorise également la fabrication et la commercialisation des produits pharmaceutiques, cosmétiques, alimentaires ainsi que des dispositifs médicaux sur le territoire des Etats-Unis.

Son autorité s'étend également aux pays étrangers fabricant des médicaments pour le marché américain.

Les inspections de la FDA sont souvent complexes pour les entreprises pharmaceutiques françaises. Selon les inspecteurs américains : « tout ce qui n'est pas décrit n'est pas réalisé ». Cette différence de culture entre la France et les Etats-Unis peut rendre l'inspection plus difficile pour une entreprise en France.

La FDA n'a cependant aucune autorité légale envers les entreprises étrangères. Ses seuls droits sont le refus d'agréer un site de production, l'interdiction pour un site d'importer son médicament sur le territoire américain, et la suspension d'une NDA (*New Drug Application*) ou une ANDA (*Abbreviated New Drug Application*).

A la suite d'une inspection FDA, l'entreprise peut être confrontée à plusieurs types de documents :

- **Le « 483 Form »** : il est émis après la dernière réunion par l'inspecteur. Ce formulaire est une synthèse recensant les observations faites durant l'inspection.
- **L'« Establishment Inspection Report »** : il est rédigé par le responsable de l'inspection. Il résume et détaille non seulement les déficiences constatées lors de l'inspection mais aussi des aspects plus généraux
- **La « Warning Letter »** (Lette d'avertissement) : elle est émise par un membre du district en raison du caractère critique des points du 483 et/ou des réponses non satisfaisantes fournies.
- **Le « Consent Decree »** (Mise sous tutelle) : c'est une action juridique intentée par l'agence afin de s'assurer de la correction des non-conformités GMP critiques. Ce suivi est physiquement contrôlé par des consultants et/ou des inspections à demeure sur le site, rémunéré par l'entreprise. De plus ce délit peut être sanctionné par une amende.

➤ **MHLW : Ministry of Health, Labour and Welfare – Japon**

Le MHLW (traduit par « Ministère de la Santé, du Travail et des Affaires Sociales ») a été créé en 2001, réunissant alors deux anciens ministères : celui de la Santé et des Affaires Sociales et celui du Travail.

Le rôle de ce ministère est d'instaurer et contrôler la politique gouvernementale relative à la santé, au travail et à la protection sociale au Japon.

En matière de santé, le MHLW assure notamment la promotion de la qualité, de l'efficacité et de la sécurité des produits pharmaceutiques et prévient tout abus médicamenteux. Il assure également, en partenariat avec le ministère des Affaires étrangères, les relations avec l'OMS ainsi qu'avec les entreprises pharmaceutiques du monde entier.

L'autorité de santé japonaise accorde une place particulière à l'aspect et la qualité visuelle des produits pharmaceutiques (étiquettes collées à l'endroit, absence de défaut sur le conditionnement...). Cela peut entraîner certains sites de fabrication à adapter leurs lignes de production et de conditionnement aux normes japonaise, pour les produits à destination de ce pays.

➤ **ANVISA : *Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria* – Brésil**

L'ANVISA (appelée aussi « *Brazilian Health Regulatory Agency* ») est une organisation gouvernementale brésilienne créée en 1999 durant la présidence de Fernando Henrique Cardoso. Cet organisme est responsable de la réglementation ainsi que de l'approbation des produits pharmaceutiques, des normes sanitaires et de la réglementation relative aux industries alimentaires.

➤ **NMPA : *National Medical Products Administration* – Chine**

La NMPA est l'autorité sanitaire chinoise, nommée ainsi depuis 2018. Cette agence est entrée en fonction en mars 2013 sous le nom CFDA (*China Food and Drug Administration*) et a pour mission de réguler l'ensemble des marchés de l'alimentation et de la santé en Chine. La NMPA dépend du Conseil d'Etat de la Chine chargé de superviser la sécurité des aliments et des cosmétiques, et est l'autorité compétente en matière de réglementation des médicaments.

➤ **MFDS : *Ministry of Food and Drug Safety* – Corée du Sud**

La MFDS est l'agence coréenne chargée de promouvoir la santé publique pour la Corée du Sud. Elle assure la qualité, l'efficacité et la sécurité des aliments, produits cosmétiques et pharmaceutiques ainsi que des dispositifs médicaux tout en soutenant le développement des industries alimentaires et pharmaceutiques.

Créée en 1996 sous l'appellation KFDA (*Korea Food and Drug Administration*), elle obtient le statut d'administration en 1998. Elle devient un ministère en 2013 et change alors de nom pour devenir la MFDS.

2.5 L'auto-inspection

2.5.1 Introduction

L'auto-inspection est un programme d'évaluation interne requis par les Bonnes Pratiques de Fabrication, qui concerne tous les sites de fabrication pharmaceutique. Elle fait partie du système d'Assurance Qualité et doit être effectuée de manière répétée (BPF, Chapitre 9 : Auto-inspection).

C'est un audit Qualité mené sur le site par des individus qualifiés, indépendants du secteur audité. Ce type d'audit est réalisé sur le site de Vitry afin d'évaluer le niveau de conformité des pratiques du site vis-à-vis des procédures internes du site, des documents globaux du Groupe Sanofi, des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), des Bonnes Pratiques de Distribution (BPD) et des exigences réglementaires. Il permet ainsi à l'entreprise d'évaluer la mise en application et l'efficacité de son Système Qualité pharmaceutique.

Les auto-inspections sont organisées sur le site de Vitry afin de corriger les écarts en interne avant les inspections réglementaires et les audits. Elles permettent également de s'assurer de la mise en place effective d'actions correctives et préventives en cas d'écarts, et d'identifier les axes d'améliorations du secteur auto-inspecté.

2.5.2 Enjeux

L'auto-inspection est un élément clé du domaine de la Qualité. Elle permet de vérifier que le Système Qualité de l'entreprise garanti la qualité, l'efficacité et la sécurité des produits fabriqués.

Le principal but de l'auto-inspection est de fournir des axes d'amélioration aux secteurs audités, ainsi que des plans d'actions en amont des inspections réglementaires. Cela se fait par la mise en évidence des différentes problématiques que rencontre chaque secteur. Pour cela, une relation de bienveillance et de transparence est primordiale entre les auditeurs et l'équipe auditée.

Un grand nombre de services est présent sur le site de Sanofi Vitry, ce qui inclut également une multitude d'activités à auditer. Ainsi, le processus d'auto-inspection est associé à un second processus, celui de l'« *Inspection Readiness* » (Préparation aux Inspections), qui permet

d'évaluer les secteurs et activités qui seront à auditer de manière primordiale dans l'année en cours ou la suivante. Ce programme est spécifique à Sanofi.

L'ensemble des activités du site de Vitry doit avoir été auto-inspecté tous les 3 ans.

2.5.3 Domaines d'application

Selon les BPF « Les questions de personnel, les locaux, le matériel, les documents, la production, le contrôle de la Qualité, la distribution des médicaments, les dispositions prises pour traiter les réclamations et les rappels et le système d'auto-inspection doivent être examinés à intervalles réguliers, suivant un programme préétabli, de façon à vérifier leur conformité avec les principes d'assurance de la Qualité. ».

L'auto-inspection concerne tous les secteurs ayant une activité BPF. Elle se déroule d'après plusieurs référentiels : BPF, procédures internes de l'entreprise et documentation globale « Guidance & Standard » de Sanofi.

Ci-dessous, nous trouvons un exemple des secteurs BPF auditables présents sur le site de Vitry, ainsi qu'une check-list d'auto-inspection Qualité selon la norme ICH Q7 « Bonne Pratique de Fabrication du Principe Actif ».

Liste non exhaustive des secteurs BPF auditables :

- Production Chimie / Biotechnologie
- Supply Chain
- Ressources techniques
- Assurance Qualité
- Contrôle Qualité

Tableau II – Check-list d’auto-inspections Qualité selon la norme ICH Q7 :

Points à auditer	Commentaires
Gestion de la qualité	Responsabilités du personnel clairement définies, présence d’un système documentaire, suivi des déviations et des CAPA, auto-inspections, revue de direction, revues Qualité, gestion des risques Qualité, contrats de sous-traitance.
Personnel	Formations, habilitations au poste de travail, hygiène et habillage du personnel.
Bâtiment – Locaux	Flux personnes et flux matières, stockage matières, vestiaires, laboratoires, qualification du système des utilités, contrôles environnementaux, contrôle des eaux (spécifications, validations), contaminations croisées, gestion déchets/effluents, nettoyage des locaux.
Equipements	Identification, qualification, planning maintenance, procédures de nettoyage, calibrage des équipements critiques, suivi des déviations.
Qualification / Validation	Documentation, qualification de conception, qualification d’installation, qualification opérationnelle, qualification de performance, validation de nettoyage, validation des procédés, revues périodiques, validation des méthodes d’analyses, validation des systèmes informatisés.

2.5.4 Les différents types d’auditeurs

Certains prérequis à l’auto-inspection sont indispensables. Selon les Bonne Pratiques de Fabrication (Chapitre 9 : Auto-inspection) : « Des auto-inspections doivent être conduites, de façon indépendante et approfondie, par des personnes compétentes de la firme et désignées à cet effet. ».

L'auditeur qui assure l'auto-inspection ne fait donc pas partie du secteur audité, afin de garder toute impartialité.

Il doit avoir un niveau d'éducation, de formation et une expérience suffisante pour réaliser un audit. Peuvent mener les auto-inspections les auditeurs ayant suivi une formation d'auditeur en interne (au sein de Sanofi) ou en externe, ou ayant été formés comme auditeur fournisseur.

L'auditeur doit évaluer la conformité des secteurs/activités en toute objectivité. Ses recommandations pour des actions correctives doivent être mises en place à la suite de l'auto-inspection. L'auditeur peut aussi avoir une expertise, mais de préférence sans responsabilité directe, dans le secteur/domaine audité (ex : BPF, ICH, Systèmes informatisés et services liés...), soit être accompagné d'un expert. Enfin, l'auditeur doit être formé aux BPF.

Pour être formé comme auditeur, le site de Vitry exige que l'auditeur ait participé à au-moins trois auto-inspections.

Trois statuts sont possibles pour un auditeur en qualification :

1. **Observateur** : lors de la première auto-inspection réalisée.
2. **Co-auditeur** : lors de la deuxième auto-inspection réalisée. Le co-auditeur en formation est évalué par le responsable de l'audit afin de déterminer s'il peut effectuer la troisième auto-inspection en tant que responsable d'audit.
3. **Responsable d'audit** : lors de la troisième auto-inspection réalisée. L'auditeur en formation est responsable de la troisième auto-inspection, durant laquelle il est évalué par l'auditeur qualifié, qui sera alors co-auditeur durant l'auto-inspection.

Lors d'une auto-inspection, le responsable d'audit à la charge de planifier l'auto-inspection avec le secteur audité, et préparer l'agenda qu'il devra envoyer un mois à l'avance à tout le personnel concerné : co-auditeur, audités et observateurs éventuels. Il organise aussi les différentes réunions de révisions des actions et des déviations antérieures du secteur à auditer. Le responsable d'audit assure le déroulement de l'audit. Il est souvent accompagné d'un co-auditeur.

Responsable d'audit et co-auditeur ont pour mission d'investiguer sur le terrain et d'inspecter la documentation technique du secteur audité. Ils s'entretiennent durant tout le temps de l'auto-inspection avec les audités. Ils organisent ensuite une réunion de clôture avec les audités afin de résumer les observations et remarques qui ont été faites durant l'auto-inspection. Le responsable d'audit rédige ensuite le rapport d'audit en association avec le co-auditeur.

2.5.5 Programmation de l'auto-inspection à Sanofi Vitry

2.5.5.1 *Établissement du planning des auto-inspections et surveillance*

Afin d'assurer que les auto-inspections soient faites de manière régulière, elles sont conduites selon un planning défini annuellement. Ce planning doit être actif et tenu à jour. Il inclut le secteur audité, les activités à auditer dans ce secteur, le nom des auditeurs et celui des audités, ainsi que la date prévisionnelle de l'auto-inspection.

Le planning est réalisé au premier quart de l'année, et couvre le 2^e quart de l'année en cours (avril de l'année N) jusqu'au premier quart de l'année suivante (mars de l'année N+1).

Au premier quart de chaque année, un bilan des auto-inspections réalisées sur l'année précédente est effectué afin de voir si le planning a été respecté. Cela permet de contrôler l'assiduité des auto-inspections mis en évidence au moyen d'indicateurs clés de performance (*KPI : Key Performance Indicator*).

Le planning doit être approuvé par le Responsable Qualité Site et le Directeur du Site.

Une surveillance du planning des auto-inspections est réalisée à l'aide d'un fichier Excel tenu à jour quotidiennement. Il reprend les informations du planning des auto-inspections, et permet de suivre l'avancement des auto-inspections.

Dans ce fichier sont renseignés la date prévisionnelle et la date à laquelle l'auto-inspection s'est déroulée, la date de signature du rapport d'audit (qui doit être dans les 30 jours suivants la réalisation de l'auto-inspection), la date d'ouverture du plan d'action (les actions correctives et préventives doivent être ouvertes dans les 30 jours suivants la signature du rapport d'audit), ainsi que la présence du rapport d'audit et du plan d'action sur le système informatisé Phenix (permettant de gérer les événements Qualité). Le nombre d'écart recensé durant l'auto-inspection est également précisé.

Le fichier de surveillance du planning permet de savoir si des retards sont engendrés (signature du rapport d'audit ou ouverture du plan d'action) à la suite des auto-inspections. Des indicateurs sont mis en place à l'aide du fichier de surveillance afin de rendre compte de l'avancement des auto-inspections.

L'établissement du planning des auto-inspections est fait sur la base d'une analyse de risques.

Tous les secteurs du site ayant une activité décrite dans les BPF sont concernés par les auto-inspections. A Sanofi Vitry, les secteurs doivent être audités au minimum une fois tous les 3 ans, cependant certaines activités doivent être auditées annuellement.

Ci-dessous une liste non exhaustive des secteurs à auditer tous les ans :

- La production Biolaunch (produits issus des biotechnologies) : au moins un secteur doit être audité annuellement.
- La production *Highly Actives & Conjugates* (HA&C) (produits issus de la chimie) : au moins un secteur doit être audité annuellement.
- Les laboratoires de contrôle de Qualité : au moins un laboratoire doit être audité annuellement.

Les auto-inspections sont ajustées sur la base des conclusions de l'analyse de risques réalisée sur l'ensemble des activités BPF.

En cours d'année, le planning d'auto-inspections peut être modifié ou complété par le service Assurance Qualité Compliance si nécessaire, sous justification approuvé par le Responsable Qualité Site.

Par exemple :

- suite à une inspection d'autorité réglementaire, le planning d'auto-inspections doit être revu périodiquement afin de se focaliser sur les zones à risque ;
- des auto-inspections non planifiées peuvent être déclenchées par le Responsable Qualité Site suite à des événements spécifiques tels qu'un rappel de lot, des déviations récurrentes (on parle dans ce cas d'auto-inspections « pour cause »), des OOS (Hors-Spécifications), ou dans le cas d'inspection réglementaire à venir comme les PAI (*Pre-Approval Inspection*) effectuées par la FDA avant la mise sur le marché d'un nouveau produit.

L'analyse de risques permettant d'élaborer le planning des auto-inspections sera détaillée dans la partie ci-dessous.

2.5.5.2 Définition du programme d'auto-inspections suivant une analyse de risques

2.5.5.2.1 Le système informatisé « Analyse de risques pour les auto-inspections »

Une analyse de risques est effectuée afin de définir le planning annuel des auto-inspections. Cette analyse est mise à jour à minima une fois par an par le service AQ Compliance. Une mise à jour des secteurs à auditer est réalisée à chaque exercice de mise à jour de l'analyse de risques, dans le but d'être en phase avec l'organisation du site de Sanofi Vitry. Cette mise à jour est faite conjointement avec les responsables des différents départements concernés. Le Responsable Compliance des auto-inspections organise des réunions tous les ans, afin de vérifier que toute activité BPF a été recensée.

L'analyse de risques est faite sur un tableau Excel. Elle se présente sous la forme d'un tableau à doubles entrées comprenant d'une part les différents secteurs de l'entreprise à auditer, d'autre part les différents critères à coter afin de définir un risque associé à chaque secteur BPF auditable.

Description du fichier Excel « Analyse de risques pour les auto-inspections » :

Les différents critères à coter sont :

❖ Le risque fonctionnel :

- L'impact du secteur sur la qualité du produit.
- La relation du secteur avec les GMP.
- Le nombre d'observations aux dernières inspections, audits internes et auto-inspections et leur criticité (mineure, majeure, critique).

❖ Le risque environnant :

- Le nombre de déviations significatives (ex : dues à des problèmes d'intégrité des données...) ouvertes sur le secteur l'année précédente.
- Le nombre de CAPA ouvertes sur le secteur.
- La récurrence des déviations.
- Les sujets probables d'être inspectés (exemple : le projet de fabrication du vaccin contre la COVID-19).

- Les changements sur secteur avec un haut niveau d'impact réglementaire

La date de la dernière auto-inspection qui a été réalisée sur le secteur est également prise en compte. Si le secteur n'a pas été audité dans les 3 ans, une auto-inspection est obligatoirement planifiée.

Le calcul des risques est effectué de façon automatique par des formules qui ont été implémentées au préalable dans le fichier. Une cotation des critères de chaque secteur est effectuée selon les règles de calcul définies dans le fichier, et le calcul des différents risques se fait automatiquement.

Le risque final attribué à chacun des secteurs est le résultat du croisement du risque fonctionnel et du risque environnant, calculés eux-mêmes à partir de critères bien définis. Nous pouvons retrouver la méthode de calcul en annexe 1.

Ainsi, le résultat du risque final nous permet de conclure si le secteur évalué nécessite d'être audité dans l'année ou non selon les 3 niveaux de risque final :

1	Aucune auto-inspection n'est nécessaire.
2	Une auto-inspection est nécessaire selon les demandes spécifiques et l'expérience du responsable des auto-inspections.
3	Une auto-inspection est nécessaire.

2.5.5.2.2 La validation du système informatisé

L'analyse de risques permettant de planifier les auto-inspections du site de Vitry est un système informatisé qui a nécessité d'être validé.

Les BPF définissent un système informatisé comme étant un ensemble de matériels et de logiciels qui remplissent ensemble certaines fonctionnalités. L'application doit être validée et l'infrastructure informatique doit être qualifiée.

La validation correspond à une série de processus permettant de prouver que le système informatisé exécute les actions pour lesquelles il a été élaboré, de manière constante et reproductible. Les systèmes informatisés utilisés dans un cadre BPF doivent être validés afin d'assurer la conformité avec les réglementations applicables et les besoins utilisateurs.

La validation du système informatisé est un requis des Bonnes Pratiques de Fabrication (Annexe 11 : Systèmes Informatisés). Selon les BPF : « L'application doit être validée et l'infrastructure informatique doit être qualifiée. ».

La validation d'un système informatisé s'explique, toujours selon les BPF, par le fait que lorsqu'un système remplace une opération manuelle, la qualité du produit, la maîtrise du processus ou encore l'assurance de la qualité ne doit pas être amoindrie. Par ailleurs, une augmentation du risque général lié au processus n'est pas non plus permise.

La validation permet alors de garantir que le remplacement d'une opération manuelle par un système informatisé n'impact en rien la qualité, l'efficacité et la sécurité du produit vis-à-vis du patient.

Les différentes étapes de validation ainsi que les livrables à élaborer, selon les exigences des BPF, sont détaillés ci-dessous.

a) Classification du risque GxP

Il s'agit dans ce livrable de classer le risque GxP (*Good x Practices*) du fichier Excel, comme étant mineur, majeur ou critique. La classification se base sur l'utilisation ou non de données GxP au sein du fichier, mais également sur l'impact que peuvent avoir les données GxP générées par le fichier sur la qualité du produit, la sécurité du patient ou l'intégrité des données associées. D'autres critères sont également pris en compte, comme l'impact sur la conformité réglementaire que peut avoir les données générées.

Cette classification se fait dans un but de gestion du risque du système informatisé tout au long de son cycle de vie, afin de préserver la sécurité du patient, l'intégrité des données et la qualité du produit.

Le système informatisé doit également être sécurisé, conformément aux BPF. La réglementation précise que des moyens physiques et/ou logistiques doivent être mis en place afin de restreindre l'accès des systèmes informatisés au seul personnel autorisé.

Cette sécurisation se traduit par un verrouillage des cellules du fichier, des feuilles ainsi que de la structure du système informatisé, avec la création de différents mots de passe. Elle permet de garder la structure du fichier Excel intègre.

b) Spécifications de conception

Les spécifications de conception décrivent la totalité de la conception du système informatisé. Elles précisent notamment le lieu d'enregistrement du système ainsi que la référence de l'inventaire dans lequel il est recensé. Un inventaire à jour de tous les systèmes informatisés ainsi que leurs fonctionnalités BPF est requis par les exigences réglementaires.

Les spécifications de conception doivent permettre à un utilisateur de reproduire le système informatisé à l'identique.

c) Spécifications des besoins utilisateurs

Les spécifications des besoins utilisateurs, également appelées « *Users Requirements Specifications* » (URS) doivent également être décrites, conformément à la réglementation. Selon les BPF (2020, Annexe 11), les spécifications des besoins utilisateurs doivent décrire les fonctions du système informatisé tout en étant basées sur une évaluation des risques et de l'impact BPF. Par ailleurs, les spécifications des besoins utilisateurs doivent être traçables tout au long du cycle de vie du système informatisé.

Les spécifications des besoins utilisateurs précisent notamment quel besoin elles couvrent (Eudralex GMP, Volume 4, Partie II, Chapitre 2.5 Internal Audits (Self Inspection)).

d) Liste des utilisateurs

Une liste des utilisateurs est également requise, recensant les membres formés pouvant se servir du système informatisé. Les autorisations d'accès au fichier ne sont données qu'aux personnes définies dans cette liste, conformément aux BPF.

La liste permet d'avoir une traçabilité des utilisateurs du fichier et de restreindre son utilisation au personnel formé.

e) Protocole de validation

Le protocole de validation du système informatisé décrit la stratégie de validation et l'approche des tests à mettre en œuvre ainsi que les critères d'acceptation associés pour assurer que le fichier Excel est conforme aux besoins et spécifications.

Les résultats de la validation sont résumés dans le rapport de validation associé au protocole.

Le protocole décrit le « périmètre de validation » : la raison pour laquelle le fichier a été validé ; le lieu d'enregistrement du système informatisé ; les modifications apportées au document.

Conformément aux BPF, il décrit également les rôles et les différentes responsabilités des collaborateurs permettant la validation.

Nous pouvons retrouver les différents rôles des collaborateurs de la validation ci-dessous :

Tableau III – Rôle des collaborateurs de la validation du système informatisé

Rôle	Description
BSO (<i>Business System Owner</i>) Propriétaire métier du système	Il s'assure de la conformité GxP du système informatisé et des données associées. Le BSO est le propriétaire du processus et du système informatisé, il est responsable de l'état de validation du système durant son cycle de vie (ex : approbation des modifications, de livrables de validation, formations, etc.). Il s'assure que la feuille Excel® a été inscrite sur l'inventaire des systèmes informatisés utilisés sur le site ou sur la liste des systèmes informatisés.
Key user BSO Représentant utilisateur du BSO	Il rédige les livrables de validation et s'assure de la réalisation des activités de qualification (préparation, exécution et recueil des preuves documentées), il organise et est responsable de la validation du système conformément au plan de validation.
VEX (<i>Validation Expert</i>) Représentant Qualité SI	Il s'assure que le système est en conformité avec la réglementation GxP lié aux systèmes informatisés et suit le processus de validation. Il valide la stratégie de validation et s'assure que la validation est conduite dans le respect des procédures sites. Il approuve la documentation de validation. Pour le site, ce rôle est assuré par l'AQ Systèmes Informatisés.
TSO (<i>Technical System Owner</i>) Administrateur du système	Personne responsable de la conception, implémentation, disponibilité, support et maintenance du système informatisé et de la sécurité des données associées. Il rédige et applique les procédures de gestion des accès et d'administration, et la documentation informatique nécessaire au système informatisé. Il gère l'archivage et les versions. Pour le site, il s'agit du service informatique (ITS).

Rôle	Description
BQR (<i>Business Quality Representative</i>) Représentant Qualité métier	Il fournit l'expertise et les conseils nécessaires pour garantir que le système informatisé est conforme aux réglementations métier GxP et n'a pas d'impact négatif sur la qualité du produit, du patient et la sécurité des consommateurs ou l'intégrité des données. Pour le site, ce rôle est assuré par l'AQ du secteur.

Le protocole précise également les critères d'acceptation de la validation, les tests (qualification de l'installation et qualification opérationnelle) que le document doit subir pour être validé, ainsi que les critères d'acceptation de ces tests. Ces tests font également partie des requis des BPF.

L'analyse des impacts et des risques du système informatisé est également détaillée dans le protocole de validation. Selon les BPF, le risque doit être maîtrisé tout au long du cycle de vie du système informatisé. La validation du système ainsi que le contrôles d'intégrité des données doivent donc être assurés par une « évaluation justifiée et documentée des risques liés au système informatisé. » (BPF 2020, Annexe 11).

Cette analyse permet d'envisager tous les risques qu'un utilisateur peut potentiellement rencontrer en utilisant le système informatisé, ainsi que les mesures d'atténuation mises en place.

f) Qualification d'installation

La dernière partie préalable à la validation consiste à effectuer des tests de qualification, permettant de garantir la conformité et la sécurisation du système informatisé. Les tests de qualifications font également partie des exigences réglementaires. Selon les BPF, la qualification d'installation et la qualification opérationnelle doivent prouver que le système informatisé est adapté à la réalisation des tâches qui lui sont attribuées.

La qualification d'installation est définie par les BPF comme étant une preuve documentée que les équipements ou les systèmes, tels qu'installés ou modifiés, sont conformes à la conception initialement approuvée et / ou aux exigences des utilisateurs.

Cette qualification permet de s'assurer que le fichier Excel est couvert par les différents livrables mentionnés ci-dessus : Spécifications de conception, Spécifications des besoins utilisateurs... Les tests vérifient également que l'utilisation du fichier est couverte par une procédure, et qu'en cas de dysfonctionnement du fichier, les calculs de risques peuvent être faits selon un « mode dégradé », requis par les BPF.

D'autres tests liés notamment à l'enregistrement du fichier, à sa localisation, son versioning et sa sécurisation sont mis en place.

g) Qualification opérationnelle

La qualification opérationnelle est définie par les BPF comme étant une preuve documentée que les équipements ou les systèmes, tels qu'installés ou modifiés, fonctionnent comme prévu à l'intérieur des limites opératoires préétablies.

Pour le fichier « Analyse de risques pour les auto-inspections » deux séries de tests ont été réalisées : la qualification opérationnelle 01 et la qualification opérationnelle 02.

Qualification opérationnelle 01 :

Cette qualification permet de vérifier le format et le contenu de la feuille de calcul Excel. La QO permet de s'assurer que le système informatisé répond bien aux critères des spécifications des besoins utilisateurs. La sécurisation des onglets et des cellules est également vérifiée.

Qualification opérationnelle 02 :

Cette qualification consiste à vérifier l'intégrité des données de calculs ainsi que la sécurité de la feuille de calcul Excel.

Ces tests de calculs permettent de vérifier la conformité aux spécifications de conception et spécifications des besoins utilisateurs.

h) Rapport de validation

Une fois les qualifications effectuées, le rapport de validation est rédigé. Ce rapport résume le résultat des différentes qualifications ainsi que les anomalies ouvertes lors de l'exécution des tests.

Le système informatisé est alors validé.

2.5.6 Organisation de l'auto-inspection

2.5.6.1 Préparation de l'auto-inspection

Afin de préparer une auto-inspection, un agenda est envoyé par le responsable d'audit aux audités, au minimum une semaine avant la date prévue.

Cet agenda définit :

- l'objet de l'auto-inspection
- le domaine à auditer
- l'identité des auditeurs et des éventuels observateurs
- la date, l'heure, la durée et le lieu de l'auto-inspection
- le planning prévisionnel, les chapitres du référentiel concerné par l'auto-inspection, les thèmes de l'auto-inspection
- les personnes auditées

Le responsable d'audit veille au bon déroulement de l'audit ; il s'assure que l'agenda est respecté, que des questions et différences d'opinions survenues lors de l'auto-inspection sont résolues et s'assure que le rapport d'auto-inspection est précis et complété avec des dates limites définies lorsque des actions sont à mettre en place.

L'auditeur doit revoir les précédents rapports d'audits internes, audits clients, auto-inspections et inspections réglementaires de l'activité auditée, pour mettre en évidence les actions encore en cours et doit aussi considérer les problèmes courants, incluant des non-conformités et réclamations de façon à mieux définir le périmètre de l'auto-inspection.

Les référentiels utilisés pour les auto-inspections sur le site de Vitry sont les suivants :

- Documents Qualité Globaux du Groupe
- référentiel BPF, norme ICH Q7
- procédures relatives aux systèmes Qualité mises en place sur le site
- modes opératoires et procédures / consignes internes aux services du site
- réglementations locales ou internationales

2.5.6.2 Déroulement de l'auto-inspection

L'auto-inspection se déroule sur une demi-journée selon les étapes suivantes :

1. Réunion d'ouverture pour présenter les auditeurs et rappeler le thème de l'auto-inspection.
2. Vérification de la mise en place des actions correctives de l'auto-inspection précédente.
3. Déroulement de l'auto-inspection, incluant une visite du secteur audité.
4. Revue documentaire (procédures, qualifications, déviations, gestion du changement...).

Durant l'auto-inspection, l'équipe du secteur audité se doit d'être disponible pour les auditeurs, et fournir rapidement les documents et les enregistrements liés au périmètre de l'auto-inspection.

Sont évalués au cours de l'auto-inspection, l'application des systèmes Qualité mis en place sur le site et qui concernent le secteur audité, la conformité aux procédures opératoires et consignes définies pour le secteur audité, la maîtrise des changements éventuels réalisés, la conformité aux dossiers réglementaires et tout aspect lié à l'intégrité des données.

L'auto-inspection consiste en une visite des locaux et des activités concernés, mais également en une revue documentaire des procédures, *logbook* (carnet de bord permettant de suivre les activités réalisées dans le secteur), et toute autre documentation concernant le secteur ou l'activité audité.

Les auditeurs vérifient notamment l'intégrité des données générées : les données brutes sont bien conservées ; aucune donnée n'est falsifiée ; aucune manipulation n'est recommencée dans le but d'obtenir la donnée attendue.

Des interviews sont faites sur le terrain, et l'auditeur peut également demander à ce qu'un opérateur effectue une manipulation (analyse, test, opération de routine) devant lui, afin d'évaluer le travail effectué.

2.5.6.3 Les observations

Lors des auto-inspections, des observations à la fois positives (« les forces ») et des axes d'améliorations sont émis. Ils sont alors notés dans le rapport d'auto-inspection et doivent être revus avec les représentants du secteur auto-inspecté.

Certaines observations nécessitent une action corrective immédiate et doivent être mentionnées aux représentants du secteur lors de l'auto-inspection. L'action corrective immédiate est prise dès que l'évènement est observé, afin de sécuriser la situation et limiter les impacts potentiels (ex : acquittement d'une alarme).

Il est important que le ou les représentants du secteur audité aient la possibilité de répondre à toutes les observations faites par les auditeurs. En effet, les auto-inspections sont effectuées dans un but d'amélioration continue du Système Qualité.

Les observations faites durant l'auto-inspection sont classifiées comme mineure, majeure, critique ou remarque selon les critères suivants :

Observation critique :

- Situation entraînant un risque pour la santé des patients en cas d'utilisation du produit.
- Condition représentant une violation sérieuse à la législation, aux directives ou documents Qualité.
- Inexistence d'un Système Qualité.
- Évènement de fraude (par exemple falsification d'un produit ou d'un document).
- Des observations majeures non prises en compte depuis le précédent audit peuvent être classées critiques.
- Situation qui pourrait être signifiée comme critique par les autorités réglementaires lors d'une inspection et nécessiter une action réglementaire.
- Ensemble d'observations majeures mettant en évidence un manquement dans un Système Qualité.
- Ensemble d'observations majeures dans un même système pouvant conduire à une action réglementaire.

Une observation critique peut nécessiter l'arrêt des opérations jusqu'à la mise en place d'actions immédiates, correctives et préventives. Le Responsable Qualité du secteur doit alors informer immédiatement le Responsable Qualité Site, afin de statuer sur la nécessité d'initier ou non un risque Qualité.

Observation majeure :

- Non-conformité dans les systèmes GxP.
- Défaillance du Système Qualité significative, ne conduisant pas à un risque sanitaire.
- Système Qualité défaillant pour lequel un ensemble de plusieurs observations mineures similaires sont relevées.
- Observations mineures d'un audit précédent non traitées de manière adéquate par l'audit.

Observation mineure :

- Ecart isolé à un référentiel ou à une procédure écrite, et qui n'a pas d'impact direct sur le produit, le bon fonctionnement d'un système, ou sur la santé des patients, mais qui indique des écarts mineurs aux référentiels GxP.
- Observation contribuant à l'amélioration du niveau de qualité et assurant une meilleure conformité aux GxP.
- Observation ni critique ni majeure mais indiquant une potentielle dérive aux GxP.

Si plusieurs observations mineures sont révélées dans un Système Qualité, elles peuvent être un indicateur d'un début de défaillance dans ce système. Elles sont alors classées comme une observation majeure.

Remarque :

Commentaire indiquant un processus d'amélioration ou une recommandation.

Pour les observations critiques et majeures, une analyse des causes premières (« *Root Cause* ») doit être réalisée dans le cadre de l'investigation et de l'évaluation.

Une revue d'efficacité sera également menée afin de s'assurer que les actions mises en place à la suite d'observations critiques ou majeures soient efficaces dans le temps.

2.5.6.4 La réunion de clôture

Une réunion de clôture est organisée à la fin de l'auto-inspection, entre les auditeurs et les représentants du secteur audité. Cette réunion a pour but de présenter les observations effectuées durant l'auto-inspection, recueillir les observations éventuelles des audités et conclure sur l'aptitude du système audité à satisfaire aux référentiels à partir desquels l'auto-inspection est effectuée.

Lorsque l'auto-inspection est réalisée sur plusieurs jours, des réunions de bilan sont réalisées à la fin de chaque journée afin de discuter des conclusions/observations et présenter le programme des jours suivants. Cela permet de toujours rester focalisé sur l'auto-inspection.

2.5.7 Rédaction du rapport d'auto-inspection

Selon les BPF : « Toutes les auto-inspections doivent faire l'objet d'un compte rendu. Les rapports doivent contenir toutes les observations faites pendant les auto-inspections et, le cas échéant, des propositions de mesures correctives. ».

Le rapport de l'auto-inspection est établi à la fin de l'auto-inspection par les auditeurs.

Il doit comprendre :

- Un sommaire avec l'identification du service/secteur audité, le nom des auditeurs et celui des audités, l'objectif de l'audit, les résultats et la conclusion.
- La revue des observations précédentes.
- Un résumé des principaux points audités et documents revus.
- La liste des observations avec leur cotation.

Le rapport d'auto-inspection est édité et signé manuellement ou informatiquement par l'équipe d'audit et les audités dans un délai d'un mois après la date de réalisation de l'auto-inspection. Une copie du rapport est ensuite transmise aux audités, au responsable du secteur audité, ainsi qu'aux membres du Comité de Direction du site Sanofi Vitry. Le rapport original est conservé dans le service AQ Compliance, responsable de la mise en place des auto-inspections.

Pour chaque auto-inspection, un évènement est créé par l'auditeur dans le système informatique Phenix et le rapport final signé doit y être enregistré. Cela permet d'avoir une traçabilité des auto-inspections effectuées sur le site.

2.5.8 Gestion des réponses

Dans un délai de 30 jours après la signature du rapport d'auto-inspection, un plan d'action doit être défini en réponse aux observations de l'auto-inspection, par le responsable du secteur audité en collaboration avec l'AQ du secteur audité et en accord avec l'auditeur lui-même.

Les actions peuvent être de deux types :

- **L'action corrective** : action mise en œuvre pour éliminer la cause d'une non-conformité afin de prévenir sa récurrence.

- **L'action préventive** : action mise en œuvre pour éliminer ou corriger la cause première d'une non-conformité potentielle afin d'éviter son apparition.

Le secteur audité doit identifier correctement les manquements Qualité et GxP pour mettre à jour son plan d'action. La définition du plan d'action doit reposer sur une analyse des causes racines de façon à proposer une remédiation efficace aux remarques et observations de l'auto-inspection.

Ce plan d'action doit inclure, pour chaque action, un responsable d'action et une date limite de réalisation.

Le plan doit être signé par le service audité et le responsable d'audit, et joint dans le système informatique Phenix par le secteur audité. L'original est archivé au service AQ Compliance.

Les actions à réaliser sont détaillées dans Phenix par le service audité, elles sont implémentées puis l'audit est clôturé par l'auditeur et le responsable d'investigation une fois que toutes les actions définies sont réalisées.

2.5.9 Suivi et bilan du planning d'auto-inspection

2.5.9.1 *Suivi du planning*

Le suivi du respect du planning d'auto-inspections et de l'avancement des actions correctives est réalisé par l'AQ Compliance auprès des secteurs concernés.

Ce suivi fait l'objet d'un bilan systématique présenté mensuellement et annuellement, auquel assiste le management du site.

La performance du processus des auto-inspections est évaluée grâce à des indicateurs clés élaborés après analyse de l'avancement des actions correctives et préventives (ex. pourcentage d'actions réalisées dans les temps).

2.5.9.2 *Bilan du planning*

Au début de chaque année, le bilan du programme d'auto-inspection de l'année passée est établi par l'AQ Compliance, attestant du pourcentage de réalisation des auto-inspections, et de l'état d'avancement des plans d'actions issus des auto-inspections de l'année passée.

Ce bilan permet de constater l'adhérence du personnel au planning des auto-inspections établi. Il vérifie donc si toutes les auto-inspections prévues sur l'année ont été réalisées ou non.

Cela sert ainsi de base pour l'élaboration du planning des auto-inspections de l'année en cours.

Ci-dessous, un schéma du processus d'auto-inspection du site de Sanofi Vitry :

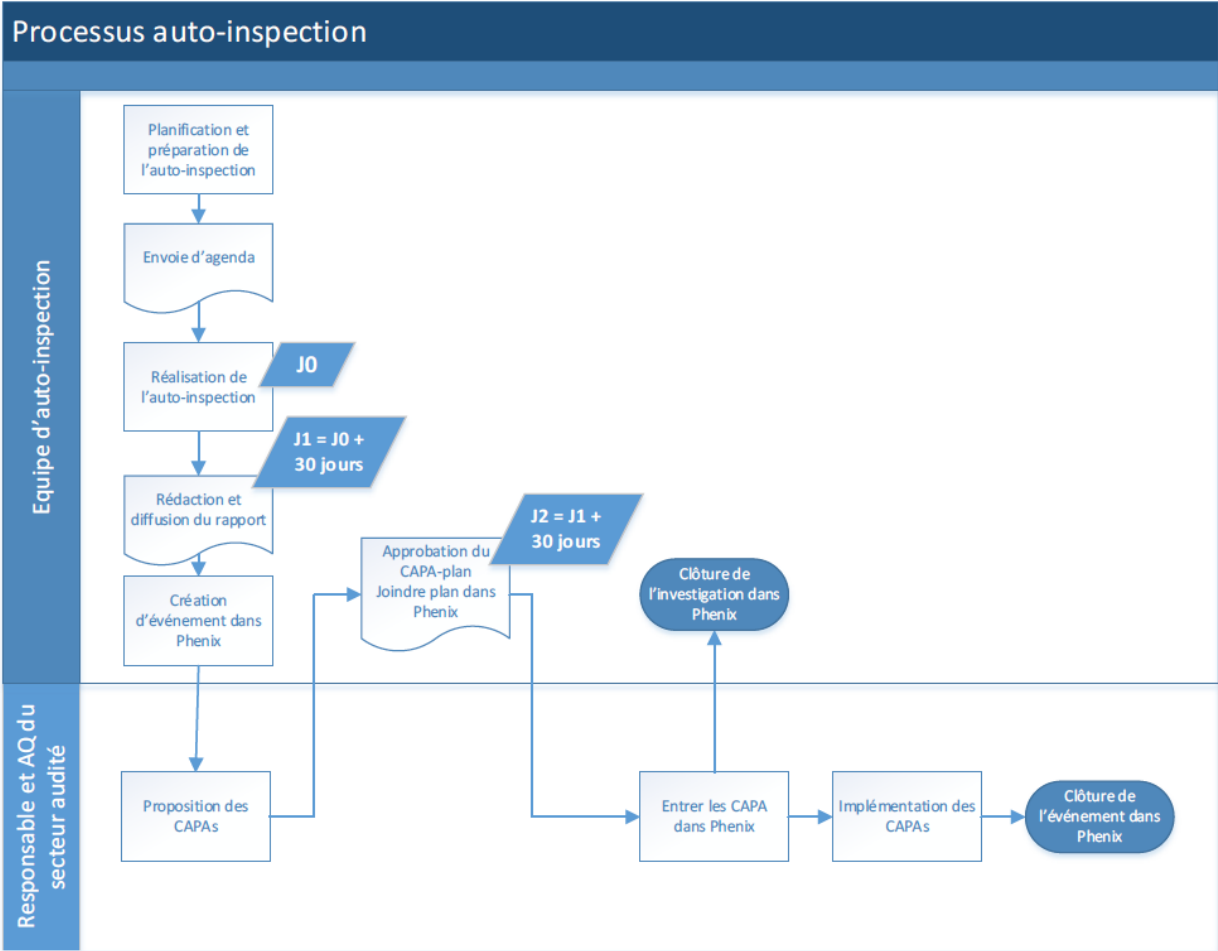


Figure 6 – Logigramme du processus d'auto-inspection de Sanofi Vitry

Tableau IV – Tableau récapitulatif des inspections, audits et auto-inspections

	INSPECTION RÉGLEMENTAIRE	AUDIT INTERNE	AUDIT EXTERNE	AUTO-INSPECTION
Entité inspectrice	Autorités de santé réglementaires : ANSM, FDA...	Membres du Groupe, indépendants du site audité.	Clients, fournisseurs, sous-traitants.	Auditeurs du site, indépendants de la fonction auditée.
Utilité	<ul style="list-style-type: none"> - Autorisation d'établissement - Autorisation de production d'un nouveau produit - Maintien du certificat GMP (valable 3 ans) : inspections GMP de routine 	<ul style="list-style-type: none"> - Exigences réglementaires (BPF) de routine - Préparation d'inspection 	<ul style="list-style-type: none"> - Exigences réglementaires (BPF) - Vérification du respect du contrat Qualité établi entre les 2 établissements 	<ul style="list-style-type: none"> - Exigences réglementaires (BPF) - Processus de vérification continue du niveau de Qualité - Préparation d'inspection
Programmation	<ul style="list-style-type: none"> - Inopinée - Annoncée 	<ul style="list-style-type: none"> - Inopiné - Annoncé 	Annoncé	Annoncé – la fréquence dépend de l'analyse de risques du site
Exécution	<ol style="list-style-type: none"> 1. Réunion d'ouverture 2. Visite / revue documentaire 3. Réunion de clôture 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Réunion d'ouverture 2. Visite / revue documentaire 3. Réunion de clôture 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Réunion d'ouverture 2. Visite / revue documentaire 3. Réunion de clôture 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Réunion d'ouverture 2. Visite / revue documentaire 3. Réunion de clôture
Enjeux	<ul style="list-style-type: none"> - Autorisation d'établissement - Approbation d'un nouveau produit - Approbation d'un changement majeur (ex : nouvelles lignes de production) 	<ul style="list-style-type: none"> - Identification des risques du site et correction des écarts avant l'inspection - Préparation aux inspections 	<ul style="list-style-type: none"> - Conformité du site aux BPF et exigences de la tierce partie 	<ul style="list-style-type: none"> - Identification des risques du site et correction des écarts avant l'inspection - Préparation aux inspections
Sanctions	<ul style="list-style-type: none"> - Injonctions - Suspension d'activité/produit - Sanction financière et pénale 	<ul style="list-style-type: none"> - Initiation d'un risque/alerte Qualité 	<ul style="list-style-type: none"> - Suspension ou rupture du contrat 	<ul style="list-style-type: none"> - Initiation d'un risque/alerte Qualité

3 Préparation aux inspections réglementaires et audits

3.1 Le programme d' « *Inspection Readiness* »

3.1.1 Introduction

Les autorités réglementaires, les auditeurs Corporate du Groupe Sanofi (GQA : *Global Quality Audit*) ou encore les clients pharmaceutiques réalisent des inspections/audits afin de vérifier le respect des règles BPF et des réglementations particulières applicables. Sur demande d'une autorité ou du groupe Sanofi Corporate, le site de Vitry doit permettre l'accès aux locaux, aux enregistrements, et à la documentation, relatifs aux activités auditées.

Les inspections et audits Corporate sont susceptibles de se dérouler de façon inopinée, c'est-à-dire sans information à l'avance.

Tout secteur du site de Vitry réalisant des activités BPF/GMP doit donc être préparé à recevoir à tout moment des inspections d'autorités réglementaires (ANSM, FDA...), des audits clients ou encore des audits internes, en conformité avec les réglementations locales ou internationales applicables et internes à Sanofi.

Afin de maintenir le site de Vitry prêt à toute inspection ou audit inopiné, est mis en place le programme d' « *Inspection Readiness* ».

Les auto-inspections menées sur le site ainsi que l'organisation d'audits internes font notamment partie de ce programme.

Une réunion de suivi appelée « *Inspection Readiness Meeting* » est tenue de façon hebdomadaire par le service AQ Compliance. Elle permet de faire le point sur les inspections réglementaires et les audits à venir et sur l'organisation du site en vue de recevoir les inspecteurs/auditeurs. Cette réunion permet de planifier des audits à blanc d'entraînement, indispensables dans le processus de préparation aux inspections. Ils sont appelés « *Mock audit* » (audit d'entraînement), et sont menés par l'AQ Compliance conjointement avec l'AQ Opérationnelle du secteur visité.

La réunion hebdomadaire de *l'Inspection Readiness* est aussi l'occasion d'évaluer les écarts entre les procédures du site et les exigences réglementaires ou interne au Groupe Sanofi.

Nous appelons cette évaluation des écarts le « *Gap Assessment* ». Une veille documentaire est ainsi faite par les membres de l'Assurance Qualité afin de s'assurer que le site respecte toujours les exigences des BPF et les « *Guidances and Standards* » du Groupe. Si un écart est identifié, il sera intégré dans les réunions de suivi.

Durant cette réunion, un fichier de suivi de tous les secteurs du site de Vitry est présenté : le « *TIP Inspection Readiness* » (*TIP : Tactical Implementation Plan*). C'est un fichier Excel tenu continuellement à jour qui représente l'agenda du programme d'*Inspection Readiness*.

Ce fichier permet de :

- faire une analyse des risques pour chaque secteur de Sanofi
- mettre en évidence les « *Hot topics* » (sujets à risques élevés) rencontrés par secteur
- mettre en évidence les indicateurs clés de performance (nombre de visite terrain effectuée par secteur, avancement des actions par secteur...)
- passer en revue les sujets importants et à risques par secteur, ainsi que les personnes à coacher sur ces sujets pour les futurs inspections et audits
- planifier les visites terrains pour les secteurs concernés
- préparer la logistique relative en vue d'une future inspection (ex : préparer les différentes salles, organiser les coachings, définir les rôles de chacun...)

Ainsi, le *TIP Inspection Readiness* permet ainsi de contrôler de façon hebdomadaire l'avancement du travail effectué dans chaque secteur et de planifier les futures actions.

3.1.2 L'organisation du programme

3.1.2.1 Préparation à l'inspection et à l'audit

Tous les services concernés de Sanofi doivent être prêts à recevoir à tout moment et sans notification préalable une inspection réglementaire ou un audit.

De ce fait, le site doit s'assurer de la disponibilité des éléments suivants :

a) Une documentation à jour et approuvée

Toute la documentation et les informations demandées habituellement lors d'une inspection doivent être prêtes à tout moment et facilement accessibles. Une revue périodique est effectuée afin de s'assurer de leur mise à jour régulière.

Les informations doivent couvrir la période au-moins depuis la dernière inspection.

Toutes ces listes et documents doivent être revus et évalués par des personnes du service Qualité expérimentées, afin d'évaluer si le contenu est suffisamment détaillé et s'il ne met pas en exergue des faiblesses du Système Qualité.

Les documents clés à préparer pour une inspection ou un audit sont listés ci-dessous (liste non exhaustive) :

- Le plan du site
- La liste des changements majeurs concernant le site (organisation, activités)
- Les définitions de fonction et dossiers de formation du personnel
- Les dossiers d'enregistrement (d'AMM) du pays inspectant
- Le Site Master File (SMF)
- Les organigrammes
- La liste des inspections réglementaires ayant eu lieu sur le site
- La liste des déviations et CAPA avec la procédure en vigueur
- La liste des équipements du site avec la procédure de qualification en vigueur
- Le support de présentation générale pour la réunion d'ouverture...

b) Une liste de contacts à jour

Une liste de contacts doit également être disponible et mise à jour périodiquement. Elle comprend notamment :

- Les membres de l'équipe d'inspection qui coordonnent l'inspection (leader d'inspection, responsable de la *Backroom*, facilitateur (facilite les interactions entre l'inspecteur et l'audité), scribe, traducteurs...).
- Les noms des personnes qui devront répondre aux inspecteurs (« *fronters* »).
- Les noms des personnes à notifier de l'inspection (le service support Qualité et Réglementaire, les partenaires externes, les sous-traitants, les clients...).
- Les noms des personnes devant être présentes aux réunions d'ouverture et de clôture.

c) Un personnel toujours formé à l'inspection

Toute personne pouvant intervenir en inspection doit être à tout moment prête à recevoir une inspection. Ainsi elle doit connaître ses sujets et doit être régulièrement formée aux pratiques d'une inspection (grâce à des formations organisées en amont par le service AQ Compliance, et à la prise de connaissance des consignes internes de l'entreprise).

d) Des locaux continuellement prêts à recevoir une inspection inopinée

L'ensemble du personnel de Sanofi doit garantir le bon état des locaux, permettant au site de pouvoir être inspecté de façon permanente.

Tableau V – Responsabilités individuelles dans l'organisation d'une inspection

Le Responsable Qualité Site	<ul style="list-style-type: none"> ● Est responsable de la préparation et de l'organisation des inspections et audits sur le site en étroite collaboration avec les services compétents. ● Doit s'assurer que les experts concernés seront disponibles lors des inspections et audits et assure l'interface et la communication entre le site et les Affaires Industrielles du Groupe Sanofi. ● Communique à la direction du site l'état d'avancement journalier de l'inspection, les conclusions et tout rapport émis par les inspecteurs. ● Envoie aux autorités réglementaires les réponses aux remarques et le plan d'action correspondant et s'assure du suivi des plans d'actions.
Le service AQ Systèmes	<p>Il est responsable de l'organisation logistique des inspections / audits :</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Réservation et préparation des salles « <i>Frontroom</i> », « <i>Backroom</i> » et « <i>Coaching Room</i> » (salle où sont coachées les personnes intervenant sur un sujet durant l'inspection). ● Gestion de la <i>Backroom</i> durant l'inspection.

	<ul style="list-style-type: none"> • Nomination et coaching des « runners » et « scribes ». • Vérification de la disponibilité des outils (téléphone, accès Wifi, matériel de la <i>Backroom</i>...).
Les Services concernés par les inspections / audits	<ul style="list-style-type: none"> • Doivent s'assurer que les systèmes et procédures requis sont appliqués et respectés. • À la demande du Responsable Qualité Site, ils participent aux audits/inspections pour les parties les concernant et ils sont chargés de préparer, mettre en œuvre et suivre les actions correctives.

3.1.2.2 Formation aux inspections et audits

Une inspection d'autorité de santé est un enjeu majeur pour un site : des manquements critiques aux règles BPF/GMP peuvent conduire à des sanctions allant jusqu'à entrainer la suspension de commercialisation dans le pays en question.

Il est donc important que le personnel soit préparé à l'avance à l'organisation et au comportement à adopter le jour de l'inspection.

Il est approprié de rappeler la guidance de la *Food and Drug Administration Safety and Innovation (Section 707, Public Law 122-144)* parue en octobre 2014, intitulée : « *Guidance for Industry – Circumstances that constitute Delaying, Denying, Limiting or Refusing a Drug Inspection* ».

Cette guidance, traduite de l'anglais, déclare :

« Tout refus de fournir une information peut être fait activement (l'information demandée n'est pas donnée) ou passivement (l'information n'est pas donnée immédiatement). Si, durant une inspection, la FDA pense que l'information n'a pas été donnée dans un temps raisonnable, ou que le personnel retarde, refuse ou limite l'inspection, les inspecteurs peuvent alors considérer que c'est une violation de leur réglementation, et considèrent que le médicament est « frelaté ». Ils peuvent décider d'actions de répression, telles que la suspension de l'autorisation de commercialisation du médicament au sein des Etats-Unis, des rappels de lots, des suspensions de revues des dossiers réglementaires venant du site concerné... »

Il s'agit donc d'un enjeu économique pour le site, ainsi que d'un enjeu de confiance vis-à-vis de la FDA, ou toute autre autorité réglementaire et de la société en général.

Afin de préparer le personnel aux inspections et audits, le service Assurance Qualité Compliance organise des sessions de formations ainsi que de rappels concernant le comportement à adopter en inspection.

La formation « Préparation & comportement durant les inspections réglementaires et audits internes » permet ainsi de passer en revue l'attitude à avoir devant l'inspecteur ainsi que les bons gestes à adopter.

Par exemple, l'audité doit savoir comprendre les différentes techniques de questionnement de l'inspecteur. Cela peut-être :

- Les questions fermées : elles sont utilisées pour vérifier l'applicabilité des référentiels de l'inspection. L'audité répond par « oui » ou « non ». Si la réponse est « oui », l'audité doit être capable de présenter une preuve du respect des référentiels en vigueur.
- Les questions ouvertes : elles sont utilisées pour vérifier l'applicabilité des procédures de l'entreprise. L'audité doit répondre en conformité avec les procédures et apporter une preuve de ce qu'il avance.
- La reformulation : elle permet d'éviter tout malentendu ou quiproquo et garantit à l'inspecteur l'acceptation d'un écart détecté, par l'audité. Une reformulation de l'inspecteur peut-être par exemple : « Si j'ai bien compris, vous ne réalisez pas systématiquement les contrôles avant de livrer les produits au client ? ».
- La question hypothétique : l'audité doit répondre en se basant sur les procédures du site. Il peut demander à l'inspecteur de clarifier sa question, cependant il ne peut pas refuser de répondre, ni répondre avec trop de certitude.
- La question quantitative : l'audité doit insister sur le fait qu'il doit vérifier sa source avant d'effectuer une réponse, il ne doit pas répondre avec approximation. Ce genre de question peut concerner par exemple le nombre de CAPA ouvertes sur la période.

Enfin, le personnel est également formé sur le comportement à adopter ou à éviter avec l'inspecteur. Ci-dessous une liste non exhaustive des comportements à adopter ou non devant l'inspecteur :

Tableau VI – Comportement à adopter en inspection

FAIRE	NE PAS FAIRE
<ul style="list-style-type: none"> - Être patient, écouter attentivement la question de l'inspecteur et ne pas l'interrompre. - Répondre uniquement à la question posée. - Répondre avec confiance et si l'on est sûr. - Savoir dire que l'on ne sait pas et se référer à la personne qui a l'expertise. - Défendre les justifications en se basant sur les procédures. - Faire preuve de flexibilité avec l'inspecteur et toujours maintenir une bonne relation avec ce dernier. 	<ul style="list-style-type: none"> - Mentir, spéculer ou donner volontairement des informations non demandées par l'inspecteur. - Répondre à la place de quelqu'un d'autre. - Contester les compétences de l'inspecteur. - Se disputer ou se contredire devant l'inspecteur - Fourvoyer les inspecteurs. - Fournir des informations fausses ou erronées. - Donner des réponses hypothétiques (« je crois », « de temps en temps », « normalement »...). - Répondre à des questions qui ne concernent pas le domaine de l'opérateur et n'entrent pas dans son champ de compétences.

L'équipe inspectée doit ainsi faire preuve de bon sens entre « ce qui est à faire » et « ne pas faire » lors d'une inspection.

Lors de l'inspection, l'équipe doit également garder à l'esprit que toute communication avec l'inspecteur doit être considérée comme « officielle », à tout moment (même durant le repas).

Enfin, toute argumentation apportée par l'équipe inspectée doit être basée sur des preuves écrites (procédures, *guidelines*...). Selon la FDA : « Tout ce qui n'est pas écrit n'est que rumeur ».

3.1.2.3 Les différents rôles lors des inspections et audits

Afin que l'inspection/l'audit se déroule pour le mieux, une organisation logistique est mise en place en amont par le service Assurance Qualité.

Des salles sont préparées spécifiquement pour accueillir les inspecteurs et les membres de l'inspection, et des rôles spécifiques sont attribués à tous les membres intervenants durant l'inspection/l'audit afin d'en faciliter le déroulement.

Deux salles se distinguent durant les inspections/audits. Il y a la « *Frontroom* » dans laquelle se déroule l'inspection/l'audit, et la « *Backroom* » dans laquelle les équipes sont en support pour faciliter le déroulement de l'inspection/audit. Il y a également une troisième salle, la « *Coaching Room* », où le personnel est préparé par un membre de l'AQ avant de présenter son sujet devant les inspecteurs/auditeurs.

Les différentes salles ainsi que les membres les composants sont décrits ci-dessous.

Tableau VII – Organisation logistique des salles d'inspection

La Frontroom	
<i>Salle dans laquelle se situe l'inspecteur/l'auditeur ainsi que les membres décrits ci-dessous.</i>	
Le Leader d'inspection	Il coordonne l'inspection chaque jour en collaboration avec le personnel opérationnel, il sert de médiateur entre l'inspecteur/auditeur et le personnel inspecté. Il doit assurer que les lieux et les documents clés de l'inspection/audit sont revus. Il coordonne également les visites faites sur le site.
Le Fronter	Le <i>fronter</i> est un membre du personnel opérationnel ou un « expert » dans un domaine spécifique. Il va intervenir directement auprès de l'inspecteur/auditeur pour répondre aux questions ou présenter le sujet dans lequel il est spécialisé.
Le Scribe	Sa mission est de prendre en note de manière détaillée ce qui est dit durant l'inspection, de l'ouverture à la clôture. Cela comprend les sujets traités, les questions et réponses données, les observations, les recommandations verbales mais également les

	requêtes de l'inspecteur/auditeur. Ses notes sont faites en direct sur un tchat, permettant aux membres de la <i>Backroom</i> de suivre l'inspection/audit et de contacter les <i>fronters</i> pour préparer les requêtes de l'inspecteur/auditeur.
Le Traducteur	Il a pour rôle de traduire ce qui est dit par l'inspecteur/auditeur et les membres audités si l'inspection/audit est fait dans une langue étrangère.
La Backroom	
<i>Salle permettant de coordonner l'inspection/audit. Les membres de la Backroom contactent ainsi les personnes devant présenter leur sujet, et centralisent la documentation associée. Ils doivent s'assurer que les documents sont revus par leur propriétaire avant de les transmettre en Frontroom. L'équipe responsable de la Backroom doit également rassembler les documents clés utiles aux inspecteurs/auditeurs, en amont de l'inspection/audits.</i>	
Le Coordinateur de documentation	Il va contacter les <i>fronters</i> , leur transmettre les requêtes de l'inspecteur/auditeur et va coordonner la documentation qui sera présentée. Il gère l'ordre de passage des sujets, selon les priorités des inspecteurs/auditeurs. Il assure également le rangement de la documentation apportée par les services, ainsi que son retour auprès des responsables. Cela permet de faire une réconciliation des documents entrants et sortants, afin de savoir ce qui a été présenté, et de ne pas perdre de document original.
Le Runner	Il doit transférer les demandes des inspecteurs à la <i>Backroom</i> et faire le retour à la <i>Frontroom</i> le plus rapidement possible. Ainsi il doit faire part de la requête aux membres de la <i>Backroom</i> en leur faisant part du contexte de la demande et de la personne à contacter. Il renseigne le leader sur les sujets prêts à être présentés et les personnes disponibles. Il ne communique cependant jamais avec l'inspecteur.

3.1.2.4 La communication en inspection et audit : Logiciel AUDITUTOPIA

Durant les inspections et audits, le logiciel AUDITUTOPIA joue un rôle important car il permet la communication entre la *Frontroom* et la *Backroom*. C'est à l'aide de ce logiciel que le scribe situé en *Frontroom* transmet les informations et requêtes (sujets que les inspecteurs veulent voir et auditer) et fait part de l'atmosphère générale à la *Backroom*.

Le personnel de la *Backroom* va alors pouvoir créer la requête à l'aide de ce même logiciel. Cela permet d'avertir qu'un sujet va faire l'objet de l'inspection, ainsi les experts vont préparer la documentation nécessaire, et vont pouvoir se faire coacher. Le logiciel permet d'indiquer lorsqu'une présentation est en cours et lorsqu'elle se clôture.

AUDITUTOPIA permet également aux coachs de suivre l'inspection/l'audit, leur permettant de savoir quand ils doivent se préparer à coacher les experts concernés par les requêtes.

Les accès au logiciel AUDITUTOPIA sont limités, garantissant ainsi la sécurité du logiciel en autorisant un nombre restreint d'utilisateurs.

3.1.2.5 Préparation de la documentation

Dans le cadre de la préparation à une inspection ou un audit, la documentation doit également être préparée. Ainsi, le site de Sanofi Vitry veille à ce que les différents points suivants soient réalisés :

a) Se renseigner sur les inspecteurs

Au préalable d'une inspection, des informations sur les inspecteurs peuvent être rassemblées par le biais de recherches sur internet, d'autres rapports d'inspections disponibles au sein du groupe, ou encore par le contact de personnes ayant déjà rencontré les mêmes inspecteurs. La connaissance des inspecteurs peut aider à mieux préparer l'inspection à venir.

b) Faire le bilan des précédentes inspections

Tous les rapports d'inspections précédentes sont revus afin de vérifier que toutes les remarques faites ou les observations verbales ont été prises en compte, correctement suivies et clôturées.

Les remarques et observations déjà clôturées sont revues, les documents et preuves associés doivent être appropriés, adéquats et disponibles.

Les remarques et observations non encore clôturées sont examinées, et une explication appropriée doit justifier le retard.

De même, les actions correctives doivent avoir été ouvertes dans les délais définis et accordés par les autorités réglementaires.

c) Faire le bilan des précédents audits internes et auto-inspections

Les rapports des précédents audits internes et auto-inspections sont également revus afin d'identifier les problèmes et « zones à risque » par secteur et activité.

Toutes les remarques et les observations sont revues, et les actions correctives définies doivent avoir été ouvertes dans les délais définis.

d) Faire une répétition des présentations préparées

Un expert Qualité ou expert d'un sujet revoit et challenge au préalable toutes les présentations préparées sur tous les sujets techniques ou généraux.

Les personnes devant présenter un sujet doivent répéter au préalable face à un public expert qui les questionnera.

e) Effectuer des audits d'entraînement (« *Mock Audit* »)

Dans le cadre de la préparation aux inspections, un audit d'entraînement peut être réalisé afin de tester si les entités sont prêtes à recevoir une inspection. C'est un audit à blanc réalisé par le Groupe Sanofi (Audit GQA : *Global Quality Audit*) dédié spécifiquement à la préparation d'une inspection, ou par l'équipe Compliance conjointement avec l'AQ du secteur audité.

Les audits d'entraînement se font de préférence un à deux mois avant une inspection, afin de pouvoir résoudre à temps toutes les remarques et déficiences observées dans le secteur inspecté.

Ainsi, à travers la mise en place d'audits internes, du processus des auto-inspections et du programme de l'« *Inspection Readiness* », le site de Sanofi Vitry optimise grandement sa préparation aux inspections réglementaire.

Cependant, en 2019, la crise de la COVID-19 a obligé les autorités de santé ainsi que les sites pharmaceutiques à s'adapter aux mesures sanitaires. Nous verrons ainsi dans cette dernière partie comment certaines autorités ainsi que le site de Sanofi Vitry se sont adaptés aux inspections à distance.

4 Adaptation à la crise sanitaire de la COVID-19

4.1 Adaptation des autorités aux inspections à distance

4.1.1 Nouvelle ligne directrice de la FDA

Suite à la crise sanitaire marquée par la COVID-19, les autorités de santé ont dû s'adapter rapidement afin de continuer à inspecter l'industrie pharmaceutique.

En avril 2021, la *Food and Drug Administration* a ainsi mis en place une nouvelle ligne directrice intitulée « **Remote Interactive Evaluations of Drug Manufacturing and Bioresearch Monitoring Facilities During the COVID-19 Public Health Emergency – Guidance for Industry** », qui concerne les inspections à distance. Cette ligne directrice est une recommandation et non une exigence de la FDA.

Ainsi, afin de limiter ses déplacements, la FDA a recommandé la mise en place d'évaluation à distance pour les inspections jugées non critiques et celles affectée par des restrictions de voyage. La FDA fait mention d'une « évaluation interactive à distance », pouvant être effectuée avant ou après une réelle inspection. Cette approche permet de minimiser les risques associés à la réalisation d'inspections pendant la pandémie en réduisant le nombre de membres du personnel de la FDA devant se déplacer et réduisant le temps passé sur place pour l'inspection.

En revanche, un site ne peut pas faire la demande d'une évaluation à distance, c'est la FDA qui prend cette décision, et qui en informe l'établissement par correspondance électronique ou appel téléphonique.

Dans certains cas, notamment pour les inspections post-approbation (PoAI), l'évaluation interactive à distance peut être une alternative à la réalisation de l'inspection.

Ces évaluations permettent également à la FDA d'obtenir des informations sur les établissements, leur permettant ensuite de planifier de manière approfondie leur future inspection.

4.1.2 Préparation d'une évaluation interactive à distance

Une fois que l'établissement confirme sa volonté et sa capacité à participer à une évaluation interactive à distance, la FDA organise alors une réunion virtuelle pour discuter de la

logistique, des responsabilités et de ses attentes. Les sujets de discussion inclus notamment les éléments suivants :

- Objectifs et portée de l'évaluation interactive à distance.
- Présentation de l'équipe d'évaluation interactive à distance de la FDA et du responsable de l'évaluation interactive à distance.
- Le calendrier des interactions virtuelles et la durée prévue de l'évaluation interactive à distance.
- Les attentes de la FDA pendant les visites en direct de l'installation.
- Décalage horaire et services de traduction, le cas échéant. Les interactions virtuelles, y compris l'observation à distance des opérations de fabrication ou l'évaluation en direct des données, ont généralement lieu pendant les heures d'ouverture normales de l'établissement.
- Les méthodes de partage des informations demandées, y compris le partage de documents et l'utilisation de la technologie de diffusion vidéo.
- Limitations technologiques qui pourraient entraver ou empêcher l'évaluation interactive à distance de l'installation par la FDA.
- Contrôle de la connexion Internet dans l'ensemble de l'établissement afin de vérifier que la puissance du signal est suffisante pour permettre la diffusion en direct de vidéos et de sons pendant l'évaluation interactive à distance.

Durant les évaluations à distance, la FDA attend des sites qu'ils coopèrent avec le même niveau de transparence que lors d'une inspection de la FDA. Les requêtes de la FDA sont les mêmes que durant une inspection.

La FDA exige cependant que la qualité de la connexion internet soit adéquate afin qu'elle puisse revoir, observer, examiner et évaluer à distance les informations demandées. Dans la mesure du possible, les technologies employées doivent également permettre l'accès à la visualisation à distance. La FDA utilise ses propres plateformes qui sont FDA Microsoft Teams, FDA Zoom et FDA Adobe Connect.

Chez Sanofi, la plateforme utilisée pour ces évaluations est Zoom.

L'évaluation interactive à distance se clôture, comme pour les inspections, par une réunion de clôture durant laquelle sont exposées les différentes observations. Cependant, la FDA n'émet pas de Formulaire 483 (formulaire comprenant les non-conformités que la FDA envoie à l'entreprise suite à une inspection) à la suite de cette évaluation. Comme pour les inspections, elle encourage cependant les entreprises à fournir des réponses par écrit aux observations dans les 15 jours ouvrables américains.

Une fois l'évaluation interactive à distance terminée, la FDA fournit une copie du rapport final d'évaluation interactive à distance à l'établissement. Si la FDA détermine qu'une inspection est nécessaire sur la base des résultats de l'évaluation interactive à distance, elle utilise alors les informations obtenues à partir de l'évaluation interactive à distance pour préparer et mener l'inspection.

4.1.3 Adaptation de l'EDQM – Projet RTEMIS (Real-Time Remote Inspections)

En Europe, les autorités de santé ont également dû s'adapter à cette situation sanitaire. La Direction Européenne de la Qualité du Médicament et des soins de santé (EDQM) a mis en place un système d'inspections à distance en temps réel, le projet RTEMIS : Real-Time Remote Inspections.

Ce projet permet d'assurer l'examen de la documentation ainsi qu'une connexion vidéo en direct entre les inspecteurs et les entités inspectées. Le but est de contrôler la conformité des sites de fabrication aux BPF et aux dossiers de demande de certificats de conformité aux monographies de la Pharmacopée Européenne (CEP).

L'EDQM a mis en place une phase pilote en 2020, afin de tester l'efficacité des inspections à distance, impliquant plusieurs sites situés en Inde et qui avaient déjà été inspectés par l'EDQM. Les résultats de ces inspections étant concluant, l'EDQM estime que ces inspections à distance pourraient pleinement intégrer son programme d'inspection.

Bien que ce type d'inspections ne soit pas aussi efficace que les inspections sur site, il permettrait tout de même aux inspecteurs d'évaluer la conformité aux BPF des entreprises ayant déjà été inspectées en réel par l'EDQM.

4.2 Développement des inspections et audits à distance sur le site de Sanofi Vitry

Sanofi a dû s'adapter rapidement aux différentes restrictions sanitaires imposées par le gouvernement, notamment le confinement. Ainsi, afin de continuer à garantir la qualité, l'efficacité ainsi que la sécurité de ses produits, Sanofi a investi dans différentes technologies permettant d'assurer la continuité des inspections réglementaires et des audits sur le site.

Pour cela, le site de Vitry s'est équipé d'une caméra, de liseuses connectées, et a accru son utilisation d'applications de visioconférence telles que « Zoom », « Teams » ou encore « Microsoft Sharepoint » permettant la gestion de documents ou de forums.

Ces technologies permettent ainsi d'assurer les inspections et audits à distance.

Ces différents équipements seront ainsi décrits dans cette dernière partie.

4.2.1 Implémentation de la caméra – HMT-1 RealWear

La caméra **HMT-1 RealWear** permet d'effectuer les visites d'inspections ou audits à distance via des applications de conférence telles que Zoom ou Teams. Elle est pourvue d'un ordinateur embarqué qui fonctionne sous le système d'exploitation Android. Cette caméra se place sur la tête à l'aide d'une sangle, et est équipée d'une reconnaissance vocale permettant une utilisation optimale de l'appareil tout en gardant les mains libres.



Figure 8 – Caméra HMT-1 RealWear

Connectée au réseau Wifi de l'entreprise, cette caméra permet d'effectuer les visites d'inspections ou audits et de retransmettre en direct la vidéo à l'inspecteur ou à l'auditeur via

Zoom. La caméra dispose d'un micro et d'un haut-parleur permettant de communiquer aisément avec l'inspecteur. Doté d'un « annulateur de bruit », l'appareil est facilement utilisable même dans des zones contenant des nuisances sonores.

4.2.2 Implémentation de la liseuse – SPE-VI SPEECHI

Toujours dans le cadre du contexte sanitaire, le site de Vitry a investi dans des liseuses de documents connectées. La gamme de la liseuse est **SPE-VI-102 SPEECHI**.



Figure 9 – Visualiseur SPE-VI-102 SPEECHI

Comme la caméra, cet outil témoigne d'une volonté du site à s'adapter à la crise sanitaire.

La liseuse permet de filmer la documentation demandée lors d'inspections ou d'audits documentaires, et de projeter cette documentation sur un écran d'ordinateur via le logiciel fourni avec l'outil.

Cela permet ainsi de maintenir des distanciations sociales entre les inspecteurs/auditeurs et le personnel inspecté/audité si l'inspection/l'audit a lieu sur site. La projection de la documentation sur un écran permet d'éviter de réunir un trop grand nombre de personnes autour de la documentation étudiée, toujours dans le respect des distanciations sociales.

La liseuse permet également d'assurer les inspections et audits documentaires à distance. En effet, lorsque la documentation est filmée par l'appareil et retranscrite sur ordinateur, la personne inspectée/auditée peut effectuer un « partage d'écran » via l'application Zoom avec l'inspecteur/l'auditeur afin qu'il puisse également voir la documentation sur son propre

ordinateur. Cela permet d'effectuer des inspections et audits documentaires en distanciel, permettant de garantir les distances sociales et gestes barrières.

4.2.3 Utilisation de la visioconférence via Zoom

Par ailleurs, le logiciel de visioconférence Zoom est un outil qui s'est avéré primordial sur le site de Vitry, en cette période de crise sanitaire.

En effet, ce logiciel permet tout d'abord de continuer de travailler efficacement en équipe pour le personnel en télétravail. Son utilisation est quotidienne, notamment pour les réunions et formations à réaliser dans le cadre de la préparation aux inspections et audits de l'année en cours.

Ce logiciel permet de partager à d'autres utilisateurs les différents modules de formation, mais également les procédures ou tout autre document professionnel.

Les inspections et audits à distance et en présentiel se font également par l'intermédiaire de ce logiciel. Il permet de communiquer aisément avec l'auditeur lors des inspections et audits à distance. En présentiel, ce logiciel permet également à la *Backroom* de pouvoir suivre en direct le déroulement de l'inspection/audit au sein de la *Frontroom*.

Lors d'audits à distance, le facilitateur peut se servir de Zoom pour créer une salle d'attente virtuelle pour les audités. Ainsi, les audités sont tous connectés à Zoom et patientent dans cette salle d'attente virtuelle, puis le facilitateur fait rentrer l'audité concerné par la requête de l'auditeur sur le live, afin qu'il présente le sujet d'intérêt. Cela permet de s'assurer de la présence de tous les audités sur Zoom, et de les sélectionner selon les requêtes faites durant l'audit, en évitant de devoir contacter le personnel un à un pour qu'il se connecte.

Le fait de ne pas connecter tous les membres audités sur le live évite qu'il y ait des interférences de bruit ou bien organisationnelle. L'audité pourra ainsi intégrer la salle d'attente lorsqu'il aura été coaché au préalable pour présenter son sujet.

Cela permet également à l'auditeur de ne s'entretenir uniquement qu'avec la personne concernée par la requête.

4.2.4 Utilisation de Microsoft SharePoint

Durant les inspections et audits, Sanofi utilise également Microsoft SharePoint, qui sera également utile pour les inspections et audits en distanciel.

Ce logiciel permet de partager en temps réel de la documentation interne à l'entreprise avec les inspecteurs et auditeurs, via un ordinateur. Cependant, les documents partagés peuvent uniquement être lus et non téléchargé ni enregistré, ce qui permet d'assurer la confidentialité des documents partagés. De plus, l'accès à Microsoft SharePoint est restreint, permettant de contrôler la visibilité de la documentation inspectée.

Conclusion

L'inspection réglementaire est un processus obligatoire exigé par les Bonnes Pratiques de Fabrication, permettant de contrôler la qualité des médicaments fabriqués et de vérifier la conformité aux BPF et référentiels en vigueur de l'entreprise.

Les exigences de l'industrie pharmaceutique étant de plus en plus strictes, les entreprises pharmaceutiques doivent continuellement améliorer leur Système Qualité afin de rester conforme aux BPF. Le Groupe Sanofi élabore ainsi des lignes directrices plus strictes que les exigences réglementaires, auxquels Sanofi Vitry doit se conformer, assurant à l'entreprise d'être toujours conforme aux Bonnes Pratiques de Fabrication.

La mise en place d'audits internes et d'auto-inspections, qui sont des processus exigés par les BPF, permettent ainsi aux entreprises d'évaluer la mise en application et l'efficacité de leur Système Qualité pharmaceutique, en accord avec les lignes directrices de l'ANSM. Ces processus, couplés à une préparation interne (ex. Programme d'*Inspection Readiness* chez Sanofi) assure aux entreprises une préparation importante pour les inspections réglementaires.

En 2020, la crise du COVID-19 a été marquante pour l'industrie pharmaceutique et les autorités de santé, dont les activités sur site ont fortement été ralenties. Cette même année a vu émerger les inspections à distance, auxquelles Sanofi Vitry a dû faire face rapidement.

Cette crise témoigne des défis permanents rencontrés dans le monde pharmaceutique, et du potentiel des entreprises à s'adapter rapidement et à développer continuellement leur Système Qualité.

Enfin, malgré les aléas de connexion, les inspections à distance se sont révélées efficaces. Elles permettent aux auditeurs une meilleure préparation, grâce au partage de la documentation à distance, en amont des inspections. Mais l'inspection à distance peut-elle réellement substituer à l'inspection sur site ?

Bibliographie

1. Agence Nationale de sécurité du médicament et des produits de santé – Guide des Bonnes Pratiques de Fabrication. *Annexe 2 – Fabrication des substances actives et des médicaments biologiques à usage humain*, 08/04/2021, 408 p. [Consulté le 30/01/2021]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/documents/referance/bonnes-pratiques-de-fabrication-de-medicaments-a-usage-humain>
2. Agence Nationale de sécurité du médicament et des produits de santé – Guide des Bonnes Pratiques de Fabrication. *Partie I : Bonnes Pratiques de Fabrication des médicaments à usage humain. Chapitre 9 : Auto-inspection*, 08/04/2021, 408 p. [Consulté le 30/01/2021]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/documents/referance/bonnes-pratiques-de-fabrication-de-medicaments-a-usage-humain>
3. Agence Nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. *COVID-19 – Inspections / Mesures administratives* ; [en ligne]. Publié le 26/11/2020 – Mis à jour le 17/03/2021. [Consulté le 28/07/2021]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/covid-19-inspections-mesures-administratives>
4. Agence Nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. *Nos missions – Assurer la sécurité des produits de santé* ; [en ligne]. [Consulté le 07/03/2021]. Disponible sur : [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Processus-d-inspection/Processus-et-rapports-d-inspection/\(offset\)/1](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Processus-d-inspection/Processus-et-rapports-d-inspection/(offset)/1)
5. Agence Nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. *L'inspection* ; [en ligne]. [Consulté le 08/03/2021]. Disponible sur : [https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-generiques/L-inspection/\(offset\)/3#paragraph_92667](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-generiques/L-inspection/(offset)/3#paragraph_92667)
6. Agence Nationale de sécurité du médicament et des produits de santé – Les suites de l'inspection : mesures administratives. *Injonctions, Décisions de suspensions d'activités*

ou de produits et Sanctions financières ; [en ligne]. [Consulté le 23/05/2021] Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/page/les-suites-de-linspection-mesures-administratives>

7. Code de la santé publique - Partie législative (Articles L1110-1 à L6441-1) - Cinquième partie : Produits de santé (Articles L5111-1 à L5542-2) - Livre III : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Articles L5311-1 à L5324-1) - Titre Ier : Missions et prérogatives (Articles L5311-1 à L5313-4) – Chapitre Ier : Missions. Article L5311-1. Version en vigueur depuis le 04 août 2021 ; [en ligne]. [Consulté le 20/08/2021]. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000033897163/
8. Code de la santé publique - Partie législative (Articles L1110-1 à L6441-1) - Cinquième partie : Produits de santé (Articles L5111-1 à L5542-2) - Livre III : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Articles L5311-1 à L5324-1) - Titre Ier : Missions et prérogatives (Articles L5311-1 à L5313-4) – Chapitre II : Prérogatives. Articles L5312-1 à L5312-5. Version en vigueur au 03 septembre 2021 ; [en ligne]. [Consulté le 03/09/2021]. Disponibles sur : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000006171402/#LEGISCTA000006171402
9. Code de la santé publique - Partie législative (Articles L1110-1 à L6441-1) - Cinquième partie : Produits de santé (Articles L5111-1 à L5542-2) - Livre IV : Sanctions pénales et financières (Articles L5411-1 à L5472-3) – Titre VII : Mise en œuvre des sanctions financières (Articles L5471-1 à L5472-3) – Chapitre Ier : Sanctions financières prononcées par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Article L. 5471-1 et L.5471-2). Version en vigueur au 03 septembre 2021 ; [en ligne]. [Consulté le 03/09/2021] Disponibles sur : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000028350712/#LEGISCTA000028352373
10. Code de la santé publique - Partie législative (Articles R1110-1 à R6431-76) - Cinquième partie : Produits de santé (Articles R5112-1 à R5521-2) - Livre IV : Sanctions pénales et financières (Articles R5411-1 à R5471-1) – Titre VII : Mise en œuvre des sanctions financières (Article R5471-1) – Chapitre unique : Sanctions

financières prononcées par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Article R5471-1. Version en vigueur depuis le 01 février 2014 ; [en ligne]. [Consulté le 03/09/2021] Disponibles sur : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000028541445/

11. Commission Européenne – L'UE dans le monde. *Coopération internationale en matière de produits pharmaceutiques* ; [en ligne]. [Consulté le 10/08/2021]. Disponible sur : https://ec.europa.eu/health/international_cooperation/pharmaceuticals_fr
12. Conseil de l'Europe – EDQM. *Vision, Mission & Valeurs* ; [en ligne]. [Consulté le 29/07/2021]. Disponible sur : <https://www.edqm.eu/fr/Missions-valeurs-DEQM-604.html>
13. Conseil de l'Europe. *EDQM et inspections BPF à distance en temps réel des fabricants de substances actives pendant la pandémie de COVID-19 : quand l'innovation surmonte l'adversité* ; [en ligne]. [Consulté le 28/07/2021]. Disponible sur : <https://www.edqm.eu/fr/edqm-et-inspections-bpf-distance-en-temps-reel-fabricants-de-substances-actives-pendant-pandemie-de>
14. EudraLex – Volume 4 – *Chapter 9 : Self inspection* ; [en ligne]. [Consulté le 13/05/2021]. Disponible sur : <https://www.gmp-compliance.org/guidelines/gmp-guideline/eu-gmp-chapter-9-self-inspection>
15. EudraLex – The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Volume 4. *EU guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use*. Annex 2 – Manufacture of Biological active substances and Medicinal Products for Human Use ; [en ligne]. [Consulté le 14/05/2021]. Disponible sur : <https://www.gmp-compliance.org/guidelines/gmp-guideline/eu-gmp-annex-2-manufacture-of-biological-medicinal-products-for-human-use>
16. EudraLex – Volume 4 – Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines ; [en ligne]. [Consulté le 12/05/2021]. Disponible sur : https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4_fr

17. HAMIMED, Sawsen. « Enregistrement, maintien et retrait des médicaments essentiels dans les pays émergents ». Thèse de doctorat, Université de Rouen, 2019, 76p. [Consulté le 31/01/2021]. Disponible sur : <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02445510/document>
18. Ministère de l'économie, des finances et de la relance. *La reconnaissance mutuelle* ; [en ligne]. Mis à jour le 22/06/2020. [Consulté le 13/03/2021]. Disponible sur : [https://www.entreprises.gouv.fr/fr/libre-circulation-des-produits/la-libre-circulation-des-marchandises-europe/la-reconnaissance#:~:text=Le%20r%C3%A8glement%20\(UE\)%202019%2F515%20du%20Parlement%20europ%C3%A9en%20et,du%20principe%20de%20reconnaissance%20mutuelle](https://www.entreprises.gouv.fr/fr/libre-circulation-des-produits/la-libre-circulation-des-marchandises-europe/la-reconnaissance#:~:text=Le%20r%C3%A8glement%20(UE)%202019%2F515%20du%20Parlement%20europ%C3%A9en%20et,du%20principe%20de%20reconnaissance%20mutuelle)
19. MOUCHATY, Edmond-Noël. « Inspections, auto-inspection et inspection readiness dans l'industrie pharmaceutique. Illustration par un apprentissage à Sanofi Pasteur (69). AFFSAPS : Bilan et perspectives ». Thèse de doctorat, Université de Limoges, 2011, 141p. [Consulté le 31/03/2021]. Disponible sur : <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01232245/document>
20. Norme ISO 9000 : 2015. *Systèmes de management de la qualité — Principes essentiels et vocabulaire* ; [en ligne]. [Consulté le 07/03/2021]. Disponible sur : <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:9000:ed-4:v2:fr>
21. Norme ISO 19011 : 2018. *Lignes directrices pour l'audit des systèmes de management* ; [en ligne]. [Consulté le 20/04/2021]. Disponible sur : <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:70017:fr>
22. Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme. PIC/S ; [en ligne]. [Consulté le 10/08/2021]. Disponible sur : <https://picscheme.org/en/about-introduction-in-french>
[consulté le 10/08/2021](#)
23. U.S. Food and Drug Administration. *Inspection Classification Database* ; [en ligne]. [Consulté le 16/06/2021]. Disponible sur : <https://www.fda.gov/inspections->

[compliance-enforcement-and-criminal-investigations/inspection-classification-database](#)

24. U.S. Food and Drug Administration. *CFR – Code of Federal Regulations Title 21* ; [en ligne]. [Consulté le 03/09/2021]. Disponible sur : <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents>

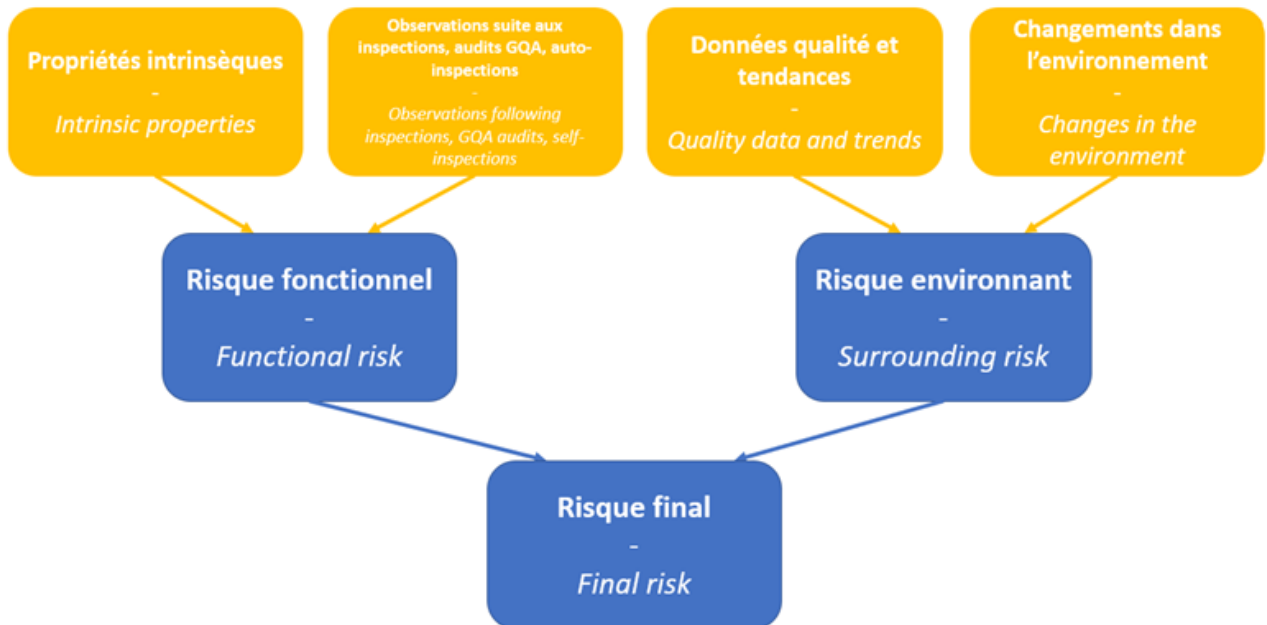
25. U.S. Food and Drug Administration. *Remote Interactive Evaluations of Drug Manufacturing and Bioresearch Monitoring Facilities During the COVID-19 Public Health Emergency Guidance for Industry. Guidance for Industry*. Avril 2021. 13p. ; [en ligne]. [Consulté le 05/04/2021]. Disponible sur : <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/remote-interactive-evaluations-drug-manufacturing-and-bioresearch-monitoring-facilities-during-covid>

26. U.S. Food and Drug Administration. *Guidance for Industry. Circumstances that Constitute Delaying, Denying, Limiting, or Refusing a Drug Inspection*. Octobre 2014. 11p. ; [en ligne]. [Consulté le 04/04/2021]. Disponible sur : <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/circumstances-constitute-delaying-denying-limiting-or-refusing-drug-inspection>

Annexes

Annexe I - Méthode de calcul de l'analyse de risques

Données entrantes – *incoming data*



Risque fonctionnel
Functional risk

Le risque fonctionnel est obtenu par croisement du score des propriétés intrinsèques et du score des observations suite aux inspections réglementaires, audits GQA et auto-inspections.

The functional risk is obtained by crossing the score of intrinsic properties and the score of observations following regulatory inspections, GQA audits and self-inspections.

		Propriétés intrinsèques <i>Intrinsic properties</i>		
		1	2	3
Observations suite aux inspections réglementaires, audits GQA et auto-inspections <i>Observations following regulatory inspections, GQA audits and self-inspections</i>	1	1	1	2
	2	1	2	3
	3	2	3	3

Risque environnant
Surrounding risk

Le risque environnant est obtenu par croisement du score des données qualité et tendances et du score des changements dans l'environnement.

The surrounding risk is obtained by crossing the score for quality data and trends and the score for changes in the environment.

		Données qualité et tendances <i>Quality data and trends</i>		
		1	2	3
Changements dans l'environnement <i>Changes in the environment</i>	1	1	1	2
	2	1	2	3
	3	2	3	3

RISQUE FINAL
FINAL RISK

Le risque final est obtenu par croisement du risque fonctionnel et du risque environnant.

The final risk is obtained by crossing the functional risk and the surrounding risk

		<i>Risque fonctionnel</i> <i>Functional risk</i>		
		1	2	3
<i>Risque environnant</i> <i>Surrounding risk</i>	1	1	1	2
	2	1	2	3
	3	2	3	3

Esteban DHOURY

Management du Système Qualité par la mise en place du programme d'auto-inspections, des audits internes et de l' « *Inspection Readiness* » pour la préparation des inspections réglementaires.

Thèse d'Exercice pour le Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

Résumé :

L'inspection réglementaire est une exigence des Bonnes Pratiques de Fabrication. Les autorités réglementaires réalisent des inspections afin de contrôler la qualité des médicaments fabriqués, de vérifier la conformité aux BPF et référentiels en vigueur, la conformité des dossiers de lots ainsi que les opérations réalisées conformément au dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). Afin de se préparer aux inspections réglementaires, les entreprises pharmaceutiques mettent en place des auto-inspections et des audits internes, requis également par les BPF. A partir de l'année 2020, les entreprises et autorités de santé ont dû faire face à la crise sanitaire liée à la COVID-19, et ont mis en place des inspections à distance.

Cette thèse présente la préparation aux inspections réglementaires et l'adaptation à la crise sanitaire, sur le site de SANOFI à Vitry-sur-Seine.

Mots clés : Inspection – Audit – Auto-inspection – ANSM - Qualité

JURY

Président : Romuald MENTAVERRI, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

Directrice : Meriem TOLBI, Responsable Compliance, Audit et Inspection

Membre du JURY : Nathalie BERINGER, Docteure en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement le 25 Mars 2022, à la Faculté de Pharmacie d'Amiens.

