



HAL
open science

Qualification d'un équipement pour une mise en conformité à l'annexe 11 des Bonnes Pratiques de Fabrication. Application à un osmomètre

Marie-Charlotte Bernard

► To cite this version:

Marie-Charlotte Bernard. Qualification d'un équipement pour une mise en conformité à l'annexe 11 des Bonnes Pratiques de Fabrication. Application à un osmomètre. Sciences pharmaceutiques. 2023. dumas-04043101

HAL Id: dumas-04043101

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04043101v1>

Submitted on 23 Mar 2023

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA
FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 16 MARS 2023

PAR

Mme Marie-Charlotte BERNARD

Né(e) le 7 Juillet 1997 à Marseille

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :

**Qualification d'un équipement pour une mise en
conformité à l'annexe 11 des Bonnes Pratiques de
Fabrication.
Application à un osmomètre**

JURY :

Président : M. Alain NICOLAY

Membres : Mme Véronique ANDRIEU ; Mme Gabrielle TELLIER

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	M. Jean-Paul BORG
<i>Vice-Doyens :</i>	Mme Florence SABATIER-MALATERRE, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT, Mme Alexandrine BERTAUD
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, Mme Alexandrine BERTAUD, M. David BERGELFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, M. Philippe GARRIGUE, M. Guillaume HACHE, M. Thierry TERME
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE, Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Philippe CHARPIOT, M. Riad ELIAS
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Sylvie BUREAU
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Manon BONIFAY
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC M. François DEVRED
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE	Mme Odile RIMET-GASPARINI Mme Pascale BARBIER Mme Manon CARRE M. Gilles BREUZARD Mme Alessandra PAGANO
GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE	M. Eric SEREE-PACHA Mme Véronique REY-BOURGAREL
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Pierre REBOUILLON M. Emmanuel CAUTURE Mme Véronique ANDRIEU Mme Marie-Pierre SAVELLI
BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE	M. Jérémy MAGALON Mme Carole SIANI Mme Muriel MASI

ENSEIGNANT CDI

ANGLAIS	Mme Angélique GOODWIN
---------	-----------------------

A.H.U.

PHARMACOTECHNIE	Mme Mélanie VELIER
-----------------	--------------------

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE
Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE**PROFESSEURS**

BIOLOGIE CELLULAIRE	M. Jean-Paul BORG
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE Mme Laurence CAMOIN-JAU Mme Florence SABATIER-MALATERRE Mme Nathalie BARDIN M. Romaric LACROIX
MICROBIOLOGIE	M. Jean-Marc ROLAIN M. Philippe COLSON
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN Mme Sandra GHAYAD
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU Mme Alexandra WALTON

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Amandine BONIFAY
----------------------------	----------------------

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

PRATIQUE OFFICINALE	M. Jérôme JOUVE Mme Emmanuelle TONNEAU-PFUG
---------------------	--

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE - PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC
CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	Mme Sok Siya BUN

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOGRAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL M. Quentin ALBERT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS M. Charles DESMARCHELIER M. Mathieu CERINO
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Duje BURIC M. Pascal PRINDERRE
CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE	Mme Sandrine ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE Mme Fanny MATHIAS
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Béatrice BAGHDIKIAN M. Elnur GARAYEV

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	Mme Haïfa LAYACHI RAHABI M. Cyril PUJOL
DROIT ET ETHIQUE	Mme Laurie PAHUS
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA
DISPOSITIFS MEDICAUX	Mme Valerie MINETTI-GUIDONI

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE M. Joseph CICCOLINI
TOXICOLOGIE GENERALE	Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD Mme Marie-Anne ESTEVE
PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET
PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE	Mme Anaïs MOYON
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA Mme Anne RODALLEC M. Nicolas FABRESSE
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Pierre-Henri VILLARD

A.H.U.

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE	M. Vincent NAIL
PHARMACIE CLINIQUE	Mme Maeva MONTALEYTANG Mme Charlotte BERARD

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Annie CILIA, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Yann COTTE, Pharmacien Assistant
M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Nicole FRANCOIS, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire
Mme Céline HIRSCH, Pharmacien Conseil de l'Assurance Maladie
Mme Christelle LABRANDE, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Florence LEANDRO-DIJON, Pharmacien adjoint
Mme Nathalie MARTIN, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Sophie MERLIN, Pharmacien Assistant
Mme Vanessa METZ, Pharmacien hospitalier
Mme Alice PERINEAU, Pharmacien Assistant
Mme Florence PEYRON, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire
M. Bertrand POURROY, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché
M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier
M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 23 février 2023

A mes parents, ma sœur, mon frère, ma famille et mes amis proches.

Remerciements

Tout d'abord, je tiens à remercier Mr Alain NICOLAY, de m'avoir accordé l'honneur d'être mon président de jury de thèse.

Merci à Mme Véronique ANDRIEU d'avoir accepté d'être ma directrice de thèse, de m'avoir aidée à l'accomplissement de l'écriture de mon manuscrit de par ses conseils durant cette dernière année d'études de pharmacie.

Un grand merci à Mme Gabrielle TELLIER, ma co-directrice de thèse, pour tout le temps qu'elle m'a accordé durant ces derniers mois, de son aide très précieuse dans l'accomplissement de ce projet et pour tous ses conseils bienveillants. Merci à elle de m'avoir aidée à perfectionner cette thèse grâce à son expérience, je lui en suis reconnaissante.

Mes remerciements vont aussi à ma famille à qui je dédie cette thèse qui a permis l'accomplissement de ce long travail grâce à son soutien quotidien, merci à ma mère, mon père, ma sœur et mon frère, mes deux grands-mères, mes deux grands-pères, ma marraine, mon parrain, mes tantes et tous mes cousins.

Je voulais également remercier toutes les personnes avec qui j'ai eu la chance de collaborer et d'échanger tout au long de mes années d'études de pharmacie et au cours de mes expériences professionnelles. Merci à Raphaël, Sophie, Vanessa, Grégory, Charlotte, Anis, Pauline et tant d'autres.

Un grand merci à tous mes amis proches présents aujourd'hui, pour tous les bons moments partagés ensemble au fil des années, leur présence, leur écoute et leur bonne humeur sans faille. Ces années de pharmacie m'ont permis de rencontrer des amis incroyables. Merci à Ilona, Élixa, Alexandra et Jonathan, Ilona, mon binôme de TP de pharmacie, même si tu ne peux pas être présente je pense fort à toi. Merci à Camille d'être toujours là depuis le collège. Merci à Sarah, Lucie et Cindy d'avoir fait de ma dernière année d'études, l'une des plus mémorable.

Merci à toutes les personnes présentes aujourd'hui qui sont venues partager ce moment à mes côtés, votre présence me touche beaucoup et je ne l'oublierai pas, merci à Blanche, Marine, Mélanie, Loïc, Maxime, Marianne, les familles Placidi, Roux et Nigoghossian...

Et pour finir je tiens à remercier plus particulièrement mes parents, Camille et Jauféré qui sont les personnes qui me sont le plus chères, j'espère qu'ils seront fiers de moi, merci pour votre soutien depuis toujours, et encore merci à ma mère, pour tout le temps qu'elle a passé à relire cette thèse.

« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »

Table des matières

INTRODUCTION	17
1^{ER} CHAPITRE :	18
PRINCIPE, GESTION D'INTÉGRITÉ DES DONNÉES,.....	18
QUALIFICATION ET VALIDATION	18
I. L'INTÉGRITÉ DES DONNÉES.....	19
A. INTRODUCTION	19
B. DEFINITIONS	20
1. <i>Les métadonnées</i>	<i>20</i>
2. <i>Le cycle de vie d'une donnée BPF.....</i>	<i>21</i>
3. <i>Le principe ALCOA +</i>	<i>22</i>
4. <i>L'audit trail.....</i>	<i>30</i>
5. <i>La sauvegarde des données</i>	<i>31</i>
C. CONTEXTE REGLEMENTAIRE.....	31
1. <i>Les Bonnes Pratiques de Fabrication.....</i>	<i>31</i>
2. <i>21 CFR part 11.....</i>	<i>33</i>
D. L'IMPORTANCE DE L'INTEGRITE DES DONNEES	36
1. <i>Contexte</i>	<i>36</i>
2. <i>Exemples d'écarts</i>	<i>37</i>
3. <i>Exemples d'injonctions et d'une warning letter</i>	<i>39</i>
II. LA QUALIFICATION ET LA VALIDATION.....	42
A. LA QUALIFICATION	42
1. <i>Introduction</i>	<i>42</i>
2. <i>Généralités et définitions</i>	<i>42</i>
3. <i>Chronologie de la qualification</i>	<i>44</i>
4. <i>Le cahier des charges de l'utilisateur (CCU)</i>	<i>44</i>
5. <i>Le plan directeur de validation (PDV).....</i>	<i>45</i>
6. <i>Qualification de conception</i>	<i>45</i>

7.	<i>Test d'acceptation en usine (TAU) / Test d'acceptation sur site (TAS)</i>	46
8.	<i>Qualification d'installation</i>	46
9.	<i>Qualification opérationnelle</i>	48
10.	<i>Qualification de performance</i>	49
11.	<i>La requalification</i>	50
12.	<i>Gestion des non-conformités</i>	51
B.	LA VALIDATION	53
1.	<i>Introduction</i>	53
2.	<i>Définitions</i>	53
3.	<i>Généralités</i>	54
4.	<i>Le projet : la validation</i>	55
5.	<i>La phase opérationnelle</i>	59
6.	<i>La revalidation</i>	66
C.	CONCLUSION	67
2^{EME}	CHAPITRE :	68
	APPLICATION A UN OSMOMETRE	68
I.	INTRODUCTION ET CONTEXTE	69
II.	OBJECTIF	69
III.	L'OSMOMETRE DANS LE CONTROLE QUALITE DE LA DOPAVIEW®	70
A.	DEFINITION	70
B.	OBJECTIF	70
C.	L'OSMOLALITE	71
1.	<i>Définition</i>	71
2.	<i>Méthode</i>	71
D.	MODE D'UTILISATION	72
1.	<i>Réactifs et matériels</i>	72
2.	<i>Réalisation d'une mesure</i>	72
E.	LES SPECIFICATIONS.....	73

IV. LA MAITRISE DES CHANGEMENTS.....	73
A. DEFINITION	73
B. OBJECTIF	74
C. DESCRIPTION DU PROCESSUS GLOBAL	74
V. DEPLOIEMENT DU PROJET	77
A. DESCRIPTION DU PROJET	77
1. <i>Définition</i>	77
2. <i>Principe du PDCA</i>	77
3. <i>Application au projet</i>	78
B. LA PLANIFICATION (PLAN)	80
1. <i>Le CAPA</i>	80
2. <i>Le changement</i>	83
3. <i>Évaluation de la criticité du système</i>	87
C. LA REALISATION (DO).....	88
1. <i>La mise à jour documentaire</i>	88
2. <i>La formation du personnel</i>	96
3. <i>Les résultats de la qualification</i>	97
4. <i>La validation du logiciel</i>	100
5. <i>La mise en production</i>	108
D. LA VERIFICATION (CHECK)	109
1. <i>Revue d'efficacité à 3 mois</i>	109
2. <i>Le plan de qualification annuel</i>	109
3. <i>La conformité des standards</i>	110
E. L'AJUSTEMENT (ACT).....	110
1. <i>Revue d'efficacité à long terme : revue annuelle produit</i>	110
2. <i>Revue des anomalies</i>	111
CONCLUSION	114
BIBLIOGRAPHIE.....	115

Liste des abréviations

AAA : Advanced accelerator applications
AMM : Autorisation de mise sur le marché
ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament
APR : Annual product review
AQ : Assurance qualité
BPF : Bonne pratique de fabrication
CAPA : Action corrective et action préventive
CCU : Cahier des charges utilisateur
CFR : Code of federal regulations
CQ : Contrôle qualité
DDL : Dossier de lot
DI : Data integrity
EMA : Agence européenne du médicament
FDA : Food and drug administration
GED : Gestion documentaire électronique
GDPR : General data protection regulation
GMP : Good manufacturing practice
GxP : Good x practice
HPLC : Chromatographie liquide haute performance
ICH : Conseil international d'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain
IPC : In process control
OOS : Out of specification
PDV : Plan directeur de validation
PE : Pharmacopée européenne
QC : Qualification de conception
QI : Qualification d'installation
QO : Qualification opérationnelle
QP : Qualification de performance
SI : Système informatisé
TAS : Test d'acceptation sur site

TAU : Test d'acceptation usine

TEP : Tomographie par émission de positons

Liste des Figures

Figure 1 : Illustration d'une donnée.....	20
Figure 2 : Exemple des données sur un ticket de mesure	21
Figure 3 : Processus ALCOA	22
Figure 4 : Processus ALCOA +	28
Figure 5 : Augmentation des exigences lors des inspections.....	36
Figure 6 : Écart n°4 de l'injonction n°2022-MP-078-INJ	39
Figure 7 : Écart issu de l'injonction n° 2021-MP-090-INJ	40
Figure 8 : Extrait de la warning letter	40
Figure 9 : Chronologie de la qualification	44
Figure 10 : Relation entre l'osmolalité et la dépression	71
Figure 11 : Réalisation d'une mesure sur l' OsmoTECH	72
Figure 12 : Processus d'un changement	74
Figure 13 : PDCA du projet.....	78
Figure 14 : Tableau d'évaluation GxP.....	87
Figure 15 : Fiche d'essai.....	90
Figure 16 : Fiche d'essai QO.....	92
Figure 17 : Fiche d'essai QO (standard).....	93
Figure 18 : Fiche d'essai QP	93
Figure 19 : OsmoTECH.....	94
Figure 20 : Prélèvement de l'échantillon.....	94
Figure 21 : Ticket de mesure	95
Figure 22: Exemple cahier de route	95
Figure 23 : Résultats de l'essai QI pour l'osmomètre du CQ1.....	98
Figure 24 : Paramétrage de la date et de l'heure.....	102
Figure 25 : Données identiques sur l'écran, l'audit trail et le ticket.....	104
Figure 26 : Exemple audit trail	104
Figure 27 : Exemple items verrouillés	105
Figure 28 : Paramétrage du mot de passe	106
Figure 29 : Fichier de suivi des qualifications	109

Introduction

L'intégrité des données est une préoccupation majeure de ces dernières années en particulier dans le secteur de l'industrie pharmaceutique où les exigences réglementaires sont de plus en plus nombreuses.

Le respect de l'intégrité des données passe par plusieurs étapes, de la discipline, une sensibilisation à l'éthique, le respect des bonnes pratiques de fabrication, et bien d'autres encore. L'importance grandissante du respect de l'intégrité des données sera détaillée dans le premier chapitre.

Nous verrons comment ce principe est respecté sur un site de production de Advanced Accelerator Applications (AAA) impliqué dans la fabrication de médicaments radiopharmaceutiques, au travers de la mise en place d'une action préventive visant à respecter l'intégrité des données impliquées lors du contrôle qualité de la DOPAVIEW®.

Le but est d'expliquer le déroulement de toutes les étapes nécessaires à la mise en place d'un nouvel équipement suite à la mise en évidence de la non-conformité des osmomètres utilisés par AAA aux bonnes pratiques de fabrication (BPF) par rapport à l'annexe 11 : système informatisé.

Ces étapes comprennent notamment la qualification de cet équipement et la validation du logiciel conformément aux exigences des bonnes pratiques de fabrication.

1^{er} CHAPITRE :

**PRINCIPE, GESTION D'INTÉGRITÉ
DES DONNÉES,
QUALIFICATION ET VALIDATION**

I. L'INTÉGRITÉ DES DONNÉES

A. INTRODUCTION

L'intégrité des données désigne l'état des données qui, lors de leur traitement, de leur conservation ou de leur transmission, ne subissent aucune altération ou destruction volontaire ou accidentelle, et conservent un format permettant leur utilisation.

Le but de l'intégrité des données est de garder, protéger l'état des données pour pouvoir prouver qu'elles n'ont subi aucune altération ou suppression pendant la période de création, traitement ou autre et qu'elles gardent toutes les caractéristiques qui permettent de les utiliser.

Cela s'applique de manière équivalente à toutes sortes de données (papier ou électronique) et à tout le cycle de vie des données.

L'intégrité des données correspond à la mesure dans laquelle toutes les données doivent être complètes, cohérentes et précises tout au long de leur cycle de vie. (Bezzene, 2017)

La Food and Drug Administration (FDA) donne une définition de l'intégrité des données dans un guide : Data Integrity and Compliance With Drug CGMP Questions and Answers Guidance for Industry. (FDA, Data Integrity and Compliance With Drug CGMP, 2008)

« Dans le cadre de ce guide, l'intégrité des données fait référence à l'exhaustivité, la cohérence et l'exactitude des données. Les données complètes, cohérentes et exactes doivent être attribuables, lisibles, enregistrées en même temps : contemporaines, être des originaux ou des copies conformes et être exactes (ALCOA).

L'intégrité des données est essentielle tout au long de leur cycle de vie cGMP (current good manufacturing practices), notamment lors de la création, de la modification, du traitement, de la maintenance, de l'archivage, de la récupération, de la transmission et de l'élimination après la fin de la période de conservation de l'enregistrement.

La conception et les contrôles du système doivent permettre de détecter facilement les erreurs, les omissions et les résultats aberrants tout au long du cycle de vie des données. » (FDA, Data Integrity and Compliance With Drug CGMP, 2008)

Les systèmes informatisés peuvent être soit des appareils simples il s'agira d'un système hybride. Soit des équipements connectés à un système informatisé complexe, il s'agira donc d'un système électronique.

L'intégrité des données n'est pas une nouvelle réglementation, elle est issue d'observations lors des inspections, de l'évolution technologique et de textes réglementaires applicables. Le but est d'apporter une nouvelle approche dans la gestion et le contrôle des données.

Afin de garantir l'intégrité des données, le système qualité mis en place doit être le plus compétent possible au travers de contrôle organisationnel tel que l'application des bonnes pratiques documentaires, d'audits, de la conformité des systèmes informatisés, d'une bonne remontée des défauts d'intégrité des données, etc. Également au travers des contrôles techniques (protection, authentification, conservation des données...) et des contrôles opérationnels avec le renforcement de l'application des procédures, la mise en place de mesures permettant d'éviter les erreurs de manipulation des données notamment les erreurs humaines pour cela il faut éviter les interventions manuelles. Tous ces contrôles permettent donc un système qualité efficace et des données fiables. (V.ARNARD, 2017)

B. DEFINITIONS

Une donnée correspond à une « Représentation conventionnelle d'une information en vue de son traitement informatique. » (LAROUSSE, Dictionnaire, Donnée, s.d.)

1. LES METADONNEES

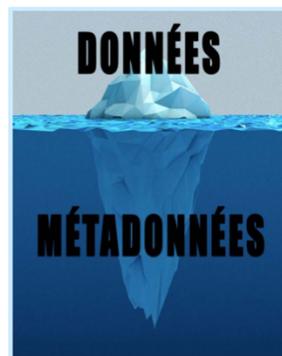


Figure 1 : Illustration d'une donnée

Les métadonnées sont des données sur les données, elles ont comme but d'informer sur le contexte ou encore la relation avec les données primaires/brutes. Elles permettent de préserver l'exactitude, l'exhaustivité, le contenu et la signification des données. (Bezzanine, 2017)

Les métadonnées incluent des éléments tels que l'horodatage indiquant la date et l'heure d'acquisition des données, l'identifiant de la personne qui a effectué l'analyse ou le test générant les données, l'identifiant de l'équipement utilisé pour générer les données, l'état du matériau, le numéro d'identification et les pistes de vérification.

Ces données doivent être conservées pendant la période relative à la conservation du dossier avec les métadonnées associées pour reconstituer l'activité BPF. (FDA, Data Integrity and Compliance With Drug CGMP, 2008). En effet, si nous prenons l'exemple de AAA les dossiers de lot doivent être conservés pendant une période de 5 ans.



```
OsmoTECH
Advanced Instruments
Version logiciel: 2.4
Version du progiciel: 2.1
Numéro de série:21091158A
=====
03/05/2022 14:10:57
ID utilisateur : MCB
ID échantillon:test 50 1
Osmolalité 55 mOsm/kg H2O
```

Figure 2 : Exemple des données sur un ticket de mesure

Par exemple, une donnée peut être un résultat d'analyse : 55 mOsm/kg par MCB le 3 Mai 2022 à 14h11.

Les métadonnées sont l'unité mOsm/kg, l'identification de l'opérateur ayant réalisé l'analyse, la date et l'heure. Toutes ces informations sont essentielles afin de comprendre et d'interpréter la donnée brute qui correspond au résultat d'analyse.

2. LE CYCLE DE VIE D'UNE DONNEE BPF

Le cycle de vie d'une donnée BPF/GxP (Good x Practices) correspond tout d'abord à la création d'une donnée BPF grâce aux données observées et mesurées. Ces données seront analysées, interprétées, traitées, synthétisées afin d'être utilisées dans les documents et les enregistrements qualifiés pour pouvoir réaliser des opérations pharmaceutiques, pour prendre des décisions BPF, libérer des lots, etc. Ensuite ces données sont stockées, archivées et peuvent être amenées à être soit récupérées ou soit détruites.

Les données BPF sont toutes données qui sont collectées ou traitées dans le cadre d'une activité BPF par exemple les données présentes dans les dossiers de lots, les enregistrements des qualifications, de validations ou encore les formations et les données de stabilité. (V.ARNARD, 2017)

3. LE PRINCIPE ALCOA +

Le principe ALCOA+ est un acronyme des termes : attribuable, lisible, contemporaine, originale et exacte. Le « + » fait référence aux termes : complète, cohérente, durable et disponible.

Le but est de garantir l'intégrité des données papier comme électronique.

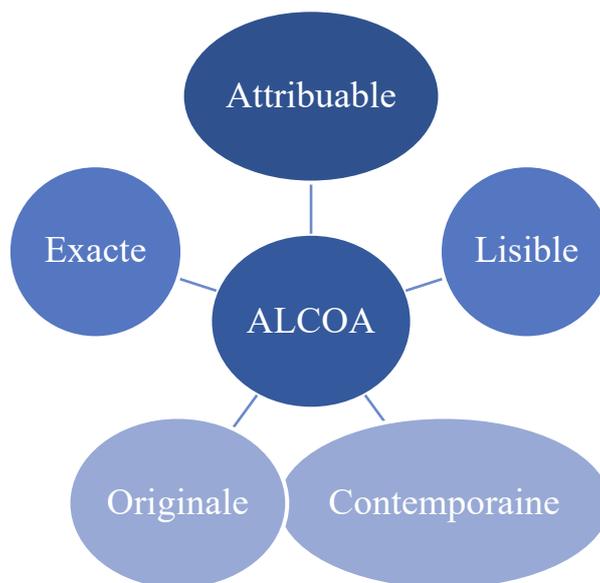


Figure 3 : Processus ALCOA

A : Attributable (Attribuable)

Le terme attribuable permet d'identifier la source des données « de l'attribuer à quelqu'un ou à quelque chose. » (LAROUSSE, Dictionnaire, Attribuable, s.d.) Celles-ci pourront être attribuées à une personne grâce à la mention de son identifiant.

Plusieurs points présents dans les bonnes pratiques de fabrication (BPF) évoquent le terme attribuable, voici quelques exemples dans la partie II et l'annexe 11 :

- Partie II, 4.9 : « Toute correction apportée à un document doit être signée et datée ; la correction devant permettre la lecture de la mention originale. Le cas échéant, le motif de la correction doit être noté. » (ANSM, 2020)
- Partie II, 5.43 « Toute modification effectuée sur les données doit être enregistrée et spécifiés, l'enregistrement précédent, l'auteur de la modification, et le moment où celle-ci a été effectuée. » (ANSM, 2020)
- Annexe 11, 12.4. « Les systèmes de gestion des données et des documents doivent être conçus pour enregistrer l'identité des utilisateurs impliqués dans la saisie, la modification, la confirmation ou la suppression de données, y compris la date et l'heure. » (ANSM, 2020)

Afin de garantir l'attribution des données, un identifiant et un mot de passe doivent être assignés pour chaque individu afin de pouvoir identifier à tout moment l'auteur de la modification et le moment où cette modification a été réalisée. Une déconnection automatique permettra d'éviter qu'un individu réalise une analyse avec le compte d'une autre personne.

Par exemple, si un technicien réalise une opération relative à la production d'un lot avec le compte d'une autre personne, il faudra faire une déviation en investiguant car les données ne sont donc plus attribuables à la bonne personne.

Comme cité précédemment, lorsqu'une modification est faite sur les données brutes, celles-ci doivent rester visibles, mentionner l'auteur de la modification, et le moment où celle-ci a été effectuée. Nous pouvons introduire le principe de CLIDE qui permet de corriger des données.

- **C** : Correct : Il faudra vérifier que les informations soient correctes et les corriger le cas échéant.
- **L** : Ligne : Si des informations sont incorrectes, nous devons rayer avec une ligne l'information à corriger, afin de garder l'information initiale visible.
- **I** : Initiales : La personne qui a réalisé la modification devra mettre sa signature afin de l'identifier.
- **D** : Date : La date du jour de la modification devra être apposée à côté de la signature.
- **E** : Explication : Un commentaire devra expliquer la raison de la modification.

Par exemple sur un document papier si je veux corriger une erreur sur le numéro de lot, je barre proprement, j'écris le nouveau numéro de lot, je mets la date et mon visa et j'explique pourquoi j'ai eu à effectuer cette modification.

Également les droits d'accès seront à définir en fonction des responsabilités des différentes personnes utilisatrices du système informatisé.

Par exemple un technicien contrôle qualité (CQ) n'aura pas les mêmes responsabilités que le responsable contrôle qualité. Il aura accès seulement à la réalisation d'une mesure contrairement au responsable CQ qui aura un profil administrateur afin de par exemple pouvoir changer l'heure lors d'un changement d'heure.

L : Legible (Lisible)

Lisible signifie selon le dictionnaire « Qui peut être déchiffré sans peine. » (LAROUSSE, Dictionnaire, Lisible, s.d.) Il faut que la donnée soit lisible afin d'en saisir le sens et de l'enregistrer.

Plusieurs points présents dans les BPF évoquent le terme lisible, voici quelques exemples dans la partie II et l'annexe 11 :

- BPF partie II, 6.14 : « Lorsque des données sont enregistrées sur la documentation, elles doivent l'être de manière indélébile dans des zones prévues à cet effet, immédiatement après avoir réalisé les activités correspondantes, avec l'identification de la personne qui les a saisies. Les corrections apportées aux données doivent être datées, signées et laisser lisibles les données d'origine. » (ANSM, 2020)
- BPF partie II, 4.7 : « Les saisies manuscrites doivent être faites de manière claire, lisible et indélébile. » (ANSM, 2020)
- Annexe 11, 7.1 : « L'accessibilité, la lisibilité et l'exactitude des données stockées doivent être vérifiées. L'accès aux données doit être garanti tout au long de la période de conservation. » (ANSM, 2020)

Conformément aux BPF citées, lorsqu'une correction est faite sur les données d'origine, celles-ci doivent rester lisibles, la correction sera datée et signée. De plus, les données écrites à la main doivent permettre une bonne lisibilité afin de ne pas faire d'erreur d'interprétation. Également

toutes les données électroniques doivent être lisibles, par exemple l'audit trail qui contient plusieurs informations doit être facilement interprétable.

C : Contemporaneous (Contemporain)

Le terme contemporain fait référence au moment où la donnée a été enregistrée, saisie, traitée, plusieurs informations comme la date et l'heure doivent être présentes lors du remplissage des données.

Plusieurs points présents dans les BPF évoquent le terme contemporain, voici quelques exemples dans la partie II et l'annexe 11 :

- BPF partie II, 4.8 : « Les enregistrements doivent être effectués ou finalisés au moment où chaque action est réalisée, de telle sorte que toutes les opérations significatives concernant la fabrication des médicaments puissent être tracées. » (ANSM, 2020)
- Annexe 11, 12.4 : « Les systèmes de gestion des données et des documents doivent être conçus pour enregistrer l'identité des utilisateurs impliqués dans la saisie, la modification, la confirmation ou la suppression de données, y compris la date et l'heure. » (ANSM, 2020)

Les données relatives à chaque action effectuée sont à enregistrer immédiatement au moment de leur réalisation de manière permanente dans un but de traçabilité des données dans les enregistrements et dans les systèmes informatisés qui enregistrent à la date, l'heure et l'identité immédiatement permettant de retracer les actions faites.

Toutes les données doivent être enregistrées au moment où elles sont réalisées c'est à dire en temps réel de façon permanente dans un but de traçabilité des données. Donc sur les enregistrements et dans les systèmes informatisés la date, la raison et l'identité seront présents à chaque action.

Par exemple, lors du remplissage d'un dossier de lot les opérateurs doivent le remplir au moment où ils font l'action, cela permet d'éviter des données erronées. Le dossier de lot (ddl) est une aide pour ne pas oublier les actions et les contrôles à réaliser par exemple lors d'un lancement d'une synthèse pour un produit.

O : Original (Originale)

La définition du terme originale selon le dictionnaire est « Qui émane directement de son auteur ou de sa source, qui n'est pas une copie, une reproduction, une traduction, une refonte, etc. ; authentique. » (LAROUSSE, Dictionnaire, Original, s.d.)

Ce terme nous garantit que les données sont originales ou que ce sont des copies certifiées, c'est à dire que ce ne sont pas des données copiées.

Plusieurs points présents dans les BPF évoquent le terme original, voici quelques exemples dans la partie II et l'annexe 11 :

- BPF partie II, 6.15 : « Pendant leur durée de conservation, les originaux ou les copies des enregistrements doivent être facilement disponibles dans l'établissement où les activités décrites dans ces enregistrements ont été réalisées. Les enregistrements qui peuvent être rapidement retrouvés depuis une autre localisation, par un système électronique ou par d'autres moyens, sont acceptables. » (ANSM, 2020)
- Annexe 11 8.2 : « Concernant les données nécessaires à la libération des lots, les impressions générées doivent pouvoir indiquer si l'une ou plusieurs d'entre elles ont été modifiées depuis leur saisie initiale. » (ANSM, 2020)
- Annexe 11 9 : « Il doit être envisagé, sur la base d'une analyse de risques, l'inclusion au sein du système informatisé d'un journal (dit « audit trail ») permettant de conserver la trace de toute modification ou suppression survenue sur les données ayant un impact BPF. Toute modification ou suppression d'une donnée ayant un impact BPF doit être justifiée et documentée. L'« audit trail » doit être disponible, convertible dans un format compréhensible et revu à une fréquence régulière. » (ANSM, 2020)

Une donnée originale est la première capture d'information. C'est à dire c'est le premier enregistrement, si c'est sur papier ou si c'est une image électronique, la donnée sera statique.

En revanche, s'il s'agit d'une donnée électronique, elle sera dynamique en général en fonction de la complexité du système. Il est nécessaire que les données dynamiques restent dans cette disposition.

Donc toutes les données brutes doivent être conservées et si elles ont été modifiées cela sera retranscrit dans l'audit trail.

Par exemple, les données du contrôle qualité d'un produit ne doivent pas être des copies d'anciennes analyses conformes. Ou encore les procédures papiers applicables ne sont présentes qu'en un seul exemplaire, les autres sont des copies contrôlées : la mention copie sera présente.

A : Accurate (Précise)

La définition du terme précis selon le dictionnaire est « Qui ne laisse place ni à l'approximation, ni à l'incertitude, ni au doute. » (LAROUSSE, Dictionnaire, Précis, s.d.)

La définition du terme exacte selon le dictionnaire est « Qui est rigoureusement conforme à la réalité. » (LAROUSSE, Dictionnaire, Exacte, s.d.) Ce terme exige que les données doivent être précises et exactes.

Plusieurs points présents dans les BPF évoquent le terme précise, voici quelques exemples dans la partie II et l'annexe 11 :

- BPF partie II, 5.45 : « En cas de saisies manuelles de données critiques, un contrôle supplémentaire doit être réalisé afin de vérifier l'exactitude de la saisie. Cela peut être réalisé par un second opérateur ou par le système lui-même. » (ANSM, 2020)
- Annexe 11 4.8 : « Si des données sont transférées dans un autre format ou vers un autre système, la validation doit notamment garantir que la valeur et/ou la signification des données ne sont pas altérées durant le processus de migration. » (ANSM, 2020)
- Annexe 11 7.2 : « L'intégrité et l'exactitude des données sauvegardées, ainsi que la capacité à restaurer les données, doivent être vérifiées pendant la validation et contrôlées périodiquement. » (ANSM, 2020)

Par exemple selon les BPF annexe 11, les systèmes informatisés doivent avoir un dispositif de contrôle intégré permettant de garantir la sécurité et l'exactitude des entrées et des traitements des données, afin de minimiser les risques.

Dans le but de garantir la précision et l'exactitude des données critiques (par exemple les données de production pour un lot) rentrées manuellement, un deuxième contrôle est à faire par un deuxième opérateur ou par le système lui-même.

Les données libératoires sont toujours doublement contrôlées, tout d'abord par le technicien suivi de la personne qualifiée en charge de libérer le lot.

+ : Complete (Complète) / Consistent (Cohérente) / Enduring (Durable) / Available (Disponible)

Le « + » dans l’acronyme ALCOA + fait référence à plusieurs termes. Tout d’abord les termes de complète et cohérente renvoient aux métadonnées et aux données associées. Puis durable et disponible font référence aux supports techniques.

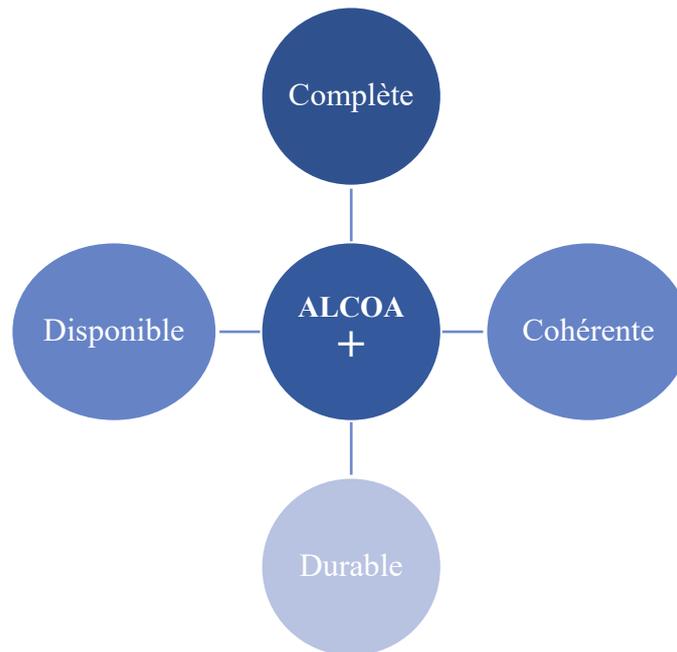


Figure 4 : Processus ALCOA +

La définition du terme complète selon le dictionnaire est « qui comporte tous les éléments nécessaires, à quoi rien ne manque. » (LAROUSSE, Dictionnaire, Complet, s.d.)

Le terme complet est illustré dans ces exemples extraits de la partie II et l’annexe 11 des BPF :

- BPF partie II, 3 : « La revue de tous les dossiers de production de lot et la vérification qu’ils sont complets et signés. » (ANSM, 2020)
- Annexe 11, 17 : « Archivage : les données peuvent être archivées. L’accessibilité, la lisibilité et l’intégrité de ces données doivent être vérifiées. Si des modifications significatives du système doivent être faites (par exemple, un changement d’équipement informatique ou de logiciel), alors la capacité à récupérer les données archivées doit être garantie et testée. » (ANSM, 2020)

Par exemple tous les dossiers de lots sont revus avant leur certification finale pour s'assurer que toutes les données sont présentes, toutes les pages sont signées et datées, aucun espace vide ne doit apparaître sinon il faut écrire la mention « non applicable ».

Le terme complet peut être illustré par le fait que les données doivent être archivées. Il faut garantir leur accessibilité, lisibilité et intégrité afin de s'assurer qu'elles soient complètes lors d'une récupération des données archivées.

Par exemple, dans le cas d'une défaillance du système, nous pouvons être amenés à récupérer les données sauvegardées afin de les transférer dans l'appareil d'origine, donc pour cela, elles doivent être complètes. En effet, lors de la validation du système informatisé, il sera prouvé que le système est capable de garantir la conservation complète des données.

La définition du terme cohérente selon le dictionnaire est « dont les parties s'enchaînent bien et présentent entre elles des rapports logiques ; qui se tient, logique. » (LAROUSSE, Dictionnaire, cohérent, s.d.)

Le terme cohérent est illustré dans cet exemple issu de l'annexe 11 des BPF, Annexe 11 8.2 : « Concernant les données nécessaires à la libération des lots, les impressions générées doivent pouvoir indiquer si l'une ou plusieurs d'entre elles ont été modifiées depuis leur saisie initiale. » (ANSM, 2020)

C'est à dire que si une modification a eu lieu sur une donnée impliquée dans le résultat d'un contrôle qualité pour la libération d'un lot, nous devons retrouver la trace des modifications effectuées avec les données originales : le résultat initial, l'identification de la personne, la date et l'heure, toutes les modifications seront retracées dans l'audit trail et sur le ticket imprimé.

La définition du terme durable selon le dictionnaire est « de nature à durer longtemps, qui présente une certaine stabilité, une certaine résistance. » (LAROUSSE, Dictionnaire, durable, s.d.)

Les données ayant un impact BPF doivent être durables dans le temps, en effet les BPF dans l'annexe 11, point 4.8 demandent que si des données sont transférées vers un autre système ou format, il faut s'assurer qu'elles ne soient pas altérées dans le processus de migration. Celles-ci doivent donc être complètes et durables. (ANSM, 2020)

La définition du terme disponible selon le dictionnaire est « dont on peut disposer, qu'on peut utiliser librement. » (LAROUSSE, Dictionnaire, Disponible, s.d.)

Le terme disponible est illustré dans cet exemple issu de la partie II des BPF : 6.15 « Pendant leur durée de conservation, les originaux ou les copies des enregistrements doivent être facilement disponibles dans l'établissement où les activités décrites dans ces enregistrements ont été réalisées. Les enregistrements qui peuvent être rapidement retrouvés depuis une autre localisation, par un système électronique ou par d'autres moyens, sont acceptables. » (ANSM, 2020)

Par exemple les données, documents, enregistrements et rapports concernant la libération des lots doivent être disponibles afin de pouvoir retrouver toutes les informations concernant la production, le contrôle et la certification du lot en question.

Les BPF annexe 11 4.3, évoque la nécessité d'avoir « Un inventaire à jour de tous les systèmes concernés et leurs fonctionnalités BPF doit être disponible. » (ANSM, 2020)

4. L'AUDIT TRAIL

Un audit trail permet de reconstituer le cours des événements relatifs à la création, à la modification ou à la suppression d'un enregistrement électronique. (Bezzenine, 2017)

Celui-ci est horodaté et généré par un ordinateur. Donc pour chaque action il faut pouvoir répondre à ces questions : Quoi ? Qui ? Quand et Pourquoi ?

Exemple : Qui ? Opérateur n°6

Quand ? Le 25 Octobre 2022 à 15h30

Quoi ? Modification de l'heure

Pourquoi ? A cause du changement d'heure ayant lieu deux fois dans l'année : recul/avancée d'une heure.

Les différentes fonctionnalités d'un système informatisé nécessitent d'être validées avant son utilisation. Il sera configuré pour enregistrer les processus initiés manuellement liés aux données critiques. Les fonctionnalités du système seront verrouillées.

Afin de respecter le principe ALCOA+, le rapport émis par l'audit trail devra être dans un format compréhensible et lisible.

L'audit trail doit être revu périodiquement, cela sera décrit dans une procédure définissant la fréquence, les rôles et les responsabilités. La fréquence sera évaluée en fonction de la criticité des données, l'examen sera expliqué afin de définir les moyens permettant de chercher et d'exécuter des recherches.

Chez Advanced Accelerator Applications (AAA) cette procédure s'appelle « Organisation des sauvegardes des données et revue des audits trail du contrôle qualité », de plus l'examen des audits trail est défini dans le mode opératoire de chaque équipement. Toutes les anomalies retrouvées seront investiguées et enregistrées dans une déviation.

5. LA SAUVEGARDE DES DONNEES

Des sauvegardes régulières doivent être faites conformément à la procédure en vigueur applicable. Ces données sauvegardées incluent toutes les données et les métadonnées d'origine. C'est un processus sécurisé et validé.

Les sauvegardes des données doivent être seulement accessibles pour le personnel autorisé dans le but d'éviter les modifications, l'altération ou la suppression des données.

C. CONTEXTE REGLEMENTAIRE

1. LES BONNES PRATIQUES DE FABRICATION

1.1. Contexte

L'intégrité des données dans la réglementation s'illustre tout au long des bonnes pratiques de fabrication mais plus particulièrement dans la partie I chapitre 4 : Documentation, la partie II : Documentation et enregistrements et l'annexe 11 : Système informatisé.

L'annexe 11 des bonnes pratiques de fabrication sera détaillée plus tard.

1.2 Chapitre 4

Pour le chapitre 4 des BPF, il faut tout d'abord rappeler que la documentation est essentielle dans un système qualité afin de garantir la conformité aux BPF des actions entreprises en enregistrant toutes les activités qui influencent d'une quelconque manière la qualité des médicaments. C'est à dire par exemple les données d'une étude de stabilité seront enregistrées dans un rapport, signé, daté et approuvé par du personnel habilité.

Les BPF nous rappellent l'importance des contrôles appropriés qui, lorsqu'ils sont mis en place correctement garantissent la précision, l'intégrité, la disponibilité et la lisibilité des documents. Nous pouvons illustrer ce propos par la revue des dossiers de lots permettant de s'assurer de la disponibilité, l'exactitude, de toutes les données inhérentes à la production du lot.

Les bonnes pratiques documentaires présentes dans le chapitre 4 des BPF :

« 4.7. Les saisies manuscrites doivent être faites de manière claire, lisible et indélébile.

4.8. Les enregistrements doivent être effectués ou finalisés au moment où chaque action est réalisée, de telle sorte que toutes les opérations significatives concernant la fabrication des médicaments puissent être tracées.

4.9. Toute correction apportée à un document doit être signée et datée ; la correction devant permettre la lecture de la mention originale. Le cas échéant, le motif de la correction doit être noté. » (ANSM, 2020)

Pour les documents avec des instructions telles que les procédures, ils doivent être approuvés, signés et datés par les personnes appropriées avec une date de prise d'application du document. Les documents chez AAA sont révisés tous les 3 ans afin de revoir périodiquement le contenu des documents permettant l'amélioration continue d'un système qualité.

Les BPF au point 4.1 rappelle que « des contrôles appropriés pour les documents électroniques, tels que des modèles, des formulaires, et les documents maîtres, doivent être mis en œuvre.» (ANSM, 2020)

Pour l'archivage des documents il faut s'assurer de leur intégrité tous au long de leur conservation afin de ne pas perdre les données. Les dossiers de lot selon les BPF doivent être conservés au moins un an après la date de péremption du lot correspondant, ou au moins cinq ans après la certification du lot par la personne qualifiée. (ANSM, 2020)

Pour la conservation d'autres données telles que les rapports de stabilité des produits ou la validation des procédés de fabrication, ils devront être conservés tant qu'ils sont en vigueur mais les BPF acceptent le retrait de certaines données brutes lorsqu'elles sont remplacées par un ensemble de nouvelles données. (ANSM, 2020) Par exemple, les revues annuelles produits sont faites chaque année et le nouveau rapport viendra remplacer l'ancien qui sera archivé.

2. 21 CFR PART 11

2.1 Définition

La Food and Drug Administration (FDA) a publié une réglementation finale 21 CFR part 11 en mars 1997, il s'agit d'une partie du code des règlements fédéraux. Elle s'applique pour tous les produits industriels tel que les produits pharmaceutiques qui ont pour but d'être commercialisés aux Etats-Unis.

Le but est de garantir l'authenticité et la fiabilité, et de prouver l'équivalence des enregistrements et des signatures électroniques au même titre que les enregistrements ou les signatures manuscrites.

Les exigences des 21 CFR part 11 s'appliquent aux enregistrements électroniques et aux signatures électroniques ainsi qu'aux systèmes électroniques visant à créer, modifier, archiver, conserver, transmettre et traiter sous forme électronique.

Cette partie est basée sur cette réglementation.

2.2 L'enregistrement électronique

Tout d'abord une définition d'un enregistrement électronique est donnée, « il s'agit d'une combinaison de textes, de graphiques, de données, de sons, d'images ou de toute autre représentation d'information sous forme numérique qui est créée, modifiée, maintenue, archivée, récupérée ou distribuée par un système informatique. » (FDA, 21 CFR part 11, 2023)

Pour les systèmes fermés qui sont utilisés pour créer, modifier, maintenir ou transmettre des enregistrements électroniques, il doit y avoir des procédures et des contrôles afin de s'assurer de leur intégrité, confidentialité et authenticité.

Plusieurs contrôles doivent être présents et sont définis dans les procédures :

- Tout d'abord la validation des systèmes qui garantira les performances et en outre la capacité à discerner les enregistrements invalides ou altérés.
- L'habilité du système à produire des copies exactes et complètes des enregistrements sous format électronique.
- La garantie de la protection des données avec par exemple des sauvegardes.
- Uniquement le personnel autorisé et habilité doit pouvoir accéder au système en fonction des responsabilités établies. La formation du personnel est un prérequis pour l'exécution de ses tâches.
- Également un audit trail doit être présent pour enregistrer de manière indépendante, la date et l'heure des entrées de l'opérateur, et des actions qui créent, modifient ou suppriment les enregistrements électroniques.
- Des contrôles sur les entrées de données et leur validité peuvent être présents.
- Les personnes doivent être responsables des actions faites sous leur signature électronique pour éviter la falsification.
- Des contrôles et des procédures adéquats sur la documentation concernant le fonctionnement et la maintenance du système et le contrôle des changements.

Pour les systèmes ouverts des mesures supplémentaires sont à prévoir telles que le cryptage des documents et l'utilisation de normes de signature numérique appropriées pour garantir, si nécessaire dans les circonstances, l'authenticité, l'intégrité et la confidentialité des documents. (FDA, 21 CFR part 11, 2023)

Les enregistrements doivent être signés, et la signature du document doit comprendre le nom du signataire, sa responsabilité, la date, l'heure et la signification c'est à dire s'il s'agit d'une révision, d'une approbation, etc. Ces signatures apposées directement sur l'enregistrement doivent être liées au document afin d'éviter la copie ou le transfert sur d'autres documents.

2.3 La signature électronique

Pour commencer, une signature électronique est une compilation de données informatiques de tout symbole ou série de symboles exécutés, adoptés ou autorisés par un individu pour être l'équivalent juridiquement contraignant de la signature manuscrite de l'individu. (FDA, 21 CFR part 11, 2023)

La signature électronique tout comme la signature manuelle est propre à la personne, aucune autre personne ne pourra s'en servir. Lors de sa création l'identité de l'individu sera vérifiée. Elle doit avoir la même valeur juridique que la signature manuscrite traditionnelle.

Une signature électronique non biométrique comprend deux composants d'identification distincts minimum (par exemple son identifiant et son mot de passe), elle est authentique et dans le cas où elle est utilisée par une autre personne il faut la collaboration de deux individus ou plus.

Les signatures électroniques biométriques au contraire ne peuvent être utilisées que par leur propriétaire.

Une signature utilisée pendant une période unique et continue peut lors de sa deuxième exécution comprendre qu'un seul composant de la signature électronique par exemple le mot de passe. Cependant si les actions ne sont pas menées de manière continue tous les composants de la signature électronique doivent être utilisés à nouveau.

La combinaison d'un mot de passe et de l'identifiant associé doit être unique dans le système, de plus les mots de passe doivent être périodiquement révisés.

D. L'IMPORTANCE DE L'INTEGRITE DES DONNEES

1. CONTEXTE

L'intégrité des données a une importance majeure dans le milieu de l'industrie pharmaceutique. En effet, ces dernières années il y a eu une augmentation significative du nombre de problèmes relatifs à l'intégrité des données pouvant mener à des rappels de lot par exemple.

En effet, ces transgressions à l'intégrité des données peuvent être dues à l'absence d'un système qualité suffisant, des erreurs humaines, des procédures inappropriées, une absence de remontée des informations ou encore des comportements non éthiques dues à un manque de formation du personnel sur ce sujet. (V.ARNARD, 2017)

L'agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) en France a publié sur son site internet des lettres d'injonction avec des rappels à la loi concernant l'intégrité des données pour des sites pharmaceutiques.

L'Agence européenne du médicament (EMA) a rendu plusieurs rapports de non-conformité aux BPF, de plus la Food administration and Drug (FDA) aux Etats-Unis a émis des lettres d'avertissement à l'encontre de l'industrie pharmaceutique.

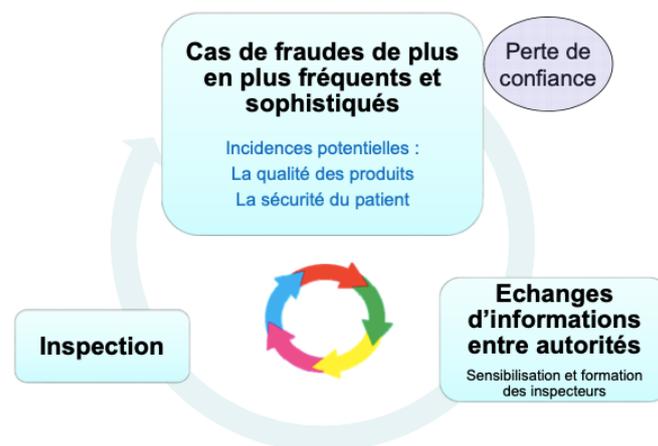


Figure 5 : Augmentation des exigences lors des inspections

C'est un enjeu et une préoccupation majeure car les fraudes sont fréquentes et impactent directement la qualité des produits et la sécurité du patient.

Les inspecteurs des autorités de santé sont aujourd'hui sensibilisés et formés à cet enjeu. Ils peuvent donc lors des inspections détecter les fraudes sur les données. (Bezzenine, 2017)

2. EXEMPLES D'ECARTS

Dans un document publié en novembre 2017 qui se nomme « Focus sur l'intégrité des données : réunion d'information à destination des opérateurs matières premières à usage pharmaceutique » un inspecteur de l'ANSM issu du pôle des matières premières a décrit plusieurs écarts concernant l'intégrité des données qui ont été relevés lors des inspections périodiques menées par l'ANSM.

Nous allons décrire les exemples issus de ce document et les analyser avec le principe d'ALCOA+ permettant d'illustrer les différents cas de dérives dans l'industrie pharmaceutique et montrer l'importance du respect des exigences en matière d'intégrité des données. (Bezzenine, 2017)

Le premier écart relevé lors d'une inspection décrit dans ce document concerne des données analytiques, des données de production et des données réglementaires falsifiées. En effet l'entreprise a enregistré des données déjà existantes comme étant nouvelles, donc il s'agit là d'une falsification de données. Ces données ne sont donc plus originales.

D'autres données ont été fabriquées donc inventées, elles ne sont pas originales également, ni exactes, elles ne respectent donc pas le principe d'intégrité des données.

Et pour finir certaines données ont été manipulées, c'est à dire qu'elles sont passées de non conformes à conformes.

Donc ils n'ont pas respecté l'intégrité des données et l'origine de la substance active est falsifiée ne respectant pas les bonnes pratiques de fabrication.

Pour le deuxième exemple d'écart, lors d'une inspection, des problèmes dans la gestion des formulaires ont été remarqués. En effet ceux-ci étaient réécrits avec ou sans les modifications et les formulaires vierges étaient partiellement remplis et mis de côté.

Également des données n'étaient pas enregistrées en temps réel, donc pas contemporaines. Les enregistrements étaient antidatés, non remplis par la personne responsable de l'action réalisée et des dossiers de lots n'étaient pas disponibles.

Tous ces écarts constituent un manquement aux bonnes pratiques de fabrication. Le principe ALCOA+ n'est pas respecté car les données ne sont donc pas attribuables, contemporaines, originales et exactes. Ou encore disponibles pour les dossiers de lots manquants.

Ce troisième exemple d'écart concerne des systèmes informatisés mal contrôlés et fabriqués. C'est à dire que sur le système informatisé nous ne retrouvons pas de système de gestion des profils d'utilisateurs donc aucun identifiant et mot de passe attribuable à chaque opérateur, il n'y avait seulement qu'un profil partagé et le profil administrateur était accessible pour tout le personnel.

De plus les systèmes ne possédaient pas d'audit trail ou celui-ci n'était pas activé, les données n'étaient pas protégées contre la suppression et aucune sauvegarde des données n'était faite sur le système informatisé.

Le principe ALCOA+ n'est pas respecté car les données ne sont donc pas attribuables, complètes et durables dans le temps. Aucune sécurité et traçabilité des données n'étaient présentes.

Ce troisième cas correspond à notre équipement : un osmomètre, non conforme à l'annexe 11 des BPF ayant entraîné un changement d'équipement afin d'y remédier.

Le dernier concerne les données relatives aux laboratoires contrôle qualité, en effet plusieurs analyses étaient faites jusqu'à l'obtention d'un résultat acceptable donc l'analyse de l'échantillon était orientée vers un résultat cible. Des analyses non officielles des échantillons étaient faites en nommant l'analyse « échantillon test », des données étaient manquantes, incomplètes. Et des intégrations manuelles erronées des pics chromatographiques étaient faites sur les analyses du contrôle qualité.

Le principe ALCOA+ n'est pas respecté car les données ne sont pas précises, complètes et originales.

Donc pour conclure sur ces écarts, à chaque fois le principe ALCOA+ n'a pas été respecté entraînant des écarts lors d'inspection ANSM. Cela nous montre l'importance de respecter le principe de l'intégrité des données en mettant en œuvre tous les moyens nécessaires pour s'assurer du respect des exigences réglementaires concernant l'intégrité des données dans le système qualité pharmaceutique.

3. EXEMPLES D'INJONCTIONS ET D'UNE WARNING LETTER

Une injonction est l'observation d'un non-respect de la loi et des réglementations lors d'une inspection, celles-ci sont publiées sur le site de l'ANSM jusqu'à la régularisation de la situation par la mise en place d'actions correctives dans le délai accordé par l'ANSM.

Pour illustrer les propos précédents, voici un exemple d'injonction issu du site de l'ANSM avec un écart majeur sur l'intégrité des données. L'injonction a été publiée le 19 janvier 2023 « Injonction n° 2022-MP-078-INJ portant sur l'établissement de la société « Kuhlmann France » situé à Loos (59), rue Georges Clémenceau. » (Renaud, 2023)

4. De multiples carences dans les moyens mis en œuvre pour garantir l'intégrité des données analytiques.
Ecart majeur E16
[BPF Partie II : 2.12, 5.43, 11.11, 11.12 ; BPF Annexe 11 : 2, 7.1, 7.2, 12.1, 12.4]

Figure 6 : Écart n°4 de l'injonction n°2022-MP-078-INJ

Il concerne donc plus particulièrement les données issues du contrôle qualité avec des manquements à la partie II des BPF et l'annexe 11 : système informatisé.

Par exemple le point 5.43 des BPF partie II évoque que : « Les contrôles en cours de fabrication et les contrôles de l'environnement qui s'imposent doivent être effectués et enregistrés. » (ANSM, 2020) Donc ils n'ont pas dû enregistrés tous les contrôles nécessaires à la fabrication ou à l'environnement ce qui constitue un manquement grave selon les exigences des BPF pour le respect de l'intégrité des données.

En résumé, ces points concernent les contrôles en cours de fabrication qui doivent être enregistrés ; la présence de procédures décrivant l'enregistrement et le stockage des données de laboratoire ; la formation du personnel ; la protection, l'accessibilité, la lisibilité et l'exactitude des données stockées ; l'accès aux systèmes informatisés pour uniquement le personnel autorisé ; et l'enregistrement des utilisateurs lors de la saisie, modification ou suppression de données. Tous ces points relatifs à l'annexe 11 des BPF seront revus dans la partie validation. Donc, plusieurs aspects des BPF en rapport avec l'intégrité des données ne sont pas respectés de même que le principe d'ALCOA+ entraînant cet écart majeur d'où l'importance de respecter l'intégrité des données.

Deuxième exemple issu du site de l'ANSM publié le 14 mars 2022 « Injonction n° 2021-MP-090-INJ portant sur l'établissement de la société « Greentech », situé à Saint-Beauzire (63), Biopôle Clermont Limagne » (Waysbaum, 2022)

d) Carences dans la maîtrise de l'intégrité des données électroniques de chromatographie liquide haute performance au laboratoire de contrôle (BPF Partie II 5.43, Annexe 11 §2, 6, 9, 12.1) ;

Figure 7 : Écart issu de l'injonction n° 2021-MP-090-INJ

Cet écart concerne les données électroniques des appareils de chromatographie liquide haute performance (HPLC), les points des BPF non respectés sont issus de la partie II et de l'annexe 11. Pour le point 5.43 il s'agit du même que pour l'injonction précédente.

En résumé, ces points concernent le contrôle d'exactitude des données critiques introduites manuellement, c'est à dire qu'un deuxième contrôle par un opérateur ou un contrôle électronique doit être effectué, de plus un audit trail doit être présent, lisible et revu régulièrement avec la présence de toutes les modifications justifiées ayant un impact BPF et enfin l'accès aux systèmes informatisés doit être restreint.

Donc ces points des BPF n'ont pas été respectés notamment l'annexe 11 ce qui laisse supposer que la validation mise en place ne correspond pas aux exigences, entraînant donc cet écart lors de l'inspection ANSM.

1. Failure to exercise sufficient controls over computerized systems to prevent unauthorized access or changes to data, and failure to have adequate controls to prevent omission of data.

Your firm did not have system security and access control over its electronic data and software systems.

Your analysts had access to delete and overwrite data. Our investigator observed over 100 deleted files in the recycle bins on the infrared (IR) spectrophotometer computer and on the ultraviolet-visible (UV-Vis) spectrophotometer computer. Specifically, multiple deleted analytical files had batch numbers in the filename and included files related to **(b)(4)** API, which your firm exports to the United States. The investigator also observed that the stand-alone computer systems for your UV-Vis and IR spectrophotometers failed to have usernames attributable to specific individuals, and instead used a common username. No password was required to sign into the Windows operating system, nor did the analytical software require any additional user log in. Further, you did not back up your stand-alone computers used to operate your UV-Vis and IR spectrophotometers.

To ensure data integrity, actions performed must be attributable to a specific individual in your CGMP computer systems, and equipment should be appropriately controlled to prevent deletion and/or changes except by authorized personnel.

Figure 8 : Extrait de la warning letter

Le dernier exemple concerne une Warning Letter (320-23-07) publié sur le site de la FDA le 8 décembre 2022 pour une société du nom de Nortec Quimica SA qui fabrique des principes actifs pharmaceutiques (API). (Godwin, 2022)

Cette entreprise n'a pas mis en place des contrôles suffisants sur ses systèmes informatisés pour empêcher l'accès ou la modification non autorisés des données et également une absence de contrôles adéquats pour empêcher les omissions dans la saisies des données.

La sécurité des sites permet de restreindre l'accès au système informatisé avec par exemple des badges. Des contrôles directement sur l'appareil sont à mettre en place également avec un système d'identifiant et mot de passe permettant d'attribuer chaque modification à une personne. Ici dans ce cas, aucun système d'identification n'est présent sur le système informatisé des spectrophotomètres et sur les sessions Windows, puisque aucun mot de passe n'est demandé pour accéder à la session, il y a seulement une session commune à tous les utilisateurs. Donc aucune identification de l'opérateur ayant effectué l'analyse, c'est contraire au principe ALCOA+.

Également l'inspecteur a retrouvé dans la corbeille sur l'ordinateur du spectrophotomètre des données en rapport avec des lots produits et exportés aux Etats-Unis, donc ces données ont été supprimées alors qu'elles auraient dû être sauvegardées car elles comportent des résultats en rapport avec la production d'un lot.

Donc aucun système d'identification des utilisateurs n'est présent, de même qu'une absence de gestion des données présentes sur le système informatisé car celles-ci peuvent être supprimées par n'importe qui.

Il faut donc que des contrôles adéquats soient mis en place afin de s'assurer que seulement le personnel autorisé comme par exemple l'administrateur du système informatisé peut modifier ou supprimer des données.

Toutes ces notions constituent un manquement aux exigences de la 21 CFR part 11 expliquant la warning letter à l'encontre de cette entreprise émise par la FDA.

Donc pour conclure sur ces trois exemples de rappel à la loi émis par deux autorités de santé différentes, il est indispensable de respecter les exigences GxP et notamment l'intégrité des données.

II. LA QUALIFICATION ET LA VALIDATION

A. LA QUALIFICATION

1. INTRODUCTION

Cette partie est basée sur l'annexe 15 : Qualification et Validation des Bonnes Pratiques de Fabrication et les procédures de qualification propres à Advanced Accelerator Applications. Le but est de décrire les principes de qualification et de validation s'appliquant aux installations, aux équipements, aux utilités et aux procédés utilisés pour la fabrication de médicaments.

Les BPF recommandent un contrôle des opérations ayant des aspects critiques par le biais de qualification et de validation tout au long du cycle de vie du produit.

De plus un suivi de tout changement planifié relatif aux installations, aux équipements, aux utilités et aux procédés pouvant avoir une influence quelconque sur la qualité du produit.

2. GENERALITES ET DEFINITIONS

La gestion du risque qualité est une notion décrite dans cette annexe 15 et plus particulièrement dans l'ICH Q9 : Gestion du risque qualité, cette approche doit être appliquée pendant toutes les étapes du cycle de vie notamment pour le champ d'application et le périmètre de la qualification et de la validation.

Le cycle de vie correspond à « l'ensemble des phases de la vie d'un produit, d'un équipement ou d'une installation, à compter de son tout premier développement ou de sa toute première utilisation jusqu'à la cessation de son utilisation. » (ANSM, 2020)

La qualification correspond à l'action de prouver et de documenter qu'un équipement ou ses systèmes auxiliaires sont installés convenablement, travaillent correctement et conduisent réellement aux résultats attendus.

Ces activités doivent être planifiées et effectuées par du personnel formé et habilité afin d'effectuer les qualifications conformément aux procédures définies.

Lors des activités de qualification et validation, des vérifications sont faites afin de garantir l'intégrité des données obtenues.

Les bonnes pratiques documentaires sont importantes afin de garantir la bonne gestion des connaissances, certains documents pourront être fusionnés comme la qualification d'installation et la qualification opérationnelle. Toute action sur un document telle qu'une approbation devra être faite par du personnel compétent.

Il existe trois types de qualification :

- La qualification prospective : elle est mise en œuvre avant une exploitation normale et suit les différentes étapes de qualification. Les équipements ou procédés nouveaux sont concernés par ce type de qualification.
- La qualification simultanée ou concomitante : à titre exceptionnel il est possible de réaliser une qualification lors de la mise en production d'une nouvelle installation à condition de documenter cette dernière.
- La qualification rétrospective : elle concerne les équipements déjà en service et qui ne sont pas considérés comme qualifiés. La qualification rétrospective consiste à démontrer que l'installation fonctionne conformément aux attentes de l'établissement (bases de données relatives à la fabrication, aux essais, contrôle de lots déjà commercialisés...).

Le protocole sera un document qui sera rédigé dans le but de définir les modalités de mise en œuvre des activités de qualification et de validation, avec par exemple pour la qualification la qualification d'installation (QI), la qualification opérationnelle (QO) et la qualification de performance (QP) et également la définition des systèmes, les attributs et les paramètres critiques, ainsi que les critères d'acceptation associés. Tout changement au protocole ou résultat hors des critères d'acceptation devra être suivi dans une déviation.

Le rapport recense les résultats obtenus lors de la qualification avec les possibles non-conformités, les déviations observées et les conclusions sur les changements recommandés, les résultats seront comparés aux critères d'acceptation.

La libération formelle sera donnée au travers d'une approbation par la personne responsable et permettra donc de passer à l'étape suivante. Cet accord peut être donné même dans le cas où certaines déviations ont été observées et n'ont pas été traitées entièrement, il faudra prouver l'absence d'incidence sur la suite de la validation dans un document.

3. CHRONOLOGIE DE LA QUALIFICATION

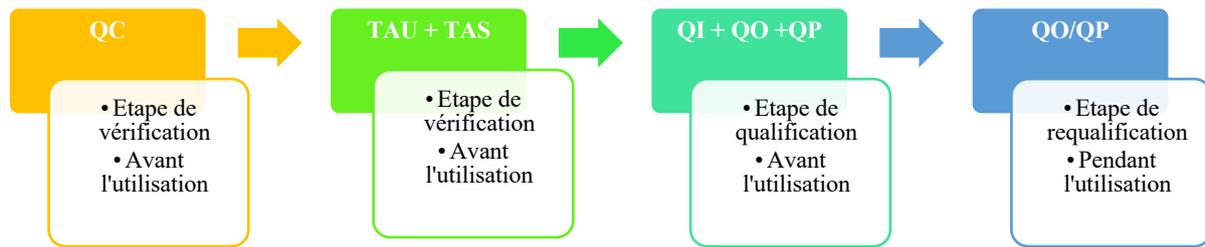


Figure 9 : Chronologie de la qualification

Lors des activités de qualification, il est nécessaire de prendre en compte toutes les étapes en partant du cahier des charges de l'utilisateur jusqu'à la dernière utilisation.

Tout d'abord la première étape est l'établissement d'un contrat et d'un cahier des charges entre le prestataire et le donneur d'ordre. Ces deux documents doivent établir les responsabilités des deux parties.

Ensuite la qualification de conception sera faite, suivie par les tests d'acceptation en usine. Ces deux qualifications sont faites antérieurement à l'utilisation de l'équipement.

Puis les tests d'acceptation sur site, la qualification d'installation, la qualification opérationnelle et enfin la qualification de performance seront menées par du personnel compétent. Ces étapes doivent être conformes et approuvées. En parallèle, il faudra certifier le personnel.

Enfin pour donner suite à l'approbation de ces étapes, l'usage de l'équipement ou autre, peut être fait en routine.

Des requalifications (QO et QP) seront menées de manière périodique afin de garantir la qualification.

4. LE CAHIER DES CHARGES DE L'UTILISATEUR (CCU)

Le cahier des charges utilisateur (CCU) comprend les spécifications concernant les équipements, les installations, les utilités ou les systèmes.

Il récence les éléments essentiels associés à la qualité, les risques sont réduits à un niveau acceptable. C'est une référence tout au long du cycle de validation. (ANSM, 2020)

5. LE PLAN DIRECTEUR DE VALIDATION (PDV)

Le plan directeur de validation présente les éléments clés de la qualification et de la validation.

Le plan directeur de validation a pour objectif de définir le système de qualification/ validation.

Il comprend plusieurs informations telles que :

- « La politique de qualification et de validation ;
- La structure organisationnelle incluant les rôles et responsabilités pour les activités de qualification et de validation ;
- Le récapitulatif des installations, des équipements, des systèmes et des procédés du site et leur statut de qualification et de validation ;
- La maîtrise des changements et la gestion des déviations appliquées à la qualification et la validation ;
- Les recommandations pour la détermination des critères d'acceptation ;
- Les références aux documents existants ;
- La stratégie de qualification et de validation, incluant la re-qualification, le cas échéant. » (ANSM, 2020)

6. QUALIFICATION DE CONCEPTION

Selon les BPF, la qualification de conception correspond à une vérification documentée attestant que la conception proposée pour les installations, les systèmes et les équipements conviennent pour l'objectif visé. (ANSM, 2020)

La qualification de conception (QC) permet de vérifier que la conception des équipements, des installations, des utilités ou des systèmes est conforme aux exigences des BPF et du cahier des charges. Cette vérification est faite uniquement au niveau documentaire afin de s'assurer qu'ils conviennent aux usages auxquels ils sont destinés.

La qualification de conception est réalisée avant la fabrication. Cette qualification intervient pour des équipements complexes, pour les équipements moins complexes elle sera intégrée directement dans la qualification d'installation.

Dans cette qualification plusieurs items seront abordés tels que la définition des spécifications propres à la fabrication de l'équipement. Également plusieurs documents doivent être contrôlés tel que l'offre du fournisseur, les plans et les schémas avant la construction.

7. TEST D'ACCEPTATION EN USINE (TAU) / TEST D'ACCEPTATION SUR SITE (TAS)

Le test d'acceptation en usine est une vérification documentée de la conformité de la conception par rapport au cahier des charges et aux bonnes pratiques de fabrication par la réalisation de tests chez le fabricant.

Le test d'acceptation en usine est réalisé avant la livraison de l'équipement chez le fournisseur, ce n'est réalisé que pour des équipements ou des systèmes complexes.

Le test d'acceptation sur site peut être réalisé lors de la réception de l'équipement sur le site de fabrication afin de compléter le test acceptation en usine.

Dans certains cas, certains tests et revue de document seront fait au moment du TAU afin de ne pas être répéter au moment de la QI/QO. Cela ne pourra être fait qu'après avoir démontré que le transport et l'installation n'ont aucune incidence sur la fonctionnalité.

8. QUALIFICATION D'INSTALLATION

Selon les BPF, la qualification d'installation est une vérification documentée attestant que les installations, les systèmes et les équipements, tels qu'ils sont installés ou modifiés, sont conformes à la conception approuvée et aux recommandations du fabricant. (ANSM, 2020)

La qualification d'installation est une vérification statique d'un appareil d'analyse, d'un système d'analyse ou d'un local. Donc il doit être conforme aux spécifications de la qualification de conception et prouver qu'il est installé de manière adéquate.

La qualification d'installation a également pour but de dresser un inventaire du matériel mis en place, et d'inventorier et organiser les documents disponibles.

La qualification d'installation s'inscrit en deuxième dans le plan de qualification. Elle doit être réalisée sur les installations, les systèmes et équipements neufs ou ayant subi des modifications, à leur emplacement définitif. La qualification d'installation peut être faite rétrospectivement pour un équipement déjà en fonctionnement.

Selon les bonnes pratiques de fabrication lors de la QI ces éléments doivent être présents : «

- i. Vérification de l'installation correcte des composants, de l'instrumentation, des équipements, des canalisations et des utilités par rapport aux schémas techniques et aux spécifications ;
- ii. Vérification de la conformité de l'installation par rapport aux critères prédéfinis ;
- iii. Collecte et regroupement des instructions de fonctionnement, de mise en œuvre, et des exigences de maintenance du fournisseur ;
- iv. Étalonnage des instruments ;
- v. Vérification des matériaux de construction. » (ANSM, 2020)

La qualification d'installation s'intéresse d'un point de vue statique aux matériels et équipements de laboratoire qui viennent d'être installés.

Lors de cette qualification chez AAA, il faut vérifier que l'équipement, système ou local est :

- Conforme à la commande et livré sans dommage,
- Installé dans un environnement convenant à son utilisation de routine,
- Dans un bon état de marche,
- Référencé dans un fichier,
- Identifié par un numéro interne,
- Accompagné de la documentation requise (le manuel d'utilisation, le certificat CE).

Par exemple, la vérification de la conformité de la commande et de la livraison sans dommage se fera par une vérification des matériaux, des composants et de l'installation du logiciel avec la version correcte. Lors de la vérification de l'environnement d'installation, nous regarderons les installations électriques, les connexions aux utilités et à l'environnement et les adresses entrée-sortie.

Pour la présence de la documentation requise, il faut vérifier qu'un cahier de route propre à l'équipement est disponible afin d'avoir une traçabilité des actions effectuées sur l'appareil.

De plus le protocole de qualification d'installation doit avoir été approuvé et cette qualification sera enregistrée dans un rapport d'enregistrement.

La qualification d'installation permet d'identifier et de référencer les équipements avec leur numéro interne, cette référence est propre à l'entreprise, et afin d'effectuer le suivi il sera enregistré dans un fichier permettant de retracer tous les équipements présents sur le site.

9. QUALIFICATION OPERATIONNELLE

Selon les BPF la qualification opérationnelle est une vérification documentée attestant que les installations, les systèmes et les équipements, tels qu'ils sont installés ou modifiés, fonctionnent comme prévu dans les gammes de fonctionnement escomptées. (ANSM, 2020)

La qualification opérationnelle (QO) est une vérification dynamique et documentaire. Elle consiste à relever, vérifier et tester tous les paramètres de fonctionnement des sous-systèmes, instrumentation, automatismes, alarmes et systèmes d'enregistrements de l'équipement dans les conditions réelles d'utilisation.

L'objectif est de garantir que l'équipement fonctionne conformément à ses spécifications pour permettre son utilisation.

La qualification opérationnelle succède à la qualification d'installation mais dans certains cas comme lorsque les équipements sont trop complexes, les qualifications d'installation et opérationnelles seront faites simultanément (QIO).

La QO pourra également être effectuée après un déplacement de l'appareil, une modification de place, une longue période de non-utilisation ou pour la requalification périodique.

La qualification opérationnelle selon l'annexe 15 des BPF doit comporter « des tests développés à partir des connaissances des procédés, des systèmes et des équipements pour garantir que le système fonctionne bien comme prévu. »

Et afin de s'assurer que tout fonctionne correctement un test confirmant les limites supérieures et inférieures d'utilisation, et les conditions pour les cas extrêmes (« worst case » en anglais) avec par exemple un test d'arrêt d'urgence.

Cela permet de vérifier le fonctionnement dans des situations artificiellement dégradées en effectuant un test en fonctionnement dégradé. (ANSM, 2020)

10. QUALIFICATION DE PERFORMANCE

Selon les BPF, la qualification de performance est une vérification documentée attestant que les systèmes et les équipements sont capables de fonctionner efficacement et de manière reproductible d'après la méthode du procédé approuvée et les spécifications du produit. (ANSM, 2020)

La qualification de performance d'un équipement est liée au procédé et au produit et pourra donc être menée conjointement à une validation de procédé ou de méthode, et parfois remplacée par celle-ci.

L'objectif de la qualification de performance est de démontrer que l'appareil continue de fonctionner de façon régulière et constante selon des spécifications appropriées à son usage de routine. En pratique, cela signifie que le système est capable de fournir un produit ou un résultat conforme aux spécifications prédéfinies.

La qualification de performance sera effectuée à la suite d'une qualification d'installation et opérationnelle, cependant celle-ci pourra être faite en même temps que la qualification opérationnelle et de manière rétrospective pour un équipement déjà en fonctionnement.

Les spécifications peuvent être celles de la qualification opérationnelle ou des spécifications élargies plus appropriées à l'usage de routine.

Selon les BPF elle doit comporter ces éléments sans pour autant s'y limiter :

« Des tests avec les matériaux de production, des substituts qualifiés ou un produit de simulation présentant un comportement équivalent dans des conditions de fonctionnement normal avec les tailles de lots correspondant au pire cas.

Les tests doivent couvrir la gamme de fonctionnement du procédé visé, sauf s'il existe des preuves documentées issues des phases de développement qui confirment les gammes opérationnelles. » (ANSM, 2020)

Suite à la réalisation des différentes qualifications : d'installation, opérationnelle et de performance, l'appareil pourra être utilisé après que le département qualité aura approuvé les enregistrements des qualifications.

De plus l'appareil sera identifié comme qualifié par une étiquette comportant la date effective de qualification et la prochaine qualification à réaliser.

11. LA REQUALIFICATION

a. Définition

Tous les équipements, installations, utilités et systèmes doivent être requalifiés afin de vérifier qu'ils fonctionnent toujours correctement. Cette périodicité sera fixée grâce à des critères d'évaluation définis selon le principe de gestion des risques et des expériences acquises lors de l'utilisation routinière et permettra de créer un plan de requalification pour tous les équipements.

La requalification périodique a pour but de garantir qu'ils sont toujours conformes aux exigences de la qualification opérationnelle et de performance.

b. Requalification opérationnelle

Par exemple tous les ans les tests inhérents à la qualification opérationnelle d'un équipement seront répétés afin de vérifier que tout est bien compris dans les spécifications c'est à dire entre les limites d'acceptation inférieure et supérieure. Cela permet de suivre l'évolution de l'appareil au cours du temps.

La fréquence des tests dépend du type d'appareil, de son utilisation, de son environnement, des critères spécifiés et des dérives de l'appareil.

Ainsi pour une balance, elle est de 1 an pour un usage normal mais peut être réduite à 6 mois en cas d'usage intensif. La fréquence initialement définie peut être reconsidérée selon l'expérience.

c. Requalification de performance

L'objectif de la requalification de performance est de permettre une utilisation routinière sans anomalie. Elle comprend le calibrage, l'étalonnage et le contrôle de performance des appareils à l'aide d'échantillons de contrôle.

L'étalonnage consiste à démontrer qu'un instrument ou un appareil est capable de fournir des résultats dans les limites d'acceptation en comparaison avec une référence ou un standard de référence. Cela permettra de déterminer la déviation de l'appareil.

Par exemple les appareils de contrôle, de pesée, de mesure, de surveillance et de test, qui sont critiques pour assurer la qualité des substances actives, devront être étalonnés périodiquement conformément aux procédures écrites. Les enregistrements de ces étalonnages sont conservés et retracés dans le cahier de route de l'appareil.

Si l'étalonnage est non conforme, l'instrument doit être identifié par une étiquette « hors service » et ne doit pas être utilisé. Les écarts constatés doivent faire l'objet d'une investigation.

12. GESTION DES NON-CONFORMITES

Les qualifications périodiques permettent de détecter d'éventuelles non-conformités. Donc un processus de gestion des conformités doit être mis en place afin d'évaluer et d'enregistrer chaque écart pouvant survenir au cours de cette évaluation. En cas de non-conformité, il faudra prévenir le responsable du service concerné et enregistrer la non-conformité dans un document qualité pour chacune des non-conformités rencontrées.

Le statut bloquant ou non bloquant d'une non-conformité sera évalué chez AAA en fonction de son impact qualité, sécurité et réglementaire. Selon le niveau de criticité de la non-conformité (bloquante ou non bloquante) le processus de qualification est suspendu ou non :

- Si la non-conformité est non bloquante, la qualification n'est pas interrompue. Elle pourra être traitée ultérieurement, après la mise en production de l'équipement mais ce n'est pas le cas si des actions correctives ont été formulées. Si aucune action corrective

n'a été mise en place, ou si celles-ci sont documentaires, il n'est pas nécessaire de réaliser une nouvelle qualification.

- Si la non-conformité est bloquante, l'équipement concerné devra être isolé et clairement identifié comme « hors service » par une étiquette. La non-conformité doit être corrigée avant le passage en production. Une nouvelle exécution du test sera nécessaire suite à la mise en place des actions correctives.

Le responsable du service qualité concerné délibère sur le statut bloquant ou non-bloquant des non-conformités et propose des actions correctives et/ou préventives avec un délai de mise en œuvre.

Si la non-conformité est récurrente et complexe à résoudre, elle nécessitera la mise en place sur du long terme d'actions correctives et préventives avec la mise en place d'un plan CAPA .Un CAPA correspond à la mise en place d'actions correctives et préventives à la suite de la détection d'un défaut qualité, ces actions doivent être suivies et enregistrées afin d'évaluer l'efficacité des mesures prises. Une action préventive permet d'éliminer la cause d'une potentielle non-conformité alors qu'une action corrective vise à éliminer la cause d'une non-conformité détectée. (ANSM, 2020)

B. LA VALIDATION

1. INTRODUCTION

Cette partie est consacrée à la validation des systèmes informatisés selon l'annexe 11 : Systèmes informatisés des Bonnes Pratiques de Fabrication.

L'annexe 11 concerne toutes les applications avec des systèmes informatisés qui sont utilisées pour des activités relevant des BPF. Ces logiciels doivent donc être validés conformément aux référentiels en vigueur.

Les BPF disent que : « L'application doit être validée et l'infrastructure informatique doit être qualifiée. » (ANSM, 2020)

Il doit être validé pour assurer son exactitude, mesurer la performance fixée, la fiabilité, la capacité à repérer les enregistrements modifiés ou abîmés.

Les opérations manuelles peuvent être amenées à être remplacées par un système informatisé. Lors de ce changement il faut s'assurer que la qualité du produit, la maîtrise du processus ou encore l'assurance de la qualité est équivalente, de plus il faut confirmer que ce changement ne va pas entraîner une augmentation du risque.

2. DEFINITIONS

Tout d'abord un système informatisé selon les BPF est un système comprenant la saisie de données, le traitement électronique et la sortie d'informations afin d'être utilisés pour un rapport ou un contrôle automatique. (ANSM, 2020)

Les différents systèmes impliqués dans des activités GMP doivent être validés. La validation est la preuve que le processus, procédure, matériel, matière première, produit, activité ou système sont conformes avec les bonnes pratiques de fabrication permettant d'atteindre les résultats escomptés.

3. GENERALITES

La gestion du risque est un élément essentiel qui doit être mis en place de manière continue afin de garantir la qualité du système tout au long de son cycle de vie, cette approche est décrite dans l'ICH Q9. La gestion du risque selon les BPF intègre la sécurité des patients, l'intégrité des données et la qualité du produit.

Le risque correspond à la combinaison de la probabilité d'apparition d'un dommage et de sa gravité. Cet outil de gestion des risques permettra de prendre les meilleures décisions appropriées à la situation et de garantir en outre la bonne gestion des risques potentiels.

Ce principe s'appuie sur deux grands principes : tout d'abord l'évaluation du risque qualité reposant sur la connaissance scientifique liée à la protection des patients et en deuxième, le degré d'effort de formalisation et de documentation du processus de gestion du risque qualité proportionnel au niveau de risque évalué. (ANSM, 2020)

Il faut donc évaluer toutes « décisions relatives à l'étendue de la validation et aux contrôles d'intégrité des données qui doivent être basées sur une évaluation justifiée et documentée des risques liés au système informatisé. » (ANSM, 2020)

Quand un système informatisé est mis en conformité, une analyse de risque est faite. Une analyse de risque commence par une appréciation du risque en l'identifiant et en l'évaluant puis il faut prendre une décision concernant la maîtrise du risque qui sera soit diminué soit accepté. Puis nous communiquerons concernant le risque et sa gestion avec les personnes en charge de la décision. Et enfin une revue du risque avec un suivi des événements doit être mise en œuvre car cela peut amener à une nouvelle évaluation des décisions d'acceptation du risque.

Cette analyse peut être évaluée et maîtrisée grâce à des outils de gestion du risque validés, avec par exemple la méthode AMDEC (Analyse des modes de défaillance, de leurs effets et de leur criticité), ou encore HAZOP (Analyse de risques et d'opérabilité), toutes ces méthodes sont décrites dans l'ICH Q9. (ANSM, 2020)

Concernant le personnel, il doit avoir les qualifications nécessaires et un niveau d'accès approprié à son usage et à ses responsabilités. Cela doit être défini en amont. Le protocole de validation permet de définir la marche à suivre pour valider un procédé, une utilité, un système. Il recense les différentes étapes, les critères d'acceptation et le type de validation à mener.

Le rapport de validation résumera les résultats obtenus lors de la validation et les possibles écarts relevés.

La coopération entre les différentes parties est nécessaire afin de garantir un produit de qualité. En effet dans les bonnes pratiques de fabrication, il est spécifié : « Une coopération étroite doit exister entre l'ensemble des personnels impliqués, tels que le détenteur du processus, le détenteur du système, les personnes qualifiées et le service informatique. » (ANSM, 2020)

Le détenteur du processus est la personne qui va valoriser le résultat du système, elle est responsable du processus opérationnel.

Le détenteur du système connaît le système et donc l'outil avec précision. C'est la personne qui est responsable de la disponibilité, sécurité des données et de la maintenance du système.

La présence d'un contrat est nécessaire dès lors que le fabricant engage un prestataire de service ou un fournisseur impliqué par exemple dans l'approvisionnement, l'installation, la configuration, l'intégration, la validation, la maintenance, la modification ou la conservation d'un système informatisé. Il en est de même pour tous les services afférents ou dans le cadre d'un traitement de données. Les services informatiques doivent être considérés de manière similaire. Les responsabilités de la tierce partie sont à préciser dans le contrat.

Lors de la sélection d'un prestataire il faudra évaluer les différentes propositions en se basant sur des critères définis. De même la nécessité d'effectuer un audit chez le fournisseur ou prestataire doit être évaluée en se basant sur une analyse de risque comme recommandé par les bonnes pratiques de fabrication.

4. LE PROJET : LA VALIDATION

Cette partie est entièrement basée sur l'analyse de l'annexe 11, Système informatisé des Bonnes Pratiques de Fabrication.

« **4.1.** La documentation et les rapports de validation doivent couvrir les étapes pertinentes du cycle de vie. Les fabricants doivent être capables de justifier leurs standards, leurs protocoles, leurs critères d'acceptation, leurs procédures et leurs enregistrements, sur la base de leur évaluation du risque. » (ANSM, 2020)

Tout d'abord le cycle de vie d'un système informatisé commence par l'expression initiale d'un besoin, puis la formulation, la préparation d'une solution, la mise en œuvre d'une solution et pour finir la vérification de la mise en œuvre de la solution trouvée.

Les différents documents rédigés dans le cadre de la validation ont pour objectif commun de définir la marche à suivre et de justifier à terme l'utilisation du logiciel dans le cadre de la production de médicaments à usage humain.

La documentation inclut plusieurs documents qualité qui sont essentiels dans le cadre du cycle de vie, les documents sont divers tel que le protocole, les procédures et les enregistrements. Les rapports de validation seront essentiels pour cette partie validation du logiciel. En effet notre logiciel doit être validé conformément aux procédures et cela doit être enregistré dans un document signé et approuvé par du personnel compétent. Donc tous ces documents retraceront toutes les étapes du cycle de vie du système informatisé en commençant par la demande de changement jusqu'à la validation du système.

Une évaluation du risque permettra de définir les critères d'acceptation du logiciel, les différents standards sur lesquels il faudra se baser pour s'assurer de la conformité de notre système le cas échéant, ils seront décrits dans différents documents tel que le protocole de qualification.

« **4.2.** La documentation de validation doit inclure, le cas échéant, les enregistrements relatifs à la maîtrise des changements et les rapports de toutes les déviations observées durant le processus de validation. » (ANSM, 2020)

Cette validation peut être incluse dans le cadre d'un changement, il faut donc tracer ce changement dans un document qualité associé à la maîtrise des changements. Lors de la soumission de ce changement une analyse d'impact est à faire ainsi que l'évaluation de la criticité.

Lors du processus de validation du système, nous pouvons retrouver des déviations, comme cité précédemment dans la partie qualification, celles-ci doivent être traitées plus ou moins rapidement en fonction de la criticité de la non-conformité retrouvée lors de la validation du logiciel.

Dans certains cas il faudra recommencer la validation si les déviations concernent des points critiques ou si leur nombre est trop important. Des actions doivent donc être menées avant de pouvoir requalifier le système.

« **4.3.** Un inventaire à jour de tous les systèmes concernés et leurs fonctionnalités BPF doit être disponible. Pour les systèmes critiques, une description à jour du système détaillant les dispositions physiques et logiques, les flux de données et les interfaces avec d'autres systèmes ou processus, les prérequis concernant les matériels et les logiciels, ainsi que les mesures de sécurité, doit être disponible. » (ANSM, 2020)

Ce point des BPF nous spécifie la nécessité pour les systèmes critiques ayant des actions BPF d'avoir une description accessible de toutes leurs fonctionnalités comme les flux de données, les interfaces entre les différents systèmes ou les mesures de sécurité.

Cette description demandée par les BPF correspond à la cartographie des logiciels. Elle permet d'avoir une vue globale du flux de nos données, et la manière dont les données interagissent entre elles. C'est à dire nous pouvons comparer cette cartographie des logiciels à une cartographie des processus, nous aurons les données entrantes qui seront traitées, analysées, stockées par le système informatisé qui donneront les données sortantes avec les informations générées par le système donnant un résultat final.

« **4.4.** Les spécifications utilisateurs (« Users Requirements Specifications » - URS) doivent décrire les fonctions requises du système informatisé et être basées sur une évaluation documentée du risque et de l'impact BPF. Les exigences de l'utilisateur doivent être traçables tout au long du cycle de vie. » (ANSM, 2020)

Les spécifications ont pour but de définir les caractéristiques du produit ayant un impact BPF. Les spécifications utilisateurs concernent les attentes de l'utilisateur concernant le système informatisé avec la description des fonctions requises pour le logiciel. Les besoins et les attentes seront donc formulés dans le cahier des charges. Une analyse de l'évaluation du risque est requise par les BPF.

« **4.5.** L'utilisateur soumis à la réglementation pharmaceutique doit prendre toutes les mesures raisonnables permettant de s'assurer que le système informatisé a été développé conformément à un système approprié de gestion de la qualité. Le fournisseur doit être évalué de manière adéquate. » (ANSM, 2020)

Le fournisseur doit être sensible à la gestion de la qualité requise par les industries pharmaceutiques. Le système informatisé doit être fabriqué de manière à respecter les exigences des réglementations.

Pour cela le fournisseur est évalué régulièrement au moyen d'un audit fournisseur, lors de cette évaluation périodique il faut s'assurer que le système qualité pharmaceutique mis en place et appliqué est conforme aux BPF. De plus le fournisseur sera évalué lors de sa sélection, il faudra qu'il dispose d'un certificat de bonnes pratiques de fabrication délivré par une autorité compétente, l'ANSM pour la France. Ces certificats peuvent être retrouvés sur la base européenne « EudraGMDP », ce certificat attestera que le fournisseur obéit aux exigences des BPF.

« 4.6. En ce qui concerne la validation des systèmes informatisés sur mesure ou personnalisés, un processus doit être mis en place afin de garantir une évaluation formelle et des retours d'information sur la qualité et les mesures de performance, et ce, pour toutes les étapes du cycle de vie du système. » (ANSM, 2020)

Ce point concerne la validation des systèmes informatisés sur mesure ou personnalisés, il faut une communication des informations sur la qualité et les mesures de performance. Pour tous les systèmes il faut vérifier avec la validation que tous les contrôles inhérents aux exigences des systèmes informatisés sont présents.

« 4.7. L'adéquation des méthodes et des scénarii de tests doit être démontrée. Ainsi, les limites des paramètres du système (processus) et des données ainsi que le traitement des erreurs, doivent être particulièrement pris en considération. L'adéquation des outils automatisés et des environnements de test doit faire l'objet d'une évaluation documentée. » (ANSM, 2020)

Les méthodes utilisées dans le cadre de la validation d'un système informatisé doivent être démontrées, validées, recensées et documentées dans un rapport approuvé.

Il est donc important lors de la validation de prendre en compte les variations du système puisque la méthode suivie est démontrée, donc en cas d'erreurs la méthode ne sera pas à incriminer.

Par ailleurs, l'environnement de test est également important et il faut s'assurer que celui-ci n'ait pas un impact sur les systèmes informatisés.

« **4.8.** Si des données sont transférées dans un autre format ou vers un autre système, la validation doit notamment garantir que la valeur et/ou la signification des données ne sont pas altérées durant le processus de migration. » (ANSM, 2020)

La validation d'un système informatisé implique une vérification de la cohérence des données afin de respecter l'intégrité des données.

Par exemple lors d'une sauvegarde de données d'un système informatisé, ces données seront stockées sur un ordinateur ou sur un réseau informatique, pour diverses raisons nous pouvons devoir remettre les données sauvegardées dans le système informatisé d'origine.

En raison de cette éventualité, il faut vérifier lors de la validation que les données sauvegardées, restituées et d'origine sont cohérentes et exactes entre elles.

5. LA PHASE OPERATIONNELLE

La phase de projet de la validation étant terminée, la phase opérationnelle peut être commencée.

i. Données

« Les systèmes informatisés qui échangent des données électroniques avec d'autres systèmes doivent disposer de contrôles intégrés garantissant la sécurité et l'exactitude des entrées et des traitements des données et ce, afin de minimiser les risques. » (ANSM, 2020)

Les données qui sont rentrées dans l'équipement, traitées et enregistrées doivent pouvoir être contrôlées par le système informatisé afin de réduire le risque de données inexactes et garantir en outre leur exactitude, dans un but de gestion des risques associés à l'intégrité des données.

Lors d'une analyse d'un échantillon pour la production d'un lot, le système peut interpréter le résultat et nous dire si celui-ci est conforme à la spécification.

ii. Contrôle d'exactitude

« Lorsque des données critiques sont introduites manuellement, il est nécessaire de prévoir un contrôle supplémentaire pour vérifier leur exactitude. Ce contrôle peut être effectué par un deuxième opérateur ou par des moyens électroniques validés.

La criticité et les conséquences potentielles de données erronées ou incorrectement saisies doivent être couvertes par la gestion du risque. » (ANSM, 2020)

Pour vérifier les données critiques introduites manuellement, un contrôle électronique par le système informatisé peut être effectué s'il dispose de cette option, sinon un deuxième contrôle sera effectué par un autre opérateur afin de s'assurer de la véracité des données insérées.

Par exemple les données impliquées dans la production des lots sont des données critiques donc il faudra effectuer un double contrôle, cela peut être fait par un technicien ou une personne qualifiée en fonction des données insérées.

Ces deux méthodes permettent d'éviter l'introduction de données erronées dans le système informatisé pouvant avoir des conséquences sur la qualité des résultats générés par le système informatisé pour la libération d'un lot par exemple.

iii. Stockage des données

« **7.1.** Les données doivent être protégées d'éventuels dommages par des moyens physiques et électroniques. L'accessibilité, la lisibilité et l'exactitude des données stockées doivent être vérifiées.

L'accès aux données doit être garanti tout au long de la période de conservation.

7.2. Des sauvegardes régulières des données pertinentes doivent être réalisées.

L'intégrité et l'exactitude des données sauvegardées, ainsi que la capacité à restaurer les données, doivent être vérifiées pendant la validation et contrôlées périodiquement. »

(ANSM, 2020)

La conservation des données est un aspect important de la validation d'un logiciel selon les BPF. En effet il faut protéger les données sauvegardées puisque ce sont des données BPF qui doivent être conservées selon une période définie car impliquées dans la fabrication de médicaments à usage humain. Cette sauvegarde en fonction des moyens à disposition peut être faite sur un réseau informatique ou un ordinateur.

Une accessibilité réduite, et une sauvegarde régulière sont des moyens de protection des données. La procédure de sauvegarde doit être revue régulièrement.

La vérification de l'accessibilité, lisibilité et exactitude des données à la suite de la sauvegarde, sera effectuée lors de la validation du système informatisé. Il faudra qu'elles correspondent aux données sur le logiciel.

En fonction de l'équipement un intervalle de temps sera à définir concernant la sauvegarde des données, par exemple tous les mois.

Également il faudra s'assurer que les données sauvegardées sont exactes lors de leur restauration sur l'équipement, qu'elles soient bien conformes aux données initiales sauvegardées. Ce test sera effectué lors de la validation et les preuves seront insérées dans le rapport final.

iv. Sorties imprimées

« **8.1.** Il doit être possible d'obtenir des copies imprimées et claires des données stockées électroniquement.

8.2. Concernant les données nécessaires à la libération des lots, les impressions générées doivent pouvoir indiquer si l'une ou plusieurs d'entre elles ont été modifiées depuis leur saisie initiale. » (ANSM, 2020)

L'infrastructure doit pouvoir générer des sorties imprimées. Et avoir une aptitude à générer des copies exactes et complètes des enregistrements électroniques présents directement sur l'appareil.

Les données des sorties imprimées sont impliquées dans la libération des lots. Il faut donc vérifier que les données électroniques et les données imprimées soient cohérentes, que les mêmes informations soient présentes et qu'il n'y ait pas de différence entre les deux sources de données.

Les BPF demandent que les modifications apportées aux données brutes soient présentes sur les sorties imprimées. C'est à dire si une manipulation des données a été faite, comme par exemple un re-test de l'échantillon, ces informations devront apparaître sur le rapport imprimé.

v. Traçabilité des modifications

« Il doit être envisagé, sur la base d'une analyse de risques, l'inclusion au sein du système informatisé d'un journal (dit « audit trail ») permettant de conserver la trace de toute modification ou suppression survenue sur les données ayant un impact BPF.

Toute modification ou suppression d'une donnée ayant un impact BPF doit être justifiée et documentée. L'« audit trail » doit être disponible, convertible dans un format compréhensible et revu à fréquence régulière. » (ANSM, 2020)

Dans un but de traçabilité des modifications effectuées sur des données ayant un impact BPF, un audit trail doit être présent afin d'enregistrer toutes les modifications des données. Un audit trail est un enregistrement automatique et horodaté des activités d'un système.

L'audit trail doit reporter toutes les modifications faites sur les données dans le système, les suppressions de données et l'insertion de nouvelles données.

Dans l'audit trail il y aura le nom de l'utilisateur qui a fait la modification, la date, l'heure, l'identification de la donnée modifiée et enfin la justification de l'action faite par l'utilisateur.

Lors de la validation du système il faut donc s'assurer que les actions effectuées sur les données soient justifiées et tracées dans l'audit trail.

Celui-ci doit être accessible et revu régulièrement par du personnel compétent afin de vérifier les actions menées sur le système informatisé.

Dans certains cas l'audit trail peut être examiné hors examen régulier. Par exemple lors d'une investigation lorsque la cause racine n'est pas identifiable dès le début, l'audit trail est une aide afin de trouver la raison ayant entraîné la déviation du système. Ces informations permettent de comprendre, pour les systèmes complexes, l'enchaînement des événements pouvant par exemple mener à un échec ou un refus de lot.

vi. Maîtrise des changements et de la configuration

« Toute modification d'un système informatisé, y compris relative à sa configuration, doit être réalisée de façon maîtrisée et conformément à une procédure définie. » (ANSM, 2020)

Le changement sur un système informatisé doit se faire conformément aux procédures de maîtrise des changements en vigueur dans l'entreprise. Il y aura la soumission de la demande de changement puis l'évaluation de la demande, l'analyse d'impact du changement, la mise en place des actions et enfin la clôture et l'évaluation de l'efficacité. Ces étapes sont détaillées plus loin dans le chapitre 2, partie IV.

vii. Évaluation périodique

Afin de vérifier que les systèmes informatisés soient toujours en conformité avec les bonnes pratiques de fabrication, des évaluations périodiques doivent être faites.

Ces évaluations incluent différents points tel que cités dans les BPF : « le périmètre de leurs fonctionnalités, les enregistrements des déviations, les incidents, les problèmes, l'historique des mises à jour et les rapports de performance, de fiabilité, de sécurité et de validation. » (ANSM, 2020)

viii. Sécurité

« **12.1.** Des moyens physiques et/ou logiques doivent être mis en place afin de restreindre l'accès des systèmes informatisés au seul personnel autorisé. Des méthodes adéquates pour éviter des accès non autorisés au système informatisé peuvent consister en l'utilisation de clés, de badges, de codes personnels associés à des mots de passe, de la biométrie, d'accès limités aux zones où sont situés les équipements informatiques et les stockages des données.

12.2. L'étendue des contrôles de sécurité dépend de la criticité du système informatisé.

12.3. La création, la modification et l'annulation des autorisations d'accès doivent être enregistrées.

12.4. Les systèmes de gestion des données et des documents doivent être conçus pour enregistrer l'identité des utilisateurs impliqués dans la saisie, la modification, la confirmation ou la suppression de données, y compris la date et l'heure. » (ANSM, 2020)

La sécurité doit être garantie afin de limiter l'accès aux seules personnes habilitées. Selon la criticité du système il faudra mettre en place un ou plusieurs contrôles. Plusieurs dispositifs de sécurité peuvent être mis en place sur le site de production et sur le système informatisé.

Par exemple, l'accès sur le site de production peut se faire par des badges ou des mots de passe pour permettre de restreindre l'accès.

Sur le système informatisé l'accès peut se faire grâce à un compte personnel avec un mot de passe propre à chacun, ou grâce à la technologie biométrique avec les empreintes digitales ou la reconnaissance faciale. Ces outils permettent de contrôler les personnes ayant accès aux systèmes informatisés.

Tout comme pour les points précédents, l'intégralité des actions menées sur le système informatisé doivent être tracées dans l'audit trail de l'équipement. Nous devons retrouver le nom d'utilisateur, la date, l'heure et la justification dans l'audit trail pour chaque action ayant un impact BPF.

ix. Gestion des incidents

« Tous les incidents, non pas seulement ceux liés aux défaillances du système et aux erreurs de données, doivent être rapportés et évalués. L'origine d'un incident critique doit être identifiée et constituer la base d'actions correctives et préventives. » (ANSM, 2020)

En fonction de la criticité des incidents relatifs au système informatisé des actions correctives et préventives doivent être mises en place et suivies dans le temps afin de s'assurer de l'efficacité des actions mises en place permettant l'amélioration continue du système informatisé.

Tous les incidents se rapportant au système informatisé doivent être enregistrés, suivis et évalués par le département qualité.

x. Signature électronique

« Les enregistrements électroniques peuvent être signés électroniquement. Les signatures électroniques doivent :

a-avoir la même valeur, au sein de l'entreprise, qu'une signature manuscrite ;

b-être définitivement liées aux documents auxquels elles se rapportent ;

c-comprendre l'heure et la date de leur application. » (ANSM, 2020)

La signature électronique permet de garantir l'authentification du document et d'attribuer le document à une personne, la date et l'heure doivent être présentes. La signature électronique et la signature manuscrite ont la même valeur juridique.

L'utilisation d'une signature permet de garantir que le document est authentique, infalsifiable, inaltérable et donc irrévocable par son auteur.

Un mot de passe doit être unique à une personne donnée, dès que la personne donnée estime qu'il a été compromis, elle doit avoir la possibilité de changer ce mot de passe.

La signature non biométrique utilise 2 éléments d'identification distincts tels qu'un code et un mot de passe, et la signature biométrique est une méthode de vérification de l'identité, basée sur la mesure d'une ou plusieurs caractéristiques physiques individuelles.

xi. Libération des lots

« Lorsqu'un système informatisé est utilisé pour enregistrer la certification et la libération de lot, il doit être conçu de manière à ce que seules les personnes qualifiées puissent certifier la libération des lots.

De plus, la personne libérant ou certifiant les lots doit être clairement identifiée et enregistrée. Cette opération doit être réalisée à l'aide d'une signature électronique. » (ANSM, 2020)

Les données des systèmes informatisés sont utilisées pour libérer des lots, il faut donc s'assurer que seulement les personnes qualifiées peuvent certifier un lot tel que mentionné dans l'annexe 16 des bonnes pratiques de fabrication.

Pour cela la personne qualifiée signera manuellement ou électroniquement les sorties imprimées avec les données concernant la libération du lot. Cette signature attestera que les données ont été revues et qu'elles sont conformes aux spécifications requises.

xii. Continuité opérationnelle

« Les dispositions nécessaires doivent être prises afin d'assurer le bon fonctionnement des procédés critiques abrités par des systèmes informatisés ayant subi une panne (par exemple, en utilisant un mode manuel ou un mode dégradé).

Le temps nécessaire à la mise en place de ce mode dégradé doit être basé sur une étude des risques et être approprié au système et à l'activité concernée.

Ces modes dégradés doivent être correctement documentés et testés. » (ANSM, 2020)

Une étude des risques doit être faite concernant la continuité opérationnelle et l'utilisation du système lors d'une panne. Des actions empêchant la perte des données et l'utilisation de l'équipement sont à mettre en place dans le cas éventuel d'une panne. Cela doit être testé lors de la validation du système et documenté dans les procédures en vigueur applicables. La marche à suivre lors de ce mode dégradé y est décrite étape par étape, il s'agit là d'une action préventive et obligatoire à la validation du système informatisé.

Les systèmes peuvent être branchés sur un onduleur pour éviter que le système ne s'éteigne lors d'une coupure de courant par exemple.

Lorsque le système est hors service ou en quarantaine, des équipements de back-up peuvent être utilisés pour pallier la panne. Ceux-ci doivent donc être correctement qualifiés et identifiés et ce changement doit être inscrit dans le cahier de route de l'équipement.

xiii. Archivage

« Les données peuvent être archivées. L'accessibilité, la lisibilité et l'intégrité de ces données doivent être vérifiées. Si des modifications significatives du système doivent être faites (par exemple, un changement d'équipement informatique ou de logiciel), alors la capacité à récupérer les données archivées doit être garantie et testée. » (ANSM, 2020)

L'archivage consiste à extraire les données, les mettre sur un support pour permettre de les retrouver et les réutiliser à n'importe quel moment dans le temps et obtenir le même niveau d'information.

Tel que mentionné sur les points précédents, il faut également s'assurer que les données archivées restent lisibles, accessibles et que leur intégrité n'a pas été altérée. Cette fonction doit être testée au cours de la validation du système informatisé.

6. LA REVALIDATION

Tout comme pour la qualification des équipements, les systèmes validés doivent être revalidés périodiquement. Cette périodicité est définie dans le protocole de validation et établie selon différents critères.

Le but de cette revalidation des systèmes est d'assurer qu'ils fonctionnent toujours correctement.

Cependant dans les BPF il est indiqué que dans le cas où aucune modification n'a été faite et que la revue qualité a confirmé que les résultats sont conformes aux spécifications, il ne sera pas nécessaire de revalider le système ou le procédé.

C. CONCLUSION

Pour conclure, la qualification et la validation sont des prérequis essentiels avant l'utilisation d'un équipement équipé d'un système informatisé.

Toutes ces étapes seront appliquées à l'osmomètre dans le chapitre suivant.

2^{ème} CHAPITRE :

APPLICATION A UN OSMOMETRE

I. INTRODUCTION ET CONTEXTE

A la suite d'une validation des systèmes des équipements des sites Advanced Accelerator Applications (AAA), il a été mis en évidence que les osmomètres utilisés par AAA n'étaient pas conformes aux bonnes pratiques de fabrication par rapport à l'annexe 11 : Système informatisé.

En effet la date et l'heure pouvaient être modifiées, il n'y avait pas de système d'identification de l'opérateur, la mémoire permettait de stocker une trentaine de résultats avant suppression. Il n'y avait pas de système de sauvegarde des données, ni d'audit trail. L'intégrité des données n'était pas garantie sur cet équipement.

Afin de remédier à ce problème, un CAPA plan a été entrepris afin de corriger cet écart relatif aux BPF en commandant des nouveaux osmomètres pour les sites AAA de France.

L'osmomètre est utilisé lors du contrôle qualité de la DOPAVIEW® destinée à un usage diagnostique par imagerie TEP (Tomographie par émission de positons) dans les domaines neurologiques et oncologiques. Il permet d'effectuer un contrôle de l'osmolalité nécessaire au contrôle qualité, entre autres, de la DOPAVIEW®. Il utilise la technique d'abaissement du point de congélation pour mesurer l'osmolalité.

II. OBJECTIF

L'objectif de ce projet est de permettre l'utilisation en routine des osmomètres le plus rapidement possible.

Pour cela il est nécessaire de suivre ce changement dans un document qualité qui consigne toutes les actions à mettre en place afin de qualifier cet équipement et de valider le logiciel.

III. L'OSMOMETRE DANS LE CONTROLE QUALITE DE LA DOPAVIEW®

A. DEFINITION

Tout d'abord le contrôle qualité consiste à garantir la conformité de la fabrication du produit par rapport aux spécifications présentes dans le dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).

Selon le chapitre 2 des BPF les activités propres au contrôle de la qualité sont l'échantillonnage, l'établissement de spécifications et l'analyse, ainsi que l'organisation, l'établissement des documents et des procédures de libération.

En somme, cela permet de garantir que les matières premières, les articles de conditionnement et les produits ne sont pas libérés sans s'assurer que la qualité requise est adéquate en vue de leur utilisation ou de leur distribution. (ANSM, 2020)

Le contrôle qualité de la ^{18}F -FDOPA permet de confirmer que la bonne molécule a été fabriquée lors de la synthèse du produit. Pour cela plusieurs analyses sont faites mais nous allons seulement nous intéresser au contrôle de l'osmolalité.

B. OBJECTIF

L'objectif est de déterminer l'osmolalité de l'échantillon par la mesure de son point de congélation grâce à un osmomètre préalablement calibré.

Le test de l'osmolalité est décrit dans la Pharmacopée Européenne au point 2.2.35 « Osmolalité ».

C. L'OSMOLALITE

1. DEFINITION

L'osmolalité est une mesure du nombre d'osmoles de soluté par kilogramme de solvant. C'est donc la mesure d'une concentration, l'unité est osmol/kg.

C'est un moyen de donner une mesure globale de la contribution des différents solutés présents dans une solution à la pression osmotique de cette dernière. (EMA, s.d.)

Selon la pharmacopée européenne (PE), l'osmolalité doit être déterminée par la mesure de la dépression du point de congélation.

Le point de congélation correspond à la température de solidification d'un liquide à la suite d'un changement de température ou de pression.

La relation suivante existe entre l'osmolalité et la dépression du point de congélation ΔT :

$$\xi_m = \frac{\Delta T}{1.86} \times 1000 \text{ mosmol/kg}$$

Figure 10 : Relation entre l'osmolalité et la dépression

2. METHODE

La méthode à suivre afin de mesurer l'osmolalité est décrite dans la monographie de la pharmacopée européenne 2.2.35 :

- « un système de mesure de la température constitué d'une résistance sensible à la température, avec un dispositif approprié de mesure du courant ou de la différence de potentiel qui peut être gradué en dépression de température ou directement en osmolalité.
- un moyen de mélanger l'échantillon est généralement inclus. » (EMA, s.d.)

L'osmomètre sert donc à mesurer l'osmolalité de l'échantillon. La référence de l'équipement utilisé chez AAA est : Advanced OsmoTECH®, OsmoTECH® est le logiciel interne vendu par Advanced Instruments.

D. MODE D'UTILISATION

1. REACTIFS ET MATERIELS

- Une solution standard de référence à une concentration de 290 mOsm/kg
- Kit de tests avec embouts, nettoyeurs et pistons de pipette
- Pipette de 20 µl Ease-Eject

2. REALISATION D'UNE MESURE



Figure 11 : Réalisation d'une mesure sur l' OsmoTECH

Tout d'abord, il faut s'assurer de la calibration de l'osmomètre en réalisant une mesure d'une solution standard à 290 mOsm/kg.

Ensuite se connecter à l'équipement et indiquer le numéro de lot de l'échantillon. Prélever l'échantillon puis lancer la mesure en insérant la pipette dans l'orifice pour échantillon afin de lancer l'analyse de l'échantillon.

Une fois le test terminé, le résultat est affiché sur l'équipement et l'osmomètre indique les instructions afin de retirer l'échantillon et de nettoyer la chambre. Le rapport est ensuite imprimé automatiquement une fois le test terminé.

E. LES SPECIFICATIONS

Selon les BPF les spécifications décrivent en détail « les exigences auxquelles doivent se conformer les produits et les composants utilisés ou obtenus au cours de la fabrication. Elles servent à l'évaluation de la qualité. » (ANSM, 2020)

Les spécifications sont décrites dans le module 3 qualité de la ¹⁸F-FDOPA ainsi que dans le mode opératoire de la molécule, relatif au contrôle qualité.

La spécification pour le standard est de 290 +/- 5 mOsm/kg, il doit être compris entre 285 et 295 mOsm/kg.

La spécification est de 300 +/- 50 mOsm/kg pour l'échantillon du produit, c'est à dire que notre analyse d'échantillon doit être comprise entre 250 et 350 mOsm/kg.

Si le résultat de l'échantillon est en dehors de ces valeurs, il sera hors des spécifications (OOS). Ce résultat sera enregistré dans un document qualité hors spécification afin de chercher à déterminer la cause racine de ce résultat anormal. Il est important que cette anomalie soit investiguée dans les temps afin d'être clôturée rapidement permettant la certification finale du lot.

IV. LA MAITRISE DES CHANGEMENTS

A. DEFINITION

La maîtrise des changements est un élément important dans la gestion du système qualité pharmaceutique, il faut que tous les possibles changements susceptibles d'influencer la qualité du produit ou la reproductibilité du procédé doivent être demandés, documentés et acceptés de façon formelle.

L'analyse de l'impact et du risque de la modification sur le produit doit être faite pour toutes nouvelles installations, systèmes ou équipements. Cela sera documenté dans un document approprié relatif au changement. (ANSM, 2020)

B. OBJECTIF

L'objectif d'un changement est l'amélioration de la qualité. Il s'inscrit dans une démarche d'amélioration continue, d'innovation et d'actions préventives et correctives.

Il faut s'assurer que les bonnes mesures soient prises afin de garantir l'absence de conséquence.

C. DESCRIPTION DU PROCESSUS GLOBAL

Dans un premier temps ce processus doit être décrit dans des procédures retraçant la gestion des changements.

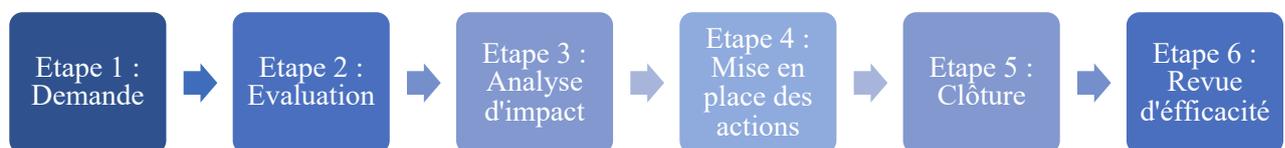


Figure 12 : Processus d'un changement

1. Étape 1 : Demande de changement

La première action à faire lors de tout changement c'est de faire une demande de changement qui sera suivie et enregistrée dans un document qualité.

Lors de cette demande, le demandeur du changement sera identifié ainsi que les produits concernés par ce changement.

Une description du changement souhaité par rapport à l'état actuel sera faite avec la description du besoin souhaité. Puis les équipements, sous équipements concernés par ce changement seront identifiés.

Cette demande de changement doit être justifiée, c'est à dire il faut expliquer en quoi ce changement est nécessaire pour l'amélioration de la qualité.

Enfin si ce changement concerne un partenaire, sous-traitant, il faudra lui transmettre la demande de changement afin qu'il l'approuve en fonction des responsabilités présentes dans le cahier des charges.

2. Étape 2 : Évaluation du changement

Ensuite une évaluation initiale de cette demande sera effectuée par le département qualité qui évalue l'acceptabilité de la requête et classera le changement selon la criticité : majeure ou mineure.

Impact majeur : Le changement est de nature à impacter de manière significative les attributs du produit : qualité, sécurité, efficacité, stabilité, activité et pureté.

Il s'agit par exemple, de changements relatifs aux procédés de fabrication, aux matières premières et aux méthodes de contrôle.

Ces changements doivent être mis en place après des étapes de validation/qualification et révision documentaires importantes. Aussi, les changements ayant un impact potentiel sur le système de pharmacovigilance et le dossier d'AMM sont considérés comme majeurs.

Impact mineur : Le changement n'a pas d'impact direct sur les attributs critiques du produit (qualité, identité, sécurité, stabilité) et peut être mis en œuvre avec un minimum de contrôle, de qualification ou de validation.

Lors de cette évaluation le comité du changement est défini. Le comité du changement est composé de plusieurs personnes permettant d'évaluer et d'approuver le changement en se basant sur une analyse des impacts possibles du changement. Chez AAA, il est généralement composé du responsable assurance qualité du site, du pharmacien délégué du site, du pharmacien responsable dans le cas d'un changement majeur, et d'un ou plusieurs responsables du ou des services concernés comme la production ou le contrôle qualité.

3. Étape 3 : Analyse d'impact

Le demandeur ou le responsable du changement fera ensuite une analyse d'impact en identifiant les secteurs impactés, donnant une description des actions à mener et si les actions sont à réaliser avant ou après le changement. Selon le domaine impacté les actions peuvent être bloquantes pour la suite du changement, c'est à dire que la mise en application du changement ne pourra pas se faire tant que ces actions n'ont pas été totalement réalisées.

L'analyse d'impact effectuée a pour but d'identifier tous les impacts du changement : réglementaires, radioprotection, systèmes informatiques, formation du personnel, qualification. Également afin de déterminer toutes les actions à effectuer pour la mise en place du changement, les délais de réalisation et les responsables de chacune des actions.

Puis le comité du changement identifié à l'étape précédente validera le changement et nous pourrons donc passer à la mise en place des actions.

L'approbation et la signature de toutes les personnes concernées sont nécessaires avant le passage à la mise en place du changement.

4. Étape 4 : Mise en place des actions

Pour chaque action le responsable sera identifié ainsi que la date limite de réalisation de l'action. Lorsque l'action a été réalisée, une date de clôture sera mise sur le document.

Les actions faites sont enregistrées au fur et à mesure par la personne en charge du suivi du changement.

Pour chaque action certains documents peuvent être associés, il faut donc mettre leurs références pour pouvoir justifier la réalisation de l'action.

5. Étape 5 : Clôture du changement

Enfin lorsque toutes les actions ont été clôturées et mises en place le changement pourra être clôturé avec la signature de tous les membres du comité.

Lors de cette clôture une approbation du changement doit être faite par le département qualité et par le sous-traitant dans le cas échéant.

La date de mise en application du changement est mentionnée dans cette clôture.

6. Étape 6 : Revue d'efficacité

Une étude sur d'éventuels impacts suite à la mise en place des actions doit être réalisée : ce suivi doit être réalisé à 3 mois, ou plus tard dans le cas où nous estimons que la période de 3 mois n'est pas assez représentative de l'impact du changement.

V. DEPLOIEMENT DU PROJET

A. DESCRIPTION DU PROJET

1. DEFINITION

Tout d'abord, la gestion de projet consiste à mener un projet à son objectif dans des délais et des coûts définis lors de la planification du projet. Le projet comprend un ensemble d'activités diverses avec une date de début et de fin.

Le projet comprend plusieurs phases : en premier la planification avec la phase d'avant-projet et l'organisation du projet avec la définition des objectifs, puis la réalisation de projet en respectant les délais et les coûts. Et pour finir le bilan pour établir des conclusions et s'assurer que tous les objectifs ont été atteints.

2. PRINCIPE DU PDCA

Le cycle PDCA : Plan, Do, Check, Act peut être également appelé la roue de Deming qui constitue un outil d'amélioration continue de la qualité. Cet outil a été popularisé dans les années 1950 par William Edwards Deming.

Selon la norme ISO 9001 : Système de Management de la qualité, le cycle PDCA permet à un organisme de s'assurer que ces processus sont dotés de ressources adéquates et gérés de manière appropriée et que les opportunités d'amélioration sont déterminées et mises en œuvre. (CEN, 2015)

Nous retrouvons 4 étapes :

- **Plan** : Planifier, préparer

Il faut établir les objectifs du système, ses processus ainsi que les ressources nécessaires pour fournir des résultats correspondants aux exigences des clients et aux politiques de l'organisme, et identifier et traiter les risques et opportunités.

Il faut bien définir le sujet ainsi que le périmètre d'action, de même qu'une recherche des causes premières et des solutions à envisager afin de pouvoir planifier leurs mises en place.

- **Do** : Réaliser, mettre en œuvre

Cette étape consiste à la mise en œuvre des solutions planifiées précédemment.

- **Check** : Vérifier

Cette étape consiste à vérifier que les solutions mises en œuvre sont correctes et validées grâce aux résultats obtenus. Ces résultats sont comparés aux objectifs, exigences et aux activités planifiées.

- **Act** : Ajuster, agir

Dans un but d'amélioration des performances, des actions seront entreprises tous au long du cycle de vie des produits.

3. APPLICATION AU PROJET

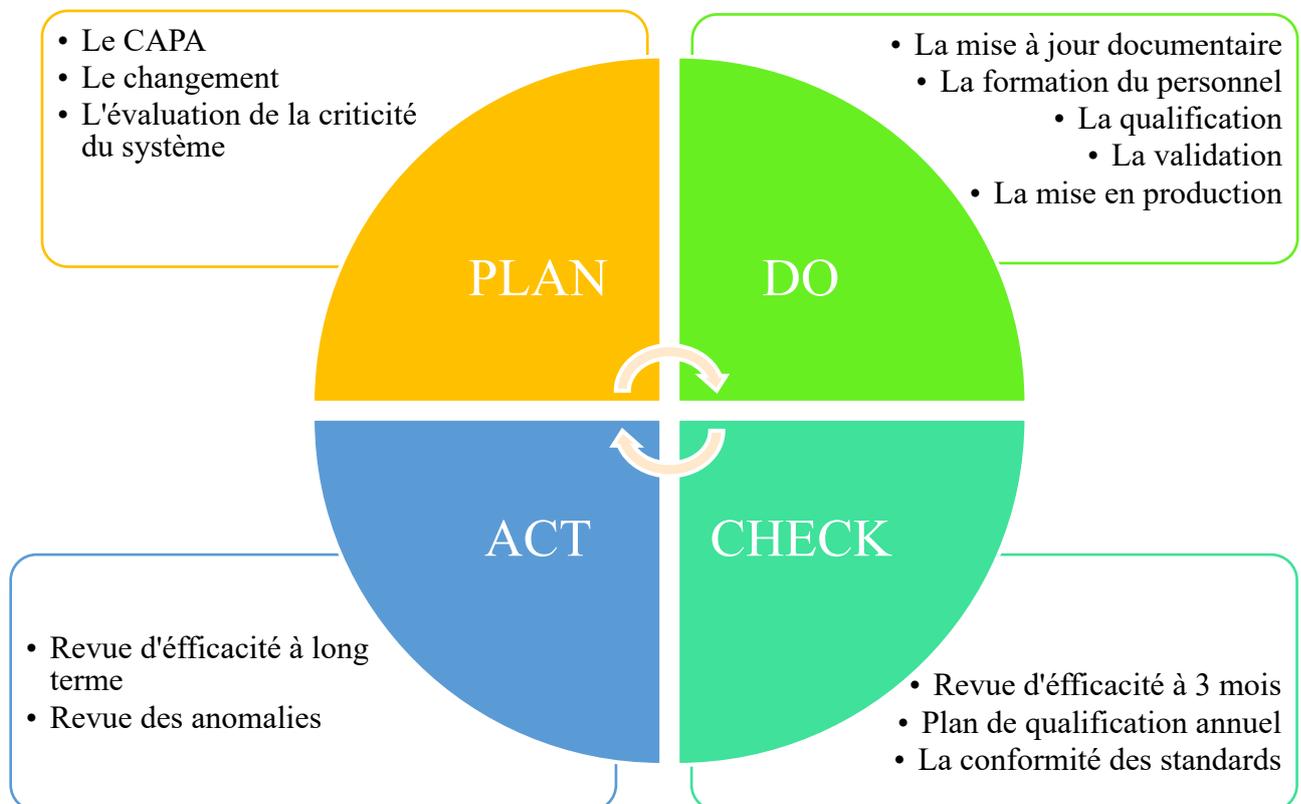


Figure 13 : PDCA du projet

1.1 Étape 1 : La planification

À la suite de la mise en place d'un plan sur l'amélioration de l'intégrité des données, les systèmes informatisés des équipements ont été inspectés par le responsable Data Integrity.

Lors de cet examen, il a été remarqué que les osmomètres impliqués dans le contrôle qualité de la ¹⁸F-FDOPA n'étaient pas conformes en termes d'intégrité des données.

L'ouverture d'une action corrective et préventive a donc été nécessaire avec la décision d'un changement d'équipement.

Le changement est enregistré dans un document qualité qui recense toutes les actions à entreprendre dans le cadre de cette amélioration de la qualité. Également il faudra effectuer une évaluation de la criticité du système afin d'évaluer si le logiciel doit être validé.

1.2 Étape 2 : La réalisation

Les différentes actions à réaliser sont tout d'abord une mise à jour documentaire, la formation du personnel. Lors de cette étape, l'équipement sera qualifié en suivant le plan de qualification. De plus le logiciel du système informatisé sera validé conformément à l'annexe 11 des BPF. Puis l'équipement sera mis en production.

1.3 Étape 3 : La vérification

Afin d'évaluer les performances, une revue d'efficacité à 3 mois sera faite suite à ce changement. De plus l'équipement sera suivi tout au long de son cycle de vie au moyen de qualifications annuelles et de vérifications des standards.

1.4 Étape 4 : L'ajustement

L'ajustement sera fait par le suivi des équipements lors de la revue annuelle produit (APR : annual product review), et lors de la survenue d'une possible anomalie au cours des analyses.

B. LA PLANIFICATION (PLAN)

1. LE CAPA

1.1 Définition

Tout d'abord selon les BPF, une action corrective est une action visant à éliminer la cause d'une non-conformité détectée ou d'une situation indésirable. Une action préventive est une action visant à éliminer la cause d'une potentielle non-conformité ou d'une autre situation potentielle indésirable.

C'est à dire qu'une action préventive est entreprise pour empêcher l'occurrence tandis qu'une action corrective est entreprise pour empêcher la récurrence. (ANSM, 2020)

Un plan CAPA ou plan d'action, vise à mettre en place les actions correctives et préventives nécessaires à la résolution des anomalies détectées récurrentes ou complexes à résoudre.

Risque mineur : actions ou absence d'actions qui n'ont pas la capacité d'affecter la sécurité, qualité, identité, pureté ou efficacité du produit ou de ses composants.

Risque majeur : actions ou absence d'actions qui ont la capacité d'affecter la sécurité, qualité, identité, pureté ou efficacité du produit ou de ses composants.

1.2 QQQQCCP du CAPA

Qui ?

Une personne compétente en termes d'intégrité des données a remarqué la divergence des osmomètres utilisés par les sites AAA de France concernant l'intégrité des données. Cette observation a été reportée au champion de l'intégrité des données en France désigné pour être le référent de ce sujet.

Pour conséquence cette même personne a demandé aux sites concernés d'ouvrir une action corrective et préventive (CAPA) enregistrée dans un document qualité.

Où ?

Les sites concernés par cette action sont ceux de Marseille, Troyes, Béthune et Saint-Genis Pouilly. Sur le site de Marseille l'impact est au niveau des deux laboratoires de contrôle qualité.

Quand ?

La décision de mettre en place une action préventive et corrective a été prise et enregistrée dans un document qualité sur le site de Marseille le 23 décembre 2020.

Combien ?

Cette action concerne deux équipements : deux osmomètres utilisés pour les deux laboratoires de contrôle qualité sur le site de Marseille.

Quoi ?

Actuellement les données présentes sur l'osmomètre sont : attribuables par le visa apposé sur la feuille du résultat de mesure de l'osmolalité dans le dossier de lot, lisibles, simultanées avec l'heure et la date présentes sur le ticket indiquant le moment où l'analyse a été faite, et précises avec une valeur issue d'une courbe de calibration annuelle. L'originalité est garantie seulement sur la seule parole du technicien ayant réalisé l'analyse.

Cependant l'équipement actuel n'est pas conforme au BPF concernant l'intégrité des données. En effet, dans les paramètres l'heure peut être modifiée, le ticket peut être jeté sans preuve, il n'y a donc pas d'enregistrement des données et pas de gestion des utilisateurs, c'est à dire qu'il n'y a pas de compte personnel avec un identifiant et un mot de passe.

Pourquoi ?

Les principaux risques sont situés au niveau de l'intégrité des données. Tout d'abord il y a une absence de gestion des utilisateurs, seul le visa opérateur sur le dossier de lot permet de savoir la personne ayant réalisé la mesure de l'échantillon.

Aucun audit trail n'est présent donc aucune mesure conservatoire ne peut être prise pour tracer l'ensemble des opérations sur l'équipement. En revanche, il existe un cahier de route pour assurer la traçabilité des maintenances et opérations.

La sauvegarde des données n'est pas accessible sur l'équipement, seulement les tickets sont conservés dans les dossiers de lot ou les documents de qualification de l'équipement.

Différents paramètres, tels que la date et l'heure, sont en libre accès et facilement modifiables par n'importe qui.

Enfin aucune vérification automatique sur l'exactitude de la donnée n'est faite par l'osmomètre. Donc chacune des données est vérifiée par la personne qualifiée chargée de la certification des lots ou de l'approbation de la qualification de l'équipement.

Comment ?

L'action préventive à mettre en place dans un délai d'un an est l'achat d'un nouvel osmomètre conforme aux bonnes pratiques de fabrication concernant l'intégrité des données pour pallier l'écart.

1.3 Évaluation du risque et analyse d'impact

L'évaluation du risque a été faite par le département qualité. Le risque de mettre en place les actions a été évalué comme nul, et le risque justement de ne pas mettre en place les actions a été évalué comme majeur.

C'est à dire que si l'action n'est pas mise en place il y a un risque majeur pour la qualité des données pouvant impacter le produit.

Il n'y a aucun risque d'affecter la sécurité, qualité, identité, pureté ou efficacité du produit ou de ses composants car le changement ne consiste qu'à rajouter des données BPF sur les tickets de l'appareil. Le risque est considéré comme majeur car portant sur l'intégrité des données.

L'impact de l'action préventive concerne uniquement le contrôle qualité et l'assurance de la qualité.

Cette action entraîne un changement et les différentes actions seront donc suivies dans un document relatif à la maîtrise des changements.

1.4 Approbation et clôture

L'approbation du CAPA a pu être faite car l'efficacité de l'action entreprise a été reconnue car les deux osmomètres ont été reçus en octobre 2021 et le délai final de réalisation de l'action était en décembre 2021.

Nous retrouvons en annexe du document CAPA le bon de commande pour les deux nouveaux osmomètres, il garantit que le matériel fabriqué sur le site est certifié ISO 9001 et conforme aux 21 CFR par 11 et à la Pharmacopée Européenne. La clôture a été faite le 10 février 2022.

2. LE CHANGEMENT

1.1 Étape 1 : Demande de changement

Tout d'abord le demandeur du changement a été identifié : la responsable contrôle qualité. Ensuite l'identification du produit concerné : dans notre cas la DOPAVIEW® ainsi que la date de demande : le 2 novembre 2021.

Le changement souhaité consiste au remplacement de l'osmomètre présent dans le labo CQ 1 et CQ 2. Puisqu'un contrôle de l'osmolalité doit être effectué par la mesure de son point de congélation dans le cadre du contrôle qualité de la DOPAVIEW®.

Pour notre équipement le besoin était l'amélioration d'un équipement présent afin d'être conforme au BPF concernant l'intégrité des données. L'équipement actuel n'est pas conforme au BPF en ce qui concerne l'intégrité des données. En effet, l'heure peut être modifiée, le ticket peut être jeté sans preuve, il n'y a donc pas d'enregistrement des données et pas de gestion des utilisateurs.

1.2 Étape 2 : Évaluation du changement

Cette demande de changement doit être analysée par le responsable assurance qualité du site afin d'évaluer la requête soumise. Celle-ci a été acceptée et justifiée par le besoin d'améliorer la qualité.

Le changement a été classé comme majeur car il concerne une méthode de contrôle impliquée dans la libération d'un lot.

Le comité du changement sera également identifié :

- Responsable assurance qualité du site
- Pharmacien délégué du site
- Responsable contrôle qualité du site

1.3 Étape 3 : Analyse d'impact

Les secteurs impactés sont le contrôle qualité et l'assurance de la qualité. En premier lieu, la mise à jour documentaire qui concerne l'assurance qualité avec le protocole, les rapports des enregistrements et le mode opératoire, elle devra être effectuée avant les étapes suivantes qui sont la qualification et la validation. Pour le contrôle qualité il faudra effectuer les différentes qualifications nécessaires à l'utilisation en routine de l'équipement. La validation du logiciel et également la formation du personnel qui sera amené à utiliser l'osmomètre.

Ces actions doivent être faites avant la mise en place du changement.

Puis à cette étape nous retrouvons l'approbation par tout le comité du changement identifié précédemment, les différents membres prennent connaissance du changement et de l'impact de celui-ci.

Une fois que tous les membres ont approuvé, le responsable assurance qualité ayant effectué l'évaluation initiale du changement validera l'analyse d'impact permettant de passer à l'étape suivante.

1.4 Étape 4 : Mise en place des actions

- 1^{ère} action et 2^{ème} action : La qualification d'installation et opérationnelle fournisseur

La réalisation de la qualification d'installation et opérationnelle a été demandée au fournisseur de l'osmomètre : Robert Corrieri. Le fournisseur lors de sa venue sur le site de Marseille pour livrer les deux équipements a donc effectué la QI et QO accompagné d'un technicien. Ces deux qualifications ont été réalisées selon son propre protocole avec ses propres spécifications, nos QI et QO seront effectuées avec des critères différents propres aux protocoles internes AAA. La date limite fixée était fin novembre 2021, les deux qualifications ont été faites le 5 novembre 2021.

Nous retrouvons en documentation associée le protocole de qualification d'équipement.

- 3^{ème} action : Qualification de fin de vie des anciens osmomètres

Pour les osmomètres utilisés en routine pour la libération des lots, une qualification de fin de vie est nécessaire, elle a pour but de confirmer l'étalonnage, la qualification et donc s'assurer de la conformité de ces équipements lors de leur utilisation en routine. La date limite était avant la fin du deuxième trimestre 2022, pour le premier appareil l'action a été clôturée le 22 février 2022 et pour le deuxième le 7 juin 2022. Les données obtenues lors de la qualification ont été enregistrées dans un document spécifique.

- 4^{ème} 5^{ème} et 6^{ème} action : Rapport de la qualification d'installation, opérationnelle et de performance

Les rapports des enregistrements des différentes qualifications doivent être rédigés afin d'enregistrer les résultats des qualifications.

La date limite de réalisation est le deuxième trimestre 2022, les deux rapports sont devenus applicables le 20 avril 2022. Nous retrouvons en commentaires les numéros des références des deux documents.

- 7^{ème} et 8^{ème} actions : Protocole de qualification et mode opératoire

Le protocole de qualification et le mode opératoire de l'équipements ont été rédigés en parallèle des rapports d'enregistrements, tout comme eux la date limite était le deuxième trimestre 2022 ainsi que la date d'application le 20 avril 2022.

- 9^{ème} action : Mise à jour du cahier de route

Un cahier de route était disponible pour l'ancien équipement mais il a fallu le mettre à jour afin de correspondre aux nouveaux critères de référence et d'utilisation des nouveaux équipements. Tout comme les documents précédents le deuxième trimestre 2022 était la date limite, cette action a été clôturée le 5 mai 2022.

- 10^{ème} et 11^{ème} action : Validation informatisée et l'évaluation de la criticité du système

La validation du logiciel et l'évaluation de sa criticité sont des actions à réaliser avant l'utilisation en routine. La date limite était la même : deuxième trimestre 2022. Le rapport sur la validation du logiciel a été clôturé le 7 juin 2022. Pour l'évaluation de la criticité du système c'était le 20 avril 2022.

- 12^{ème} action : Qualification opérationnelle et de performance des nouveaux osmomètres

Les qualifications opérationnelles et de performance sur les nouveaux équipements ont été effectuées les 21 et 27 avril 2022 en respectant la date limite commune aux précédentes actions, selon les protocoles internes AAA rédigés lors des étapes 4 à 7.

- 13^{ème} action : Formation du personnel

La formation de tout le personnel impliqué dans l'utilisation des osmomètres a été faite dans les temps sur plusieurs jours, cette action a été clôturée le 16 mai 2022.

1.5 Étape 5 : Clôture du changement

A la suite de la clôture de toutes les actions présentes dans le changement, nous allons pouvoir mettre en place définitivement le changement et clôturer le document qualité.

Afin d'effectuer cette étape, il faut l'approbation du responsable assurance qualité identifié lors de la deuxième étape d'évaluation initiale.

La date de mise en application du changement est le 8 juin 2022, l'osmomètre a été utilisé ce jour pour la première fois pour effectuer l'analyse d'un échantillon impliqué dans la libération d'un lot. Enfin, tous les membres du comité du changement ont signé le document en mettant la date du jour de la signature.

1.6 Étape 6 : Revue d'efficacité

À la suite de ce changement il est important de vérifier l'efficacité des actions entreprises, que celles-ci n'aient pas d'impact négatif sur la qualité du produit. Cette revue d'efficacité est effectuée trois mois après le changement.

3. ÉVALUATION DE LA CRITICITE DU SYSTEME

Le but est d'évaluer la criticité du système informatisé : OsmoTECH dans sa version 2.4. Les référentiels utilisés sont les GMP (Good Manufacturing Practices), les 21 CFR part 11 de la FDA et la GDPR (General Data Protection Regulation) qui est un règlement européen sur la protection des données.

Le logiciel fonctionne seul, contrôle l'équipement et gère les données. Il a été conçu pour répondre aux exigences des BPF et des 21 CFR part 11 en matière d'intégrité des données : contrôle d'accès, description des rôles, gestion et droits des utilisateurs, piste d'audit, stockage des mesures, rapports non modifiables et conformes.

Une évaluation de l'impact BPF doit être faite, elle se présente sous forme de questions. Les questions concernent l'implication du système informatisé dans les actions ayant un impact BPF.

Le système génère des données utilisées pour l'acceptation ou le rejet de lot entraînant la prise de décision ayant un impact BPF. Puisque les résultats obtenus correspondent à un contrôle pendant la production (IPC : in process control).

ID	Question	Impact			Comment
		Direct	Indirect	None	
1	Is the system used in the manufacturing or control of your products?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<i>Used to perform Osmolality test</i>
2	Does the system produce data which is used to accept or reject product e.g. information produced by the system is included in Batch Report or used in the Lot Release process?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<i>None</i>
3	Does the system manage the Product Master Recipe (Bill of Materials and/or routings)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<i>None</i>

Figure 14 : Tableau d'évaluation GxP

Le tableau d'évaluation comprend une quarantaine de questions (illustration ci-dessus), dans notre cas il comporte plus d'une réponse « direct », c'est à dire ayant un impact direct sur les données BPF, les autres réponses sont soit « impact indirect » soit « pas d'impact ». Donc le système a un impact sur les processus GxP et est déclaré critique. Ce système doit être validé.

Concernant l'évaluation de la protection des données personnelles selon la GDPR, elle doit être faite si le système traite les données personnelles des résidents européens.

Il faudra vérifier si le système traite des informations personnelles permettant d'identifier les personnes comme des employés, des patients, des clients ou d'autres personnes.

Le logiciel OsmoTECH traite et stocke les identifiants des personnes se connectant sur l'appareil permettant de retrouver la personne ayant réalisé l'analyse. De plus, le fournisseur peut être amené à faire des maintenances sur le système le cas échéant.

Donc le système est concerné par cette réglementation sur la protection des données personnelles.

Le logiciel OsmoTECH devra donc être validé selon les BPF mais la GDPR n'a pas besoin d'être impliquée car la validation selon les exigences des BPF est suffisante, la GDPR sera seulement informée du résultat de l'évaluation.

C. LA REALISATION (DO)

1. LA MISE A JOUR DOCUMENTAIRE

1.1. Définition et objectif

Les bonnes pratiques documentaires sont importantes et doivent s'appliquer tout au long du cycle de vie des documents s'inscrivant dans le système qualité pharmaceutique. L'objectif principal cité par les BPF au chapitre 4 : Documentation, est que le système documentaire doit établir, contrôler, surveiller et enregistrer toutes les activités influençant directement ou indirectement la qualité des médicaments. (ANSM, 2020)

Il existe deux types de documents, les instructions qui concernent la réalisation des opérations avec par exemple les procédures ; et les enregistrements ou rapports avec les résultats obtenus en temps réel confirmant la conformité au BPF. Les BPF disent au chapitre 4.29 que des procédures, protocoles ainsi que des rapports et les enregistrements des actions et les conclusions doivent être présents dans le cas d'une validation et d'une qualification d'un équipement. (ANSM, 2020)

Dans la suite de cette partie nous verrons donc la rédaction du protocole de qualification de l'équipement, des rapports des enregistrements et du mode opératoire d'utilisation de l'équipement.

Tous les documents ont été approuvés par le département assurance qualité et ils sont applicables depuis le 20 avril 2022 pour tous les sites de France de AAA cités précédemment utilisant l'OsmoTECH.

Les documents concernent uniquement le domaine pharmaceutique et plus particulièrement le contrôle qualité, ils ont une durée de validité de 3 ans, ils doivent donc être revus périodiquement.

1.2. Le protocole de qualification

Tout d'abord le protocole de qualification est un document qui précise les modalités de mise en œuvre des activités de qualification et de validation. Ce protocole comprend une partie pour le déroulement des différents essais de QI, QO et QP et une dernière partie sur le dossier de qualification.

Lors des activités de qualification il faudra obligatoirement appliquer ce protocole. Les personnes responsables de l'approbation des résultats sont le responsable assurance qualité et le responsable contrôle qualité. Également si au cours de ces activités, des non-conformités sont détectées, des actions correctives devront être mises en place, celles-ci seront approuvées par les responsables cités précédemment.

Pour les essais de QI : Dans un premier temps, il faudra évaluer la conformité de la demande : une inspection visuelle devra confirmer le bon état du matériel réceptionné. Si le matériel est endommagé, tous les éléments de l'emballage devront être conservés au cas où une réexpédition chez le fournisseur soit nécessaire. Il faudra également contrôler la conformité de l'environnement d'installation de l'équipement et du bon état de marche de celui-ci.

Pour les essais de QO : Avant de commencer les essais, une phase préliminaire est exécutée pour vérifier certains paramètres de la QI (documentation et environnement) et identifier le matériel à qualifier. C'est seulement après cette phase que les essais peuvent commencer.

Les essais doivent débuter par la vérification des paramètres, une identification du matériel nécessaire avec les solutions étalons à utiliser, puis par la calibration de l'équipement.

Pour les essais de QP : Les essais débutent par l'identification du matériel nécessaire à la QP puis la mesure du standard afin de s'assurer de sa conformité et enfin l'analyse à trois reprises de l'échantillon.

L'archivage de ces documents se fait dans le classeur propre à l'équipement et nous enregistrerons dans un fichier de suivi des qualifications la date de la dernière qualification. Si une non-conformité est trouvée, la fiche sera jointe au dossier, elle fera l'objet d'une analyse par le responsable assurance qualité sur la criticité de cette non-conformité : bloquante ou non bloquante. Afin de lever cette non-conformité, une action corrective devra être mise en place. Cependant lors de la reprise de l'essai à la suite de cette non-conformité, dans certains cas l'action corrective pourra entraîner la modification de la fiche d'essai ainsi que du protocole.

1.3. Les rapports des enregistrements

Les rapports des enregistrements sont des fiches d'essais permettant l'enregistrement des résultats des différentes actions entreprises afin de s'assurer de la conformité aux BPF, dans notre cas cela concerne les résultats des qualifications faites sur l'osmomètre. Ces documents sont remplis au fur et à mesure afin d'éviter des oublis ou des données erronées.

Fiche d'essai – Qualifications Opérationnelle et de Performance		
N°.....		
Opérateur d'analyse :	Responsable CQ :	Responsable AQ :
Date :	Date :	Date :
Date d'installation :	Date de qualification :	Prochaine qualification :

Figure 15 : Fiche d'essai

Une fiche d'essai est présente pour la qualification d'installation avec comme référence : AAA-ENR-1271 et une autre pour la qualification opérationnelle et de performance : AAA-ENR-1272.

Sur la première page le numéro d'enregistrement s'écrit en commençant par le type de qualification suivi du numéro interne de l'équipement et la date de début de l'exécution.

Exemple : QI-1001-21/01/2023

Également sur chaque première page d'une fiche d'essai, l'opérateur responsable de l'analyse est identifié, puis le responsable CQ et le responsable AQ approuveront la qualification en apposant leurs signatures.

La date d'installation et la date de qualification sont également apposées lors de la qualification. Pour la qualification opérationnelle et de performance, la date de la prochaine qualification est définie, chaque année il faudra effectuer la qualification opérationnelle et la qualification de performance.

Toutes les cases vides des fiches d'essais doivent être remplies à la main lors de l'exécution de la qualification. Il en est de même pour les zones réservées aux observations. Lorsque cela n'est pas applicable ou lorsqu'aucune remarque n'est à formuler, il sera apposé la mention « NA » pour « non applicable ».

Ces qualifications interviennent soit à l'installation soit après une modification de l'environnement soit après un déplacement.

Qualification d'installation : Un résumé des résultats de l'essai est présent sur la première page pour s'assurer que tous les items sont conformes. Dans un premier temps il y a une identification et un enregistrement du matériel avec le modèle, le numéro de série, le fabricant, et le numéro interne.

La présence de tous les accessoires doit être vérifiée ainsi que la présence des câbles de connexion. Si un autre accessoire est présent, il devra être précisé.

Nous devons retrouver :

- Imprimante avec câble de liaison,
- Solutions étalons, embouts de mesure et tige essuie-chambre,
- Pipette de 20 µl, fil de piston de rechange
- Connectiques (prise secteur, ports USB et Ethernet)

Également une présence des documents requis est faite :

- Manuel d'utilisation,
- Protocoles de validation fournisseur QI/QO,
- Certificat de conformité CE,
- Annexes : logiciel et certificats de conformité.

Une inspection visuelle de l'ensemble du matériel est faite pour vérifier le bon état du matériel et que celui-ci a été livré sans dommage. Puis il faudra contrôler la conformité de l'environnement d'installation de l'équipement et du bon état de marche de celui-ci ainsi que de l'imprimante.

Dans un deuxième temps après toutes ces vérifications effectuées, il faut procéder à une identification et un enregistrement du matériel : attribution d'un numéro interne pour l'osmomètre et l'imprimante, l'enregistrement de ceux-ci dans le fichier de gestion des maintenances et qualification et la présence de l'étiquette d'identification.

Qualification opérationnelle : Un résultat de l'essai est présent sur la première page pour statuer sur la conformité globale de l'essai.

Puis il faut faire une identification du matériel nécessaire et la vérification de la conformité de la péremption :

- Étalons certifiés (50, 290, 850 mOsm/kg H₂O),
- Référence, numéro de lot,
- Date d'ouverture et date de péremption fournisseur.

Résultats de l'étalonnage			
Vérification de la procédure d'étalonnage			
Étalons certifiés	Fourchette d'acceptation	Valeurs obtenues	Valeur moyenne (X)
50 mOsm/kg	46-54 mOsm/kg H ₂ O	X =
		
		
		
		
		C / NC	
850 mOsm/kg	841-859 mOsm/kg H ₂ O	X =
		
		
		
		
		C / NC	

Figure 16 : Fiche d'essai QO

Puis nous passons aux résultats de l'étalonnage : Pour les deux étalons 50 et 850 mOsm/kg, il faudra effectuer 5 mesures à la suite comprises dans l'intervalle d'acceptation. Ensuite une moyenne des valeurs est faite et nous pourrons statuer sur la conformité.

Vérification de l'étalonnage			
Etalon certifié	Fourchette d'acceptation	Valeur obtenue	C / NC
290 mOsm/kg H ₂ O	286-294 mOsm/kg H ₂ O	C / NC

Figure 17 : Fiche d'essai QO (standard)

Ensuite une vérification de l'étalonnage est faite avec le standard utilisé lors du contrôle qualité : 290 mOsm/kg. Une seule mesure, comprise dans l'intervalle d'acceptation, est faite pour la QO permettant de déterminer la conformité. Enfin nous pourrons conclure sur l'acceptabilité de la QO.

Qualification de performance : Pour la QP, en premier lieu une mesure du standard est effectuée, celle-ci doit être entre +/- 5 autour de 290 mOsm/kg H₂O puis une mesure d'un échantillon du produit est faite trois fois d'affilée dans les conditions de production en respectant l'intervalle d'acceptation. Une fois toutes les valeurs conformes, nous pourrons conclure sur l'acceptabilité de la QP.

Qualification de Performance			
Mesure de l'osmolalité de l'échantillon			
Instructions	Spécifications	Valeurs	Conformité
Standard à 290 mOsm/kg H ₂ O	290 mOsm/kg H ₂ O ± 5	C / NC
Numéro de lot de l'échantillon utilisé :			
Osmolalité n°1	300 mOsm/kg H ₂ O ± 50	C / NC
Osmolalité n°2	300 mOsm/kg H ₂ O ± 50	C / NC
Osmolalité n°3	300 mOsm/kg H ₂ O ± 50	C / NC

Figure 18 : Fiche d'essai QP

1.4. Le mode opératoire

L'objectif du mode opératoire est de décrire l'utilisation de l'équipement OsmoTECH, qui s'appelle « AAA-MO-263 : Utilisation et suivi de l'osmomètre OsmoTECH ». Il devra donc être appliqué par le personnel lors de chaque utilisation. Ce document présente plusieurs parties dont la présentation générale de l'équipement.

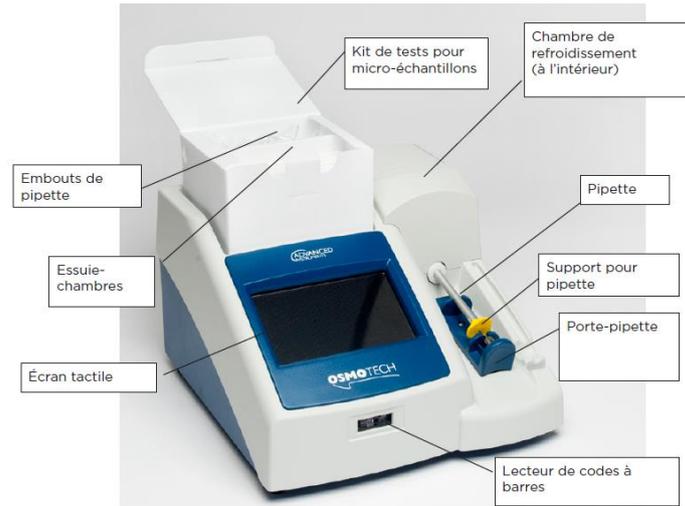


Figure 19 : OsmoTECH

Nous retrouvons sur la figure ci-dessus un kit de test pour micro-échantillons avec des embouts de pipette et des essuie-chambres et enfin une chambre de refroidissement et une pipette d'où est injecté l'échantillon de produit et le standard.

Ensuite le matériel et les réactifs nécessaires au contrôle qualité seront listés comme les solutions étalons, tel que dans les fiches d'essai abordés précédemment.

Pour le démarrage de l'équipement toutes les étapes sont décrites dans le mode opératoire.



Figure 20 : Prélèvement de l'échantillon

Pour effectuer un prélèvement de l'échantillon, il faut tout d'abord placer un embout de pipette sur la pipette, insérer ensuite l'embout dans l'échantillon et relâcher lentement le piston pour prélever un échantillon de 20 µl. Il faut vérifier l'absence de bulle d'air dans l'échantillon prélevé. Puis insérer délicatement l'embout dans l'orifice pour échantillon, puis poser le corps de la pipette dans le porte-pipette. Une fois le test terminé, sortir le porte-pipette et retirer la pipette.

Format du rapport :

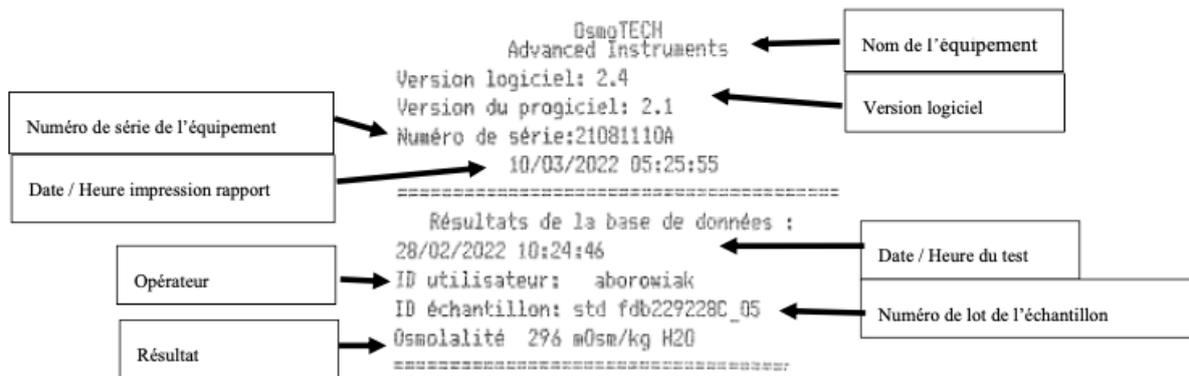


Figure 21 : Ticket de mesure

Plusieurs informations sont présentes sur le rapport imprimé et respectent le principe d'intégrité des données, tel que le numéro de série de l'appareil, le nom de l'équipement, la version du logiciel, la date et l'heure d'impression du rapport, l'opérateur ayant effectué l'analyse, l'heure et la date du test, le numéro de lot de l'échantillon et enfin le résultat final. Toutes ces informations permettent de répondre au principe ALCOA+.

Le mode opératoire définit les 3 niveaux d'accès à l'instrument dans le cadre de la gestion des utilisateurs demandé dans l'annexe 11 des BPF :

- Administrateur (Responsable CQ) : Configuration et gestion des comptes, il a accès à toutes les fonctions de cet appareil.
- Superviseur (Expert CQ/ Pharmacien) : Assignment d'accès aux fonctions, déverrouillage des comptes, réinitialisation des mots de passe.
- Opérateur (Technicien) : Utilisation et calibration de l'instrument.

Enfin nous retrouvons également la démarche afin de créer un nouvel utilisateur, définir le mot de passe d'un utilisateur, modifier un utilisateur et désactiver un utilisateur.

1.5. Le cahier de route

Date	Visa	Description de l'opération effectuée	Commentaires
.../.../...			

Figure 22 : Exemple cahier de route

Le cahier de route permet de recenser toutes les opérations de calibration, de maintenance ou de qualification. Donc toutes les actions faites sur l'équipement doivent être recensées sur son cahier de route afin de garantir la traçabilité des actions.

Lors de toutes inscriptions dans le cahier de route, le nom de la personne ayant réalisé l'action, la date, l'action effectuée avec la description permettant la traçabilité. Le responsable contrôle qualité devra approuver les actions faites en apposant son nom et la date sur le cahier.

2. LA FORMATION DU PERSONNEL

2.1. Définition et objectifs

La formation du personnel permet de s'assurer de la qualité de la production puisque le personnel est impliqué dans la réalisation de tâches plus ou moins critiques tel que la fabrication ou le contrôle de la qualité permettant in fine de libérer des lots de médicaments par la personne qualifiée.

Les BPF au chapitre 2 indique l'importance de disposer d'un personnel suffisant et ayant les qualifications nécessaires ainsi qu'une expérience pratique. Dans la partie BPF II 3.12, il est rappelé l'importance d'avoir des formations régulières dispensées couvrant les opérations spécifiques que réalisent les employés et les BPF, ainsi que la nécessité d'enregistrer les formations faites et d'évaluer l'acquisition des formations.

La formation interne chez AAA comprend plusieurs documents permettant de certifier que la personne est apte à réaliser toutes les missions relatives à son poste.

Tout d'abord le plan individuel de formation reprend toutes les formations théoriques et pratiques que la personne a faites tout au long de sa présence dans l'entreprise. Le cahier de certification permet de recenser la lecture des procédures, la réalisation des formations pratiques tout comme théoriques et habiliter la personne à réaliser ses missions en fonction des domaines, par exemple une personne peut être habilitée à faire le contrôle qualité mais pas la production. Et puis il y a les différentes évaluations à faire suite à une formation théorique, il s'agit en général d'un questionnaire qui sera corrigé par la personne compétente dans le domaine et ayant fait la formation.

Et enfin le procès-verbal permettant de prouver que la personne a bien assisté à la formation théorique.

La validation d'une formation pratique par la personne formée aboutit à la qualification de cette personne à l'activité définie.

2.2. Moyens mis en œuvre

Dans notre cas il y a une formation pratique avec l'utilisation de l'équipement. Cette formation a été faite par la responsable du contrôle qualité et un technicien habilité. Ils ont donc formé toutes les personnes ayant à utiliser l'osmomètre au cours d'un contrôle qualité ou pour une qualification.

De plus le mode opératoire constitue la formation théorique puisqu'il explique de façon détaillée comment se servir de l'OsmoTECH. Tout le personnel doit donc prendre connaissance de ce document et mettre sa signature avec la date en annexe du document afin de prouver son acquisition.

3. LES RESULTATS DE LA QUALIFICATION

Toutes ces qualifications ont été réalisées selon le protocole de qualification de AAA spécifique à l'osmomètre rédigé en amont.

3.1. La qualification d'installation

Pour l'osmomètre la qualification d'installation a été faite une première fois par le fournisseur lors de sa venue sur site pour l'installation et la calibration de l'équipement le 5 novembre 2021. Il a effectué la qualification selon son propre protocole validé et approuvé comprenant des étapes différentes avec par exemple l'utilisation d'autres standards à des concentrations différentes.

Mais une nouvelle qualification d'installation a été réalisée à la suite d'un changement d'emplacement. Cela concerne les deux osmomètres présents dans chacun des laboratoires contrôle qualité.

Pour le premier osmomètre la QI a eu lieu le 21 avril 2022 et le document a été approuvé le 27 avril 2022 par la responsable CQ et le responsable qualité du site. Pour le deuxième, elle a eu lieu le 22 avril 2022 et comme la précédente elle a été approuvée par les responsables CQ et qualité le même jour.

Résultats de l'essai		
	C/NC	Si NC, préciser le N° de la Fiche de non-conformité
1. Conformité de la commande	C	NA
2. Identification et enregistrement du matériel	C	NA
3. Conformité de l'environnement d'installation	C	NA
4. Conformité du bon état de marche	C	NA
Conforme aux résultats attendus :	oui, c'est conforme	

Figure 23 : Résultats de l'essai QI pour l'osmomètre du CQI

Lors de ces deux QI tous les items étaient conformes c'est à dire que la commande, l'identification du matériel, l'environnement d'installation et l'état de marche sont conformes donc la qualification d'installation a été approuvée et nous pouvons passer à la QO.

3.2. La qualification opérationnelle

La qualification opérationnelle des deux osmomètres a été faite le 27 avril 2022 et approuvée par les mêmes responsables cités lors de la QI. Lors de celle-ci les résultats étaient les suivants :

Osmomètre n°1

Étalon	Valeurs obtenues	Valeur moyenne
50 mOsm/kg (46-54)	51, 50, 50, 50, 49	50
850 mOsm/kg (841-859)	852, 851, 850, 848, 847	850
290 mOsm/kg (286-294)	290	NA

Osmomètre n°2

Étalon	Valeurs obtenues	Valeur moyenne
50 mOsm/kg (46-54)	52, 50, 51, 52, 52	51
850 mOsm/kg (841-859)	849, 848, 848, 846, 850	848
290 mOsm/kg (286-294)	289	NA

Toutes les valeurs de la qualification sont conformes c'est à dire comprises dans les spécifications donc la qualification opérationnelle est acceptée pour les deux osmomètres.

3.3. La qualification de performance

Une fois que la qualification d'installation et la qualification opérationnelle ont été effectuées, la qualification de performance peut être faite à la suite en respectant les conditions. La qualification de performance a été faite le même jour que la qualification opérationnelle pour les deux osmomètres, de même que l'approbation. Lors de celle-ci les résultats étaient les suivants :

Osmomètre n°1

Instructions	Spécification	Valeurs
Standard 290 mOsm/kg	+/- 5	289
Osmolalité n°1	300 mOsm/kg +/- 50	278
Osmolalité n°2	300 mOsm/kg +/- 50	277
Osmolalité n°3	300 mOsm/kg +/- 50	279

Osmomètre n°2

Instructions	Spécification	Valeurs
Standard 290 mOsm/kg	+/- 5	291
Osmolalité n°1	300 mOsm/kg +/- 50	278
Osmolalité n°2	300 mOsm/kg +/- 50	277
Osmolalité n°3	300 mOsm/kg +/- 50	278

Tous les résultats de la qualification de performance sont conformes c'est à dire compris dans les spécifications. Elle est donc acceptée pour les deux osmomètres, ils peuvent donc être utilisés en routine.

3.4. La qualification de fin de vie

La qualification de fin de vie des anciens osmomètres doit être faite afin de vérifier qu'ils étaient toujours qualifiés, étalonnés et donc conformes. La qualification de fin de vie d'un équipement correspond à une qualification opérationnelle et une qualification de performance. Dans le cadre du changement la qualification a été faite au dernier moment puisque les osmomètres étaient utilisés pour la libération des lots de production. Donc cette étape a été faite en dernier en suivant le protocole interne de AAA de l'ancien osmomètre.

La qualification de fin de vie était conforme pour les deux osmomètres, aucune non-conformité n'a été reportée. Elle a été faite pour l'osmomètre du laboratoire CQ1 le 22 février 2022 et le 7 juin 2022 pour celui du CQ2. Ces deux osmomètres ont été renvoyés chez le fournisseur d'origine.

4. LA VALIDATION DU LOGICIEL

L'objectif de cette validation informatisée est la validation du logiciel OsmoTECH® selon l'annexe 11: Système informatisé des Bonnes Pratiques de Fabrication.

L'OsmoTECH est un appareil fonctionnant seul, il est connecté à une imprimante permettant d'imprimer les rapports consignés dans les dossiers de lots. Cependant l'appareil a la possibilité d'être paramétré en réseau afin d'imprimer, sauvegarder les données ou encore changer l'heure selon le fuseau horaire. Il permet conformément à l'annexe 11 des Bonnes Pratiques de Fabrication, l'enregistrement des données et l'impression de rapports imprimés.

L'équipement dispose d'un système d'identification avec profil individuel sécurisé en fonction des droits utilisateurs. L'OsmoTECH se verrouille automatiquement après un temps d'inactivité paramétrable.

L'OsmoTECH enregistre toutes les données brutes sans qu'il ne soit possible, avec les droits appliqués aux différents utilisateurs, de supprimer des résultats, événements, utilisateurs et contrôles. Il dispose également d'un audit trail.

La validation permet de montrer que le logiciel répond aux exigences imposées par l'annexe 11 des Bonnes Pratiques de Fabrication. Cette validation est découpée en plusieurs parties :

4.1. Registre de l'équipement et du logiciel :

Dans cette partie nous retrouvons les caractéristiques de l'équipement tel que son emplacement, son identifiant, le numéro de série, le modèle, le fabricant ou encore le logiciel de base. OsmoTECH est le logiciel interne de l'équipement vendu par Advanced Instruments.

4.2. Fournisseur et prestataire de service :

Dans cette partie, une vérification du support fourni avec le fournisseur du logiciel est faite (document et support technique). Le fournisseur est Robert Corrieri, et une clé USB est fournie avec le manuel d'utilisation.

La qualification d'installation et opérationnelle doit avoir été faite pour chaque osmomètre présent sur les sites AAA de France.

4.3. Personnel :

Concernant le personnel il faudra s'assurer que les individus qui utilisent le système ont eu une formation sur le logiciel et que celle-ci est documentée. Elle a été faite par le ou la responsable CQ de chaque site.

Nous vérifierons la définition des responsabilités et s'il existe une procédure sur la responsabilité des actions engagées lors de la signature électronique des documents. Les responsabilités de chacun sont définies dans l'organigramme de chaque site présent dans le Site Master File propre à chaque site.

De plus l'existence d'accès attribués en fonction des qualifications de chaque personne est présente, celles-ci sont détaillées dans le mode opératoire.

Pour la signature électronique elle a la même valeur juridique que la signature manuscrite, mais l'OsmoTECH ne dispose pas d'une signature électronique.

4.4. Documentation :

En ce qui concerne la documentation plusieurs items sont abordés lors de cette vérification tel que :

Les contrôles adéquats sur la distribution, l'accessibilité et l'utilisation de la documentation relative à l'exploitation et à la maintenance des systèmes : un système de gestion documentaire

électronique (GED) est utilisé, il s'agit d'Ennov, l'accessibilité de la documentation dépend des qualifications de chaque personne et elle est également mise à disposition sous format papier. Le rappel des anciennes versions lors d'une nouvelle révision : ceci est géré par le système Ennov, il s'assure de la gestion des révisions, expirations, etc. La mise à jour de la documentation liée au logiciel : ce sont les documents abordés dans les parties antérieures.

4.5. Données :

Pour les données il faudra s'assurer qu'il existe un mécanisme pour s'assurer que la date et l'heure sont corrects. Sur l'osmomètre un système d'horloge en temps réel est présent.



Figure 24 : Paramétrage de la date et de l'heure

Une vérification des procédés mis en place pour assurer l'intégrité, l'authenticité et la confidentialité des enregistrements doit être faite, ici l'OsmoTECH dispose d'un système d'identification avec profil individuel sécurisé ainsi que différents droits utilisateurs en fonction du profil de l'opérateur (Administrateur, Superviseur et Opérateur). De plus, l'accès au laboratoire CQ est sécurisé pour empêcher tout accès non autorisé aux données.

Après un temps d'inactivité dont la durée est paramétrable, il y a un verrouillage automatique de la session utilisateur afin d'assurer la confidentialité des enregistrements.

4.6. Contrôle d'exactitude :

Cet item a pour but de vérifier si le système est capable de détecter des données invalides ou altérées telles que des valeurs hors spécifications, si une modification manuelle d'un rapport est visible, si un contrôle supplémentaire est effectué lorsque des données critiques sont introduites manuellement.

L'OsmoTECH ne spécifie pas sur l'équipement ou sur le rapport imprimé la conformité du résultat, cependant l'administrateur peut configurer le système pour qu'il émette un avertissement ou arrête l'ensemble de la série de tests si le résultat d'un échantillon est en dehors des limites du contrôle mais cette option n'a pas été retenue en routine car cela demande l'intervention systématique de l'administrateur.

Mais les données telles que le numéro de lot ou les résultats seront vérifiées par le pharmacien en charge de la libération du lot, et aucune modification manuelle ne peut être réalisée.

4.7. Stockage des données :

Nous vérifierons que les données sont sauvegardées régulièrement et que lors de la restauration d'un fichier sauvegardé les données sont bien accessibles, lisibles et exactes. De plus une procédure de sauvegarde, restauration et de récupération après sinistre est bien présente et elle décrit la marche à suivre.

Dans notre cas, la sauvegarde est effectuée tous les mois sur une clef USB protégée, exportée sur le réseau local. Pour la restauration, différents tests ont prouvé que lors de l'importation puis la restauration des résultats sur l'équipement, ceux-ci étaient bien identiques.

C'est à dire que des données des résultats et de configuration ont été sauvegardées sur une clé USB, puis par exemple pour s'assurer de la restauration efficace, un paramètre de configuration a été changé (la planification des sauvegardes en passant de une fois par jour à une fois par mois). Et en restaurant les données sauvegardées le paramètre changé est revenu à une fois par jour tel que dans les données des paramètres sauvegardées, donc la restauration se fait bien de façon identique.

4.8. Sorties imprimées :

Les rapports sont utilisés pour générer des enregistrements papiers imprimés, il est connecté à une imprimante, et consignés dans les dossiers de lot. Le système peut également générer des copies complètes en format papier et électronique (directement sur l'appareil).

Également il faut s'assurer de la présence d'un audit trail, l'osmomètre dispose d'un audit trail où les métadonnées peuvent être visualisées directement sur l'appareil (format électronique) ou

bien exportées au format .csv sur le réseau ou sur support physique, ce format est exploitable par Excel. Les données imprimées sont les mêmes que les données affichées à l'écran, ainsi que dans l'audit trail.

OsmoTECH
Advanced Instruments
Version logiciel: 2.4
Version du progiciel: 2.1
Numéro de série: 21091158A
24/03/2022 14:39:34

=====

Résultats de la base de données :
05/11/2021 17:13:04
ID utilisateur: Service
ID échantillon: 3MA029
Osmolalité 290 mOsm/kg H2O
Détails: LOT #: 16912
=====

ID échantillon	mOsm	Date/heure	ID utilisateur	Description
1	3MA029	290	05/11/2021 17:13:04	Service

A	B	C	D	E
1	Sample ID	Test Result	Date & Time	Operator ID
2	3MA029	290	05/11/2021 17:13	Service

Figure 25 : Données identiques sur l'écran, l'audit trail et le ticket.

D'autres tests ont été faits pour pouvoir s'assurer que les informations contenues dans le rapport imprimé coïncident avec le rapport exporté par voie électronique, que les données du système peuvent être converties dans des formats communs et enfin que l'identifiant apparaît bien sur le rapport imprimé.

L'audit trail et le ticket comprennent bien l'identifiant échantillon, l'osmolalité, la date, l'heure, l'identifiant utilisateur et la description : numéro de lot.

4.9. Traçabilité des modifications :

La traçabilité des modifications concerne l'audit trail, il faut que le logiciel génère un audit trail sécurisé pour toutes actions ayant un impact BPF.

Type	Date/Time	User ID	Description
1	3/24/22 2:26 PM		Software version: 2.4 Firmware version: 2.1
2	3/24/22 2:26 PM		Printer offline
3	3/24/22 11:31 AM		Software version: 2.4 Firmware version: 2.1
4	3/24/22 11:31 AM		Printer offline
5	3/21/22 3:06 PM		Software version: 2.4 Firmware version: 2.1
6	3/21/22 3:06 PM		Printer offline
7	3/18/22 8:45 AM		Printer offline
8	3/18/22 8:44 AM	GTE	Added new user: TEC, to the users database
9	3/18/22 8:43 AM	GTE	Reason for ADDING USER: compte generique
10	3/18/22 8:43 AM		Software version: 2.4 Firmware version: 2.1
11	3/18/22 8:43 AM		Printer offline
12	3/14/22 9:29 AM	GTE	Changed Supervisor Access to Restrictions Setting from ON to OFF
13	3/14/22 9:29 AM	GTE	Changed Supervisor Access to User Accounts Setting from OFF to ON
14	3/14/22 9:29 AM	GTE	Reason for RESTRICTIONS SETTINGS change(s): test
15	3/14/22 9:28 AM	GTE	Added new user: SME, to the users database
16	3/14/22 9:28 AM	GTE	Reason for ADDING USER: new account
17	3/14/22 9:26 AM	GTE	Changed Dimming Time from 5 minutes to 10 minutes
18	3/14/22 9:26 AM	GTE	Changed Automatic Logout Time from 10 minutes to 15 minutes
19	3/14/22 9:26 AM	GTE	Changed Allow Deletion of Users Setting from ON to OFF
20	3/14/22 9:26 AM	GTE	Changed Administrator Access to Testing from ENABLED to DISABLED
21	3/14/22 9:26 AM	GTE	Changed Supervisor Access to Restrictions Setting from OFF to ON
22	3/14/22 9:26 AM	GTE	Changed Supervisor Access to Controls Setting from ON to OFF
23	3/14/22 9:26 AM	GTE	Changed Calibration Points from {50, 850, 0 and 2000} to {50 and 850}
24	3/14/22 9:26 AM	GTE	Changed Supervisor Access to H/W Options Setting from ON to OFF
25	3/14/22 9:26 AM	GTE	Changed Supervisor Access to Enter Probe Resistance from ON to OFF
26	3/14/22 9:26 AM	GTE	Changed Supervisor Access to Calibration from ON to OFF
27	3/14/22 9:25 AM	GTE	Changed Supervisor Access to Language Setting from ON to OFF
28	3/14/22 9:25 AM	GTE	Changed Supervisor Access to Date/Time Setting from ON to OFF
29	3/14/22 9:26 AM	GTE	Reason for RESTRICTIONS SETTINGS change(s): maj parametres
30	3/14/22 9:25 AM	GTE	Changed user: Admin's access level and/or password
31	3/14/22 9:25 AM	GTE	Reason for CHANGING USER: maj mdp
32	3/14/22 9:25 AM	GTE	Changed expired password
33	3/14/22 9:23 AM		Software version: 2.4 Firmware version: 2.1
34	3/14/22 9:23 AM		Printer offline
35	12/31/21 11:55 AM		Software version: 2.4 Firmware version: 2.1

Figure 26 : Exemple audit trail

Toutes les données, y compris l'audit trail, peuvent être exportées à tout moment et rétablies avec les droits adéquats dans l'appareil d'origine ou un autre appareil OsmoTECH pour effectuer une lecture.

Nous devons vérifier que l'audit trail ne peut pas être modifié, désactivé ou supprimé, et qu'il soit bien en lecture seule, cette fonction a été testée et le résultat est conforme car il n'y a pas de bouton de modification ou de suppression disponible pour les utilisateurs ayant les droits opérateur, superviseur ou administrateur.

De plus sur l'audit trail les informations suivantes exigées sont bien retrouvées : la date et l'heure de l'action de l'utilisateur, l'identité de l'individu qui effectue l'action et le motif de l'action.

4.10. Sécurité et contrôle d'accès :

Pour la sécurité et le contrôle d'accès, l'accès au système doit être limité aux personnes autorisées, avec la présence de procédures pour contrôler l'accès physique au système.

Sur le site seulement les personnes autorisées à utiliser le système ont un identifiant sécurisé pour se connecter sur l'appareil, un badge magnétique permet l'accès aux zones de production et au laboratoire de contrôle qualité. De plus l'accès au système est restreint en fonction des responsabilités de l'utilisateur.



Figure 27 : Exemple items verrouillés

Des tests ont été effectués pour s'assurer que les items concernés apparaissent verrouillés lorsque l'utilisateur ne dispose pas des droits adéquats pour les utiliser. La clé rouge correspond à un accès réservé aux administrateurs, la clé jaune pour administrateur et superviseur et la clé blanche pour administrateur, superviseur et opérateur.

Une procédure : le mode opératoire, décrit les responsabilités et l'attribution des accès en fonction des responsabilités, avec la marche à suivre pour accorder l'accès à un nouvel

utilisateur, changer les droits et supprimer un compte. Cette dernière fonction est absente, seule la désactivation est possible et non la suppression d'un compte.

Également il faudra vérifier que le système est accessible seulement avec un mot de passe et un nom d'utilisateur, si le système permet à un utilisateur de changer le mot de passe à tout moment et si le mot de passe possède un niveau de sécurité assez important.

Pour notre équipement il est possible d'accéder et de mettre en route le système sans s'identifier cependant un mot de passe est exigé avant chaque opération, le mot de passe doit être changé tous les 90 jours ; seuls l'administrateur et le superviseur peuvent modifier le mot de passe des comptes utilisateurs.

Et ce dernier requiert un minimum de 6 caractères, 1 lettre majuscule minimum, 1 lettre minuscule minimum et 1 chiffre minimum.

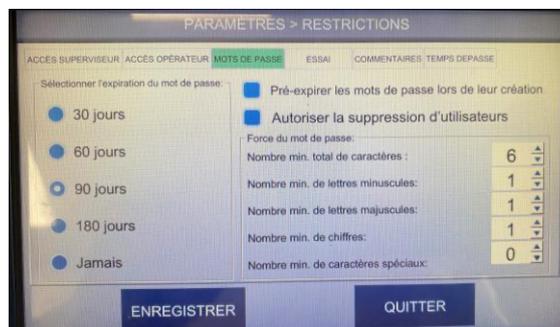


Figure 28 : Paramétrage du mot de passe

Au cours de cette validation nous avons vérifié que seul l'administrateur peut modifier les droits des utilisateurs et que seules les personnes titulaires des droits administrateurs peuvent créer ou désactiver des utilisateurs de la liste.

Ici l'administrateur et le superviseur peuvent créer un nouvel utilisateur et désactiver un utilisateur.

Pour le mot de passe, il faut vérifier que seule une personne titulaire des droits administrateur est capable de réinitialiser le mot de passe d'un utilisateur et si le système impose à l'utilisateur concerné d'entrer un nouveau mot de passe.

Pour l'osmomètre l'administrateur et le superviseur peuvent réinitialiser le mot de passe d'un utilisateur. Le système n'impose pas à un utilisateur d'entrer un nouveau mot de passe à la prochaine connexion, cependant l'utilisateur changera son propre mot de passe lorsque l'administrateur réinitialisera le mot de passe. Le mot de passe est limité dans le temps puisque celui-ci doit être changé tous les 90 jours et la session se bloque au bout de 15 minutes

d'inactivité. De plus en cas d'indisponibilité d'un administrateur, une procédure de gestion des comptes d'urgence est en place.

Toutes ces fonctionnalités ont été testées lors de la validation avec l'ajout de capture d'écran de l'appareil sur le rapport pour prouver les résultats des tests.

Toutes ces modifications : créations, désactivations, et autres, sont retracées dans l'audit trail.

4.11. Signature électronique :

Pour l'OsmoTECH la signature électronique n'est pas présente sur le rapport imprimé seulement la mention de l'identification de l'utilisateur et la date et l'heure apparaissent sur le rapport imprimé.

Donc toutes les vérifications à effectuer sont non applicables dans notre cas.

4.12. Continuité opérationnelle :

Pour la continuité opérationnelle la vérification d'un mode dégradé en cas de défaillance doit être faite, c'est à dire vérifier si le système reconnaît l'état d'un périphérique éteint/déconnecté et si le système est encore alimenté à la suite d'une panne de courant en utilisant la puissance fournie par un onduleur.

Après une panne de courant, il faut vérifier que le redémarrage du système se fait normalement, sans présenter d'anomalie ou de perte de configuration et si une mise à jour ou une déconnexion du réseau a un impact sur le fonctionnement normal du logiciel.

Il y a un osmomètre de back-up en cas de défaillance du système, pour l'état du périphérique l'osmomètre fonctionne seul donc aucun périphérique n'est connecté, il reconnaît cependant lorsque l'imprimante est connectée/déconnectée. L'appareil est alimenté par un port d'alimentation relié à une prise secteur classique qui peut être ondulée.

Le branchement de l'appareil sur l'onduleur permet d'éteindre le logiciel correctement et de maintenir le système opérationnel pendant une période limitée.

Le réseau n'impacte en rien le fonctionnement normal du logiciel pour la réalisation du test d'osmolalité.

4.13. Archivage :

Pour l'archivage il faut s'assurer que les enregistrements archivés sont protégés, accessibles, lisibles et complets. De plus il faut vérifier la présence d'une procédure concernant la conservation des données des systèmes.

Concernant l'archivage, les données archivées sont accessibles via un dossier sécurisé sur le réseau AAA à l'accès restreint pour uniquement les personnes autorisées puisque l'appareil ne gère pas l'archivage des données.

Toutes les informations relatives sur la période de conservation des enregistrements sont retranscrites dans une procédure.

4.14. Résultat final :

Au vu des résultats de la validation et l'absence de déviation, celle-ci est conforme et le logiciel peut être utilisé dans les conditions de routine car il est conforme à l'annexe 11 : système informatisé des BPF.

5. LA MISE EN PRODUCTION

Les deux osmomètres ont été qualifiés selon le protocole de qualification une fois que toute la documentation qualité a été rédigée : le mode opératoire, le protocole de qualification et les fiches d'essais de qualification. La qualification de fin de vie des anciens équipements est conforme.

La validation informatisée du logiciel selon l'annexe 11 des bonnes pratiques de fabrication est conforme aux critères définis. Une formation du personnel impliqué dans la manipulation de l'équipement a été faite par la responsable du contrôle qualité.

A la vue de la conformité de tous les résultats précédents obtenus les nouveaux osmomètres peuvent donc être utilisés en routine lors du contrôle qualité de la DOPAVIEW®. Cette première utilisation est datée au 8 juin 2022.

D. LA VERIFICATION (CHECK)

1. REVUE D'EFFICACITE A 3 MOIS

La dernière étape du changement consiste en une analyse trois mois après le changement, de l'efficacité de celui-ci afin de vérifier l'absence d'impact négatif. Cette revue a donc été faite par la responsable contrôle qualité le 7 septembre 2022.

Pour faire cette analyse, il a fallu vérifier si différentes anomalies étaient survenues au cours de ces trois derniers mois qui ont suivi la clôture du changement.

Aucune anomalie n'a été rencontrée avec les nouveaux osmomètres. La valeur moyenne du standard est de 291 mOsm/kg, ce qui se rapproche de la valeur cible qui est 290 mOsm/kg. Au contraire la valeur moyenne de l'ancien osmomètre était de 288 mOsm/kg, ce qui est légèrement plus éloigné du standard.

L'équipement est conforme aux attentes car par exemple l'identification des utilisateurs ayant réalisé l'essai est bien présente sur le rapport imprimé.

2. LE PLAN DE QUALIFICATION ANNUEL

Type materiel	N° d'identificat	localisati	Date de qualificat ^{on} prévue	QI Initiale	Date de derniè ^{re} QO	Date de derniè ^{re} QP	Date de derniè ^{re} linéarité	Fréquence de qualification	prochaine Qualificatio
Osmomètre	OSM-1003	CQ1	27/04/2023	05/11/2021	27/04/2022	27-Apr-2022	NA	1 an	27-Apr-2023
	OSM-1005	CQ2	21/04/2023	05/11/2021	21/04/2022	27-Apr-2022	NA	1 an	21-Apr-2023

Figure 29 : Fichier de suivi des qualifications

Le plan de qualification consiste à définir la date des différentes qualifications à venir. L'osmomètre devra être qualifié chaque année en respectant la date de prochaine qualification afin de ne pas la dépasser. La fréquence de qualification a été définie à un an.

Ces qualifications sont suivies dans un fichier recensant les qualifications des équipements du site de Marseille comprenant par exemple ceux du contrôle qualité ou encore de la production. Donc pour le premier osmomètre la prochaine QO et QP aura lieu avant le 27 avril 2023 et pour le deuxième osmomètre avant le 21 avril 2023.

3. LA CONFORMITE DES STANDARDS

La vérification avant utilisation pour un lot de production de la conformité des standards permet de s'assurer du bon fonctionnement de l'appareil afin d'éviter l'apparition d'une anomalie. Les valeurs des standards doivent être comprises entre 285 et 295 mOsm/kg car la spécification est de 290 +/- 5 mOsm/kg.

Donc lorsque le standard est passé sur l'osmomètre par le technicien, il doit s'assurer de sa conformité car le standard permet de prouver la conformité du système. Celui-ci sera donc vérifié par le technicien et par le pharmacien en charge de la libération du lot.

Si un standard est non conforme, il faut investiguer afin de trouver la cause racine, cette anomalie sera enregistrée dans un document qualité : la déviation.

E. L'AJUSTEMENT (ACT)

1. REVUE D'EFFICACITE A LONG TERME : REVUE ANNUELLE PRODUIT

La revue d'efficacité à long terme concernant le changement d'osmomètre permettra de vérifier les potentiels impacts sur le contrôle qualité de la ¹⁸F-FDOPA et son analyse de l'osmolalité par abaissement du point de congélation.

Pour cela les résultats sont suivis, contrôlés et approuvés par le pharmacien en charge de la libération du lot. Mais ces résultats sont également suivis lors des revues annuelles des produits (APR : annual product review).

La définition d'une revue annuelle produit selon les BPF est : « Des revues qualité périodiques ou continues de tous les médicaments autorisés, y compris ceux seulement destinés à l'exportation, doivent être menées régulièrement afin de vérifier la répétabilité des procédés existants, la pertinence des spécifications en cours pour les matières premières et les produits finis, afin de mettre en évidence toute évolution et d'identifier les améliorations à apporter au

produit et aux procédés. De telles revues doivent normalement être menées et documentées chaque année et prendre en compte les revues précédentes. » (ANSM, 2020)

Et le contrôle qui nous concerne sur les 12 obligatoires est : « une revue des contrôles en cours de fabrication critiques et des résultats des contrôles des produits finis. » (ANSM, 2020)

En effet tous les résultats des contrôles en cours de fabrication sur la période de l'APR qui est d'un an sont répertoriés et analysés dans ce rapport. Cela permet de faire apparaître des tendances et de voir l'évolution des résultats afin de pouvoir repérer toutes possibles dérives.

En ce qui nous concerne la revue annuelle de la ^{18}F -FDOPA impliquant les résultats du nouvel osmomètre, elle n'a pas encore été rédigée car celle-ci prendra en compte les données sur la période allant du 1^{er} avril 2022 jusqu'au 31 Mars 2023, l'APR actuelle s'arrête au 31 mars 2022.

Cependant nous pouvons expliquer les notions qui seront revus lors de cette évaluation. Tout d'abord il faudra faire une analyse des différents résultats obtenus en regardant la valeur maximale et la valeur minimale obtenue durant toute une année. Cela concerne le standard à 290 mOsm/kg et l'échantillon de produit compris entre 250 et 350 mOsm/kg. Nous regarderons également si des anomalies telles que des OOS sont présentes durant cette année et le cas échant l'impact potentiel sur la qualité du produit.

2. REVUE DES ANOMALIES

Le changement est applicable depuis le 8 juin 2022, et sur cette période de plus de 6 mois aucune anomalie n'a été repérée concernant les résultats d'analyse des échantillons ou des standards sur les deux osmomètres utilisés.

Dans le cas où une anomalie aurait lieu, nous suivrons une démarche d'investigation aidée par différents outils pour identifier la cause racine et permettre la mise en place d'actions.

Les anomalies pourront être soit des déviations concernant le procédé de fabrication par exemple lorsque la valeur d'un standard est non conforme, il s'agira d'une déviation. Soit un résultat d'analyse en dehors des limites d'acceptation inférieure et supérieure, il s'agira d'une OOS (hors spécification). Et enfin une non-conformité concerne un résultat de qualification ou d'étalonnage non conforme.

Tout d'abord les BPF rappelle au chapitre 1 et 8, l'importance d'analyser la cause racine au travers de l'investigation en utilisant le principe de gestion du risque qualité, dans le cas échéant où nous ne pouvons pas identifier la cause principale, il faudra faire des hypothèses sur les causes les plus probables responsables de la déviation.

Les anomalies peuvent avoir plusieurs origines tel qu'une erreur humaine, une erreur de méthode avec les procédures, une erreur liée au procédé ou encore une erreur liée au système. Des actions préventives et correctives appropriées seront mises en places dans les cas applicables, ces actions doivent être suivies et évaluées dans le temps afin de vérifier leur performance. (ANSM, 2020)

Chez AAA lorsqu'une anomalie est repérée, elle est directement enregistrée dans un formulaire dédié au traitement des anomalies et dans le fichier de suivi « suivi AQ », puis la personne qui a observé la dérive fera une première description de l'anomalie survenue en utilisant l'outil QQQCCP. Lors de cette étape, pour les OOS, il faut vérifier qu'il ne s'agit pas d'une erreur de laboratoire, en effet par exemple cela peut être dû à l'utilisation d'un mauvais standard qui expliquerait l'anomalie et invaliderait donc cette anomalie.

Puis la personne qualifiée fera une évaluation initiale du risque de l'anomalie qui peut être soit critique, majeur ou mineur. Puis en fonction de l'anomalie, la personne qualifiée ou le responsable du secteur impliqué effectuera l'investigation grâce à l'outil des 5M (Méthode, Milieu, Matériel, Main d'œuvre, Matière) pour trouver la cause principale ou les causes probables. L'analyse des causes probables est essentielle pour éviter l'apparition d'une récurrence.

Puis le responsable assurance qualité (AQ) fera l'évaluation finale du risque en l'acceptant ou en le réduisant. Également, il faut identifier les actions préventives et correctives à mettre en place avec leurs délais de réalisation, dans le cas où il s'agirait de la troisième anomalie avec la même cause, un plan CAPA devra être mis en place avec l'ouverture d'un nouveau document qualité, qui comme décrit précédemment comportent plusieurs étapes afin d'empêcher cette récurrence d'anomalie par la mise en place d'actions préventives et correctives.

Puis une clôture sera faite par le même responsable assurance qualité afin de s'assurer du bon traitement de l'anomalie, de l'efficacité des actions et de l'absence d'impact qualité sur la libération finale des lots. Il mettra une date de clôture et toutes les personnes impliquées signeront le document d'enregistrement, en fonction des cas le document peut être diffusé afin de sensibiliser le personnel.

Donc cette méthode de gestion des anomalies est applicable pour toutes les déviations et les hors spécifications. Elle permet la gestion des risques qualité qui surviennent au cours de la production des médicaments en identifiant et en mettant en place les actions nécessaires au maintien continue de la qualité. Donc toute anomalie survenant sur l'osmomètre sera traitée selon cette méthode.

Conclusion

Toutes les actions requises liées au changement ont été réalisées dans les temps avec notamment l'aboutissement de la mise à jour documentaire, de la formation du personnel, des qualifications et de la validation du logiciel nécessaire à l'utilisation en routine des osmomètres au cours du contrôle qualité de la DOPAVIEW®.

La qualification de l'équipement a pu être faite selon les protocoles rédigés en interne, de même que la validation du logiciel. Cela a permis la reconnaissance de la conformité des osmomètres aux exigences de l'annexe 11 des Bonnes Pratiques de Fabrication en termes d'intégrité des données.

A la vue de la conformité de tous les résultats précédents obtenus les nouveaux osmomètres peuvent donc être utilisés en routine. Cette première utilisation est datée au 8 juin 2022.

La revue d'efficacité à long terme permettra de suivre l'osmomètre tout au long de son cycle de vie permettant la détectabilité des potentiels écarts qui seront traités immédiatement dans le but de maintenir le niveau de la qualité dans le temps.

BIBLIOGRAPHIE

- ANSM. (2020, Novembre 26). *Bonnes pratiques de fabrication de médicaments à usage humain*. Consulté le 3 Janvier 2023, sur ANSM: <https://ansm.sante.fr/documents/reference/bonnes-pratiques-de-fabrication-de-medicaments-a-usage-humain>
- Bezzenine, N. (2017, novembre 23). *Focus sur l'intégrité des données Réunion d'information à destination des opérateurs "matières premières à usage pharmaceutique"*. Consulté le 11 Janvier 2023, sur ANSM: https://archiveansm.integra.fr/var/ansm_site/storage/original/application/8651cfff7685e4f659d1aca5d7ec593.pdf
- CEN. (2015). *ISO 9001 : Systèmes de management de la qualité - Exigences*. norme, AFNOR, Bruxelles.
- EMA. (s.d.). *Pharmacopée européenne*. Consulté le 18 Janvier 2023, sur EDQM: <https://www.edqm.eu/en/european-pharmacopoeia>
- FDA. (2008, Décembre). *Data Integrity and Compliance With Drug CGMP*. Consulté le 10 Janvier 2023, sur FDA: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents>
- FDA. (2023, Janvier 26). *PART 11 - ELECTRONIC RECORDS; ELECTRONIC SIGNATURES*. Consulté le 29 Janvier 2023, sur Code of Federal Regulations: <https://www.ecfr.gov/current/title-21/chapter-I/subchapter-A/part-11>
- Godwin, F. (2022, Décembre 8). *Warning letter* . Consulté le 30 Janvier 2023, sur FDA: <https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/warning-letters/nortec-quimica-sa-639894-12082022>
- LAROUSSE. (s.d.). *Dictionnaire, Attribuable*. Consulté le 11 Janvier 2023, sur LAROUSSE: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/attribuable/6318>
- LAROUSSE. (s.d.). *Dictionnaire, cohérent*. Consulté le 11 Janvier 2023, sur LAROUSSE: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/cohérent/17014>
- LAROUSSE. (s.d.). *Dictionnaire, Complet*. Consulté le 11 Janvier 2023, sur LAROUSSE: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/complet/17678>
- LAROUSSE. (s.d.). *Dictionnaire, Disponible*. Consulté le 11 Janvier 2023, sur LAROUSSE: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/disponible/25951>
- LAROUSSE. (s.d.). *Dictionnaire, Donnée*. Consulté le 11 Janvier 2023, sur LAROUSSE: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/donnée/26436>

- LAROUSSE. (s.d.). *Dictionnaire, durable*. Consulté le 11 Janvier 2023, sur LAROUSSE:
<https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/durable/27025>
- LAROUSSE. (s.d.). *Dictionnaire, Exacte*. Consulté le 11 Janvier 2023, sur LAROUSSE:
<https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/exact/31917>
- LAROUSSE. (s.d.). *Dictionnaire, Lisible*. Consulté le 11 Janvier 2023, sur LAROUSSE:
<https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/lisible/47392>
- LAROUSSE. (s.d.). *Dictionnaire, Original*. Consulté le 11 Janvier 2023, sur LAROUSSE:
<https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/original/56496>
- LAROUSSE. (s.d.). *Dictionnaire, Précis*. Consulté le 11 Janvier 2023, sur LAROUSSE:
<https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/précis/63349>
- Renaud, G. (2023, Janvier 19). *Injonctions*. Consulté le 30 Janvier 2023, sur ANSM:
<https://ansm.sante.fr/actualites/injonction-ndeg-2022-mp-078-inj-portant-sur-letablissement-de-la-societe-kuhlmann-france-situe-a-loos-59-rue-georges-clemenceau>
- V.ARNARD. (2017, Juin 15 et 16). *Intégrité des données & Systèmes Informatisésobjets de toutes les attentions*. Consulté le 30 Janvier 2023, sur https://sofaq.fr/wp-content/uploads/2017/06/V-ARNAUD_Sanofi-congres-2017.pdf
- Waysbaum, V. (2022, Mars 14). *Injonctions*. Consulté le 30 Janvier 2023, sur ANSM:
<https://ansm.sante.fr/actualites/injonction-ndeg-2021-mp-090-inj-portant-sur-letablissement-de-la-societe-greentech-situe-a-saint-beauzire-63-biopole-clermont-limagne>

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.

Résumé :

L'intégrité des données est une préoccupation majeure de ces dernières années en particulier dans le secteur de l'industrie pharmaceutique où les exigences réglementaires sont de plus en plus nombreuses. Le respect de l'intégrité des données passe par plusieurs étapes, de la discipline, une sensibilisation à l'éthique, le respect des bonnes pratiques de fabrication, et bien d'autres encore.

Nous verrons comment ce principe est respecté sur un site de production de Advanced Accelerator Applications impliqué dans la fabrication de médicaments radiopharmaceutiques, au travers de la mise en place d'une action préventive visant à respecter l'intégrité des données impliquées lors du contrôle qualité de la DOPAVIEW®.

Le but est d'expliquer le déroulement de toutes les étapes nécessaires à la mise en place d'un nouvel équipement suite à la mise en évidence de la non-conformité des osmomètres utilisés par AAA aux bonnes pratiques de fabrication par rapport à l'annexe 11 : système informatisé.

Toutes les actions requises liées à cette action préventive sont suivies et retracées dans un document qualité lié à la maîtrise des changements comprenant toutes les actions à réaliser afin d'utiliser en routine l'osmomètre. Ces actions comprennent notamment la qualification de ce nouvel équipement : Advanced OsmoTECH®, la validation du logiciel : OsmoTECH® conformément aux exigences des BPF, la mise à jour de la documentation et la formation du personnel.

Mots clés :

Intégrité des données ; Qualification d'équipement, Osmomètre ; Validation logiciel ; Maîtrise des changements ; Bonnes pratiques de fabrication, Annexe 11 : système informatisé, Annexe 15 : qualification ; Industrie pharmaceutique, Assurance Qualité, Contrôle qualité ; Médicament radiopharmaceutique.