



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
جامعة أبو بكر بلقايد-تلمسان
Université Aboubekr BELKAID
Faculté de Technologie
Faculté de Médecine
Département de Pharmacie



MEMOIRE

Présenté pour obtenir le diplôme de
MASTER EN PHARMACIE INDUSTRIELLE

Option: Production

Présenté Par :

○ M^{elle} Sarah GACEM

Sous la direction du:

○ Pr Katia TAOULI

LA GESTION DES MODIFICATIONS DANS UNE INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE « Change control »

Soutenu le 09 / 09 / 2012 devant le jury composé de :

S. BOUDAH

Professeur à l'U. ALGER

Président

A. ALLAL

Professeur à l'U. Tlemcen

Examineur

A. BENSAOULA

Maître de conférences à l'U. Tlemcen

Examineur

A. BENAMAR

Docteur en médecine.

Examineur

Y. HAREK

Professeur à l'U. Tlemcen

Encadreur

2011 - 2012

Professeur TAOULI K.M.
Médecin Chef Service
Laboratoire Hématologie
C.H.U TLEMCEM

SERMENT DES APOTHICAIRES

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

D'honorer ceux qui m'ont 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 ; 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 et méprisé de mes confrères si j'y manque.



Dédicaces

A mes parents qui m'ont beaucoup aidé et soutenu tout au long de ce master.

A Madame Taouli qui a beaucoup fait pour l'aboutissement de ce projet.

*A tous les enseignants qui m'ont marqué particulièrement Monsieur Allal,
Monsieur Berkani et Monsieur mouffokes.*

A Monsieur Harek qui m'a aidé et orienté pour finaliser ce travail.

A mes sœurs qui m'ont encouragé moralement et ont cru en moi.

*A mes amis et collègues pharmaciens Mohamed, Yacine, Sihem, Souad, Rafika
et tous les autres avec qui j'ai passé des moments inoubliables*

A mes amis Khaled, Hocine, Nasro, Hadjer, Dehaa, merci pour votre soutien.



REMERCIEMENTS

Ce Mémoire est l'aboutissement de cinq années d'étude de pharmacie à l'université d'Oran et de deux ans de Master professionnel en Pharmacie industrielle à l'université de Tlemcen. Comme le veut la tradition, je vais tenter de me soumettre au dur exercice des remerciements.

Merci dieu sans qui tout effort serait inutile et vain et sans pour qui tout travail serait sans valeur ; merci de m'avoir créé, nourri, soigné, assisté, et aidé.

Je voudrais ensuite remercier sincèrement Madame Katia Taouli la responsable du projet ; sans elle le Master ne serait pas achevé.

Je tiens à remercier également le Doyen de la Faculté de Médecine de Tlemcen Mr Berber, grâce a qui le projet du Master a vu jour.

J'adresse un grand merci à Monsieur le professeur Boudah de nous faire l'honneur de présider le jury. Et aussi au professeur Allal, docteur Benamar et docteur Bensaoula d'avoir accepter de juger ce travail.

J'adresse mes remerciements les plus respectueux aux enseignants, aux industriels, et aux intervenants du LNCPP pour la qualité de leurs enseignements.

J'exprime ma vive gratitude a Madame Chiali Directrice du site « Continental Pharm » ou j'ai effectué mon stage pour son accueil, sa disponibilité, et des atouts qu'elle ma offerts tout au long de ces six mois.

Je remercie chaleureusement mon encadreur universitaire Mr Harek qui m'a orienté dans mon mémoire afin qu'il soit a la hauteur des espérances.

Je voudrais remercier également Mr Douadi pharmacien responsable de l'assurance qualité et Mr benhaddouche pharmacien responsable production et aussi Mr Berkani pour m'avoir aidé tout au long de ce projet. Leurs conseils et leurs compétences,

autant sur le plan technique que sur le plan humain, se sont révélés très enrichissants et utiles pour mener à bien ce travail.

Je voudrais remercier chaleureusement toute l'équipe du service Assurance Qualité pour leur accueil, leur soutien, et leur gentillesse.

Il me reste plus qu'à remercier tous ceux grâce à qui mes deux années de master en pharmacie industrielle se sont écoulées dans la bonne humeur.

Enfin papa, maman vous avez tant fait durant toute mon existence et énumérer vos bienfaits serait du domaine de l'utopie je me demande si en essayant de faire aujourd'hui votre fierté je vous rends un peu de gratitude ? Merci est un piètre mot comparé à ce que je vous dois. Tous les remerciements du monde à vous et à mes chères sœurs en priant dieu de vous entourer tous de tout le bonheur du monde. Je serai là pour vous tous comme vous l'avez été pour moi.



Table des matières

INTRODUCTION	1
CHAPITRE I : La gestion de la qualité sur un site production pharmaceutique	4
I. Définition de la qualité :	4
II. Contexte réglementaire :	4
II.1. Bonne pratiques de fabrications :	4
II.2. International conference of harmonisation :	5
II.3. International organization for standardization :	5
CHAPITRE II : La maîtrise des changements sur un site de production :	8
I. Définitions :	8
II. La gestion des modifications: définition et référentiels :	8
II. 1. Définition de la maitrise des changements dans les BPF :	8
II. 2. La gestion des modifications dans les textes réglementaires européens :	9
II. 3. La gestion des modifications dans l'ICH Q7A :	10
II. 4. La gestion des modifications dans l'ICH Q9 :	10
II. 5. La gestion des modifications dans la réglementation algérienne :	10
III. Implication de l'assurance qualité dans la maitrise des changements :	11
III. 1. Définition de l'assurance de la qualité :	11
III. 2. Rôle de l'assurance qualité dans la maitrise du changement :	11
IV. Domaine d'application du Change Control :	11
IV.1. La notion de modification dans le dictionnaire de la qualité:	11
IV.2. Classification des modifications:	12
IV.3. les causes des modifications :	15
V. Logigramme:	18
VI. Impacts du changement et analyse du risque:	20
VI.1. Analyse du risque:	20
VI.2. Les outils d'évaluation des impacts d'un changement :	20
VI.3. L'évaluation des impacts du changement:	20
VII. Etapes de mise en place d'un système de maitrise des changements « plans d'action »:	24
VII.1. Définition :	24
VII.2. Les actions à entreprendre :	24
VIII. Les acteurs du changement :	29
VIII.1. Le demandeur :	29
VIII.2. Les examinateurs :	30
VIII.3. Les exécutants :	30
VIII.4. Le chef de projet :	30

IX. Modifications et AMM :	30
X. Modifications et autorisation d'ouverture de l'établissement :.....	31
CHAPITRE III : Exemple d'une modification effectuée au sein du laboratoire	
CLP	33
I. Introduction :	33
II. Rappel du contexte : Présentation de l'entreprise :.....	33
III. Etat des lieux du système de gestion des modifications :.....	37
IV. Changement de container :	37
Conclusion général.....	49
Liste des abréviations :	51
Liste des annexes et des tableaux :	52
Bibliographie	54
Résumé.....	56
Annexes	57

INTRODUCTION

L'industrie pharmaceutique est placée dans un environnement dynamique, en perpétuelle évolution ou elle est confrontée à des défis uniques et à des règles de sécurité et de qualité de plus en plus strictes ce qui l'incite à user de diverses stratégies pour maintenir et accroître sa croissance économique. Comment être de taille pour faire face à une concurrence croissante et maîtriser les coûts ? Comment élargir les opportunités du marché ?

Dans ce contexte, la production de médicament est soumise à de nombreuses exigences, notamment en matière de qualité. La qualité dépend entre autres des matières premières, du conditionnement et de la validation des procédures analytiques et de fabrication qui reprend en détail chacune de ces étapes depuis l'origine des matières premières, leurs spécificités et leurs contrôles, jusqu'au conditionnement final, ainsi que les études de stabilité qui permettent de déterminer la durée de vie du produit. La qualité est aussi garantie par les audits faits par les inspecteurs des autorités des affaires réglementaires pour déterminer dans quelle mesure les BPF sont respectées.

Dans la réalité quotidienne du fonctionnement normal d'un établissement pharmaceutique, il arrive que des changements et des déviations par rapport aux référentiels surviennent. Ces changements ou modifications peuvent avoir un impact direct ou indirect sur la qualité d'un produit. Il est donc nécessaire de maîtriser tous les changements effectués et d'en faire l'évaluation à priori quelle que soit leur nature.

Les changements peuvent survenir à tout moment du cycle de vie d'un produit, nécessaires pour assurer l'amélioration continue de la qualité des produits. Ils sont inévitables pour faire face aux progrès techniques, scientifiques et réglementaires dans le domaine pharmaceutique, mais aussi pour faire face à des raisons d'économie et de productivité.

Comment y faire face? Les gestionnaires, les dirigeants doivent être conscients du changement et doivent donc prendre un rôle actif dans l'anticipation, la planification, et la mise en œuvre des modifications à travers des stratégies efficaces de change control.

Toute modification doit être validée pour démontrer qu'elle n'a aucun impact sur la sécurité et la qualité du produit. Elle doit être documentée et soumise aux autorités de réglementation pour approbation, le contrôle des changements est ainsi nécessaire pour s'assurer que les modifications apportées soient conformes aux exigences juridiques et techniques.

Ce travail décrit un état des lieux des exigences réglementaires qui s'appliquent à la gestion des changements. Ces derniers doivent être gérés selon un système formel qui permet d'une part d'évaluer les impacts de la modification et d'une autre part définir un plan d'action pour garantir le maintien de la qualité du produit fini.

L'objectif de ce mémoire sera donc de définir le changement et ces modalités et d'expliquer, par le biais de multitudes de données, le domaine d'application du change control sur un site de production pharmaceutique.

Alors quelles sont les exigences réglementaires en termes de Change Control ? Quelles sont les différentes étapes nécessaires au Change Control ? Quel processus et documentation est utilisé ? Et dans quelle mesure un plan d'action est mis en place et avec quels moyens est il suivi ? Comment évaluer les impacts et les risques liés à un changement ?

C'est dans ce même contexte que s'inscrit la partie expérimentale de ce travail : Elle consistera à analyser le système de maîtrise des changements mis en place par CLP et mettre en évidence ses points forts et ses points faibles. Et proposer des solutions afin d'améliorer le système de change control.

Et à la fin j'étudierai en détaille un changement effectué au sein du laboratoire qui consiste à un changement de container (mélangeur).

Chapitre I :

La gestion de la qualité sur un site production pharmaceutique

CHAPITRE I : La gestion de la qualité sur un site production pharmaceutique définitions:

I. Définition de la qualité :

« Ensemble des propriétés et caractéristiques d'un produit ou service lui conférant l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés ou implicites ». (1)

Cette définition fait référence aux besoins exprimés c'est-à-dire à la notion de satisfaction des besoins du client mais aussi aux « besoins implicites » correspondant à la conformité du produit ou service. La qualité dans l'entreprise a pour objectif la conformité du produit ou du service à des spécifications. Au sein d'une industrie pharmaceutique, c'est au service Assurance Qualité de veiller à la bonne application des normes et des référentiels.

II. Contexte réglementaire :

Pour être commercialisée, les médicaments doivent faire l'objet d'une autorisation de mise sur le marché AMM délivrée par les autorités compétentes. Le détenteur de cette AMM doit fabriquer un produit adapté à l'usage et ne devant pas exposer le patient à un risque remettant en cause la sécurité, la qualité ou à l'efficacité du produit.

II.1. Bonne pratiques de fabrications :

Afin de garantir un produit de qualité, les établissements autorisés doivent produire des médicaments selon les BPF.

Mises en place en France en 1978, les BPF sont la traduction de leur équivalent américain, les Good Manufacturing Practice (GMP). Les BPF sont rattachées au code de la santé publique et constituent un élément important de l'assurance de la qualité qui permet de garantir que les produits sont fabriqués et contrôlés selon les normes de qualité adaptées à leur emploi.

Constitué de 9 chapitres applicables aux formes sèches, ce texte rassemble toutes les exigences qui doivent être appliquées par les industries pharmaceutiques :

- Gestion de la qualité
- Personnel

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

A chaque nouvelle version, des annexes sont progressivement ajoutées. Actuellement c'est la version N°2011/8 bis qui est en vigueur. (2)

II.2. International conference of harmonisation :

Le processus ICH est né en avril 1990 lors d'une réunion entre autorités compétentes et représentants de l'industrie venant de l'Union Européenne, du Japon et des Etats-Unis. C'est un processus d'harmonisation internationale des exigences réglementaire en matière de médicaments à usage humain. La mission des ICH est de parvenir à une plus grande harmonisation afin de fabriquer des médicaments sûres et efficaces au niveau mondial. (3)

II.3. International organization for standardization :

L'ISO a pour traduction française « Organisation Internationale de Normalisation ». Son objectif principal est de faciliter la coordination et l'unification internationale des normes industrielles. Dans le domaine de l'industrie pharmaceutique, les normes relatives aux bonnes pratiques de management de la qualité sont définies dans les séries ISO 9000, ISO 9001 et ISO 9004. (4)

Le Change Control est une exigence réglementaire mise en avant par toutes les agences réglementaires internationales comme seul et unique moyen de garantir la maîtrise des procédés et la qualité produit.

Ces exigences réglementaires définissent des conditions de fabrication précises que ce soit au niveau du procédé de fabrication ou des matières utilisées. Cependant, du fait des différentes activités de l'entreprise, ou pour des raisons économiques, des changements interviennent régulièrement aussi bien au niveau des procédés de fabrication (remplacements d'équipement etc.) que du médicament lui-même (changement d'une méthode de contrôle etc.).

Il est alors nécessaire d'évaluer l'impact que ces changements peuvent avoir sur la qualité du médicament.

Pour prendre en compte ces modifications, les entreprises mettent en place un système de gestion des modifications ou change control.

Alors qu'est ce que la gestion des modifications ? Et comment garantir que le médicament fabriqué répond toujours aux spécifications ?

Chapitre II :

La maitrise des changements sur un site de production

CHAPITRE II : La maîtrise des changements sur un site de production :

I. Définitions :

Comment peut-on définir un changement ou une modification ?

Le dictionnaire de la qualité définit un changement comme « une modification d'un caractère ou le fait de changer un objet », et une modification comme « une opération à caractère définitif effectuée sur un bien en vue d'en améliorer le fonctionnement ou d'en changer les caractéristiques d'emploi »

II. La gestion des modifications: définition et référentiels :

L'activité d'un établissement pharmaceutique de fabrication doit être parfaitement définie et documentée. Cependant, cette activité n'est pas figée, elle est susceptible d'évoluer, d'être modifiée. Ces évolutions sont prises en compte par les BPF.

II. 1. Définition de la maîtrise des changements dans les BPF :

Le Change Control est défini aux points 43 et 44 de l'annexe 15 des GMP et dans la ligne directrice n°15 des BPF intitulée « Qualification et validation ». Elles prévoient:

- ▶ Des procédures écrites doivent être établies en vue de décrire les mesures à mettre en œuvre en cas de modification d'une matière première, d'un composant du produit, du matériel de production, ou du site de fabrication, de la méthode de production ou d'essai ou de tout autre changement susceptible d'influencer la qualité du produit ou la reproductibilité du procédé.
- ▶ La production en quantité suffisante de données pour démontrer qu'une fois la modification effectuée, le produit reste de la qualité souhaitée et conforme aux spécifications approuvées.
- ▶ Tous les changements susceptibles d'influencer la qualité du produit ou la reproductibilité du procédé doivent être demandés, documentés et acceptés de façon formelle. Il faut évaluer l'impact probable de la modification des

installations, de systèmes et des équipements sur le produit, en réalisant une analyse de risques. L'évaluation permettra de définir la nécessité ou non de réaliser des requalifications et des revalidations. (5)

On trouve également une définition synthétique de la maîtrise des changements dans le glossaire de ces LD: c'est un « système formel par lequel des représentants qualifiés des disciplines concernées examinent les changements proposés ou effectifs susceptibles de modifier le statut validé des installations, systèmes, équipements ou procédés. L'objectif est de déterminer les mesures pouvant s'avérer nécessaires pour garantir et démontrer que la validité du système perdure.» (6)

De ces deux définitions, on peut faire ressortir 4 caractéristiques fondamentales concernant la maîtrise de changement:

- ✓ **Un domaine d'application** : les changements susceptibles de modifier la validité du système.
- ✓ **Un système formel** : la démarche doit être définie et détaillée dans une procédure. (Annexe 1)
- ✓ **Une évaluation du risque** : par des personnes ayant les compétences nécessaires afin de mesurer les impacts.
- ✓ **Un plan d'action** : pour garantir le maintien de la validité du système en cas de changement.

Certains changements sont explicitement cités dans les BPF (Tableau 1). D'autres sont implicites en référence aux textes réglementaires. (Tableau 2) (Cf. Annexe 1)

Le terme « modification » apparaît plusieurs fois dans les BPF et il est systématiquement associé aux notions de qualification et de validation.

II. 2. La gestion des modifications dans les textes réglementaires européens :

Deux règlements traitent le sujet des modifications concernant une autorisation de mise sur le marché (les variations) il s'agit du :

- Règlement (CE) N° 1084/2003 de la commission du 3 juin 2003 : ce règlement est applicable aux demandes de modifications d'AMM obtenu selon la procédure de reconnaissance mutuelle.

- Règlement (CE) N° 1085/2003 de la commission du 3 juin 2003 : ce règlement est applicable aux demandes de modifications d'AMM obtenu selon la procédure centralisé.

Ces deux règlements stipulent que les fabricants doivent veiller à ce que toutes les opérations de fabrication des médicaments faisant l'objet d'une AMM soient menées dans le respect des données du dossier d'autorisation tel qu'il a été accepté par les autorités compétentes.

Ils définissent les modifications des termes d'une AMM et les classent en mineures (de Types IA et IB) et majeures de Type II. (12)

II. 3. La gestion des modifications dans l'ICH Q7A :

Le chapitre 13 la définit comme étant un système formel qui permet d'évaluer les changements effectués durant la production et le contrôle des produits. Ce chapitre définit le domaine d'application du système de maîtrise des changements et recommande des procédures écrites pour s'assurer que toute modification effectuée est documentée, formalisée et approuvée puis archivée. (11)

II. 4. La gestion des modifications dans l'ICH Q9 :

ICH Q9 définit le management du risque qualité qui constitue une partie importante dans l'étude et la maîtrise des risques suite à la mise en place d'un changement.

La gestion des changements est définie dans le paragraphe intitulé « management control / change control » et définit le change control comme étant un outil efficace pour évaluer l'impact des changements sur les installations, les équipements, processus de fabrication et enfin sur le produit fini. Et aussi il permet de déterminer les actions appropriées qui suivent le changement tel que les requalifications et les revalidations. (14)

II. 5. La gestion des modifications dans la réglementation algérienne :

Selon le journal officiel Algérien N°53 du 12 Juillet 1992, les modifications sont décrites dans l'article 24 comme suit : « Le responsable de la mise sur le marché doit soumettre au ministre chargé de la santé, pour autorisation éventuelle, toute modification qu'il se propose d'apporter à un produit enregistré, notamment les modifications de conditionnement, d'étiquetage, les modifications d'excipients, la modification de la durée de stabilité, les extensions ou restrictions d'indications

thérapeutiques et les modifications de' contre-indications ou de précautions d'emploi ».

III. Implication de l'assurance qualité dans la maîtrise des changements :

III.1. Définition de l'assurance de la qualité :

Les BPF définissent l'AQ comme étant « un large concept qui couvre tout ce qui peut, individuellement ou collectivement, influencer la qualité d'un produit. Elle représente l'ensemble des mesures prises pour s'assurer que les médicaments et les médicaments expérimentaux fabriqués sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés. »

III.2. Rôle de l'assurance qualité dans la maîtrise du changement :

L'implication de l'AQ dans le contrôle des modifications est multiple. L'AQ est le gestionnaire principal du système de maîtrise des changements. En plus de la gestion des procédures de contrôle des modifications, l'AQ est responsable de l'évaluation de l'impact des modifications, du respect des référentiels réglementaires durant la réalisation des actions et du suivi de la mise en place des modifications jusqu'à la clôture du projet.

IV. Domaine d'application du Change Control :

IV.1. La notion de modification dans le dictionnaire de la qualité:

Une modification ou changement est défini dans le dictionnaire de la Qualité comme étant « une opération à caractère définitif effectuée sur un bien en vue d'en améliorer le fonctionnement ou d'en changer les caractéristiques d'emploi. C'est une transformation pouvant affecter la sécurité, la fiabilité, l'utilisation, la maintenance d'un bien existant. C'est aussi un changement ou une évolution technique qui affecte les caractéristiques opérationnelles, fonctionnelles ou physiques d'un produit, ces caractéristiques ayant été exigées par l'utilisateur ou le client».

IV.2. Classification des modifications:

IV.2.1. Selon l'impact :

Dans les conditions générales il doit être démontré que le changement n'affecte pas la qualité, la sécurité ou l'efficacité ainsi que les propriétés pharmaceutiques du produit, et les données de validations nécessaires doivent être établies.

Et selon leur impact ces modifications peuvent être mineures ou majeurs.

IV.2.1.1. Modifications Mineures IA et IB :

Modification de type IA :

Toute modification administrative ou technique **ne nécessitant pas une évaluation** mais une simple vérification de la conformité de la modification, par rapport aux conditions prévues à ce type de variation

Exemple :

- ▶ Changement du nom ou de la dénomination sociale et ou l'adresse du titulaire d'AMM ou le détenteur du pays d'origine ou le détenteur de la DE;
- ▶ Remplacement ou ajout d'un fabricant responsable de la libération des lots sans ou avec contrôle de la qualité.
- ▶ La suppression d'un site de fabrication de matière première ou de produit fini.

Modification de type IB :

Toute modification nécessitant une évaluation technique de la modification proposée et répondant aux critères et aux conditions générales prévues à ce type

Exemple :

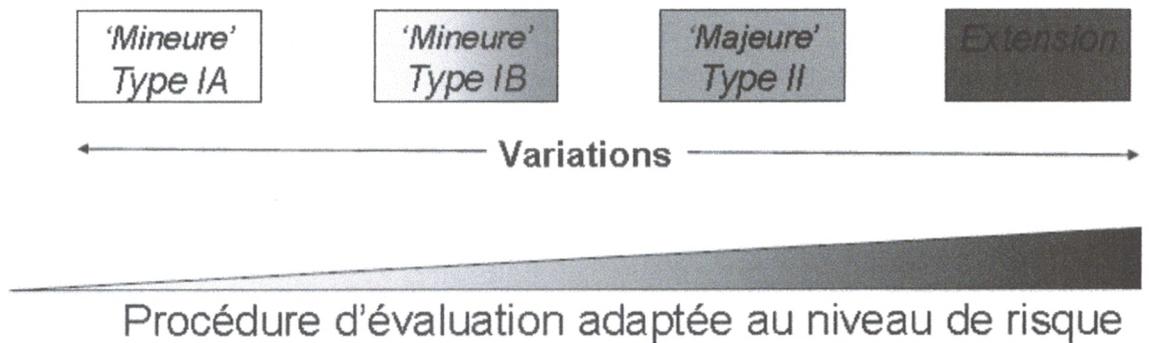
- ▶ Remplacement ou ajout d'un site de production de produit fini;
- ▶ Remplacement d'un excipient par un excipient comparable;
- ▶ Changement de la durée de conservation du produit fini.
- ▶ Changement au niveau du procédé de fabrication du principe actif.

IV.2.1.2. Modifications Majeurs II :

Toute modification qui ne répond pas aux critères et conditions générales prévues pour les modifications (IA IB). C'est des modifications qui nécessitent une notification incluant un rapport d'expert, une évaluation technique et une autorisation. Cela ne

nécessite pas de nouvelle autorisation de mise sur le marché et ne correspondent pas aux variations de type I.

- ▶ Changement dans le procédé de fabrication du principe actif (changement de la voie de synthèse, changement d'un produit intermédiaire de synthèse);
- ▶ Changement de conditionnement primaire
- ▶ Changement dans la composition du produit fini. (9) (10) (12).



IV.2.2. Selon les 5M :

En s'appuyant sur « la règle des 5 M » on peut classer les modifications selon la catégorie d'impacts qu'ils peuvent avoir, et les domaines d'application pouvant être l'objet de modification sont décrits dans le tableau ci-dessous :

Tableau 3: classification des modifications selon la règle des 5 M

CATEGORIE	DEFINITION	MODIFICATION
Matériel	Ce qui résulte d'un investissement	Equipements Installations Informatique
Milieu	Ce qui est lié a l'environnement	Infrastructures Locaux Température, propreté, éclairage, ambiance.
Méthode	Ce qui est lié a l'organisation	Référentiels internes/système Documentaire Procédures Dossier de lot procédé
Main d'œuvre	Ce qui est relatif à l'action humaine	Habilitation Formation
Matières	Ce qui est consommable	Matières premières Articles de conditionnement Fluides Produits intermédiaires, vrac, finis.

IV.3. les causes des modifications :

Ils sont regroupés en 3 grandes catégories :

IV.3.1. Exigences réglementaires :

La proclamation de nouvelles réglementations ou la mise à jour de la réglementation existante peut être à l'origine d'un changement.

Prenons comme exemple :

IV.3.1.1 Les exigences qui s'appliquent directement au médicament

Ces exigences sont spécifiques au médicament. C'est le cas de la Pharmacopée Européenne par exemple qui est un ouvrage réglementaire de référence destiné au contrôle de la qualité des médicaments.

Elle définit les critères de pureté des matières premières ou des préparations entrant dans la fabrication des médicaments et les méthodes d'analyses à utiliser pour en assurer leur contrôle. Ces critères sont regroupés sous forme de monographies. (11)

Les normes de cet ouvrage réglementaire font autorité pour toute substance figurant dans la Pharmacopée. Ce référentiel scientifique est régulièrement mis à jour, et afin de rester conforme à la réglementation, les fabricants doivent prendre en compte ces mises à jour.

IV.3.1.2 Les exigences qui ont un impact indirect sur le médicament :

L'apparition de certaines exigences réglementaires relatives à d'autre domaine que celui du médicament ; peuvent dans certain cas avoir un impact sur sa qualité. C'est en particulier le cas pour la législation en termes de sécurité et environnement.

Prenons comme exemple: La directive européenne N°94/62/CE relative à la teneur En métaux lourds dans les emballages et les déchets d'emballage a obligé les fabricants d'ampoules

Buvables à revoir la composition de l'email utilisé pour marquer les ampoules. La qualité de l'email utilisé ayant un impact sur la qualité du produit fini (lisibilité, résistance du marquage à l'autoclavage, au choc...), cette modification entre dans le domaine d'application de la maîtrise des modifications.

IV.3.2 Raisons économiques et organisationnelles :

IV.3.2.1 Au niveau des fournisseurs de l'établissement pharmaceutique :

Les modifications liées aux matières premières et aux articles de conditionnement sont inévitables. En effet, les fournisseurs sont soumis aux mêmes types de contraintes économiques que le fabricant de médicaments. (12)

Les modifications sont d'origines diverses, mais ont presque toujours un impact sur la fabrication du médicament.

Une de ces modifications peut être le changement d'un procédé de fabrication ou d'un équipement critique entraînant une modification des spécifications de la matière.

Un Autre exemple est le changement du site de fabrication au sein d'une même entreprise pour rationaliser la production ou la restructurer. Ce changement peut par exemple imposer un changement de procédé de fabrication. Dans tous les cas, le fabricant de médicaments doit assurer la reproductibilité de la qualité du médicament et donc intégrer chaque changement à son système de gestion des modifications.

IV.3.2.2 Au niveau de l'établissement pharmaceutique :

Les modifications pour des raisons économiques sur un site de production interviennent à tous les niveaux du processus de fabrication comme par exemple:

1. Pour l'approvisionnement des matières:

L'entreprise peut mener une politique de diversification des sources d'approvisionnement pour une meilleure sécurisation industrielle. Cette Démarche vise à définir pour une même matière plusieurs fabricants/fournisseurs afin d'anticiper les aléas en terme d'approvisionnement en matière première.

2. Amélioration de la productivité du site de fabrication:

L'amélioration peut porter sur un changement des équipements de production mais également sur un changement organisationnel (exemple : agrandissement des locaux, optimisation de la taille d'un lot, produire un produit sur une autre ligne du site, investissement dans une nouvelle ligne de conditionnement...)

IV.3.3 Progrès de la science et l'évolution technique :

La prise en compte du progrès de la science et de l'évolution technique intervient principalement à 2 niveaux :

IV.3.3.1 actualisation des méthodes de contrôle :

Dans toute ampliation d'AMM un paragraphe stipule que « les conditions de fabrication et de contrôle de cette spécialité, prévues au dossier, devront être respectées; toutefois les méthodes de contrôle devront être modifiées en fonction des progrès de la science et de l'évolution technique»

Les progrès techniques permettent de développer à titre exemple:

- Des méthodes de contrôle plus précises : Une méthode semi-quantitative comme la chromatographie sur couche mince pour la recherche de produit de dégradation est remplacée par une méthode quantitative d'analyse par chromatographie liquide haute performance (HPLC).
- Des méthodes utilisant des quantités d'échantillons et de solvants moindre: développement de nouvelles colonnes de HPLC (taille et diamètre réduits, modification de la phase stationnaire).

IV.3.3.2 Informatisation du système :

Un des progrès techniques et technologiques de ces dernières décennies est le développement de l'informatique, qui se traduit au niveau des industries par l'informatisation des outils de travail. Les outils concernés sont les outils de gestion servant à la gestion des stocks, la documentation, ou les équipements de production ou de contrôle. (Comme les commandes des équipements par interface informatisée qui permettent par exemple l'envoi des mentions variables 'numéro de lot et date de péremption' à la tête d'impression pour le marquage des étuis.)

Cette révolution technologique est l'objet d'une attention réglementaire toute particulière. Dans la LD 11 des BPF « systèmes informatisés» qui prévoit que l'introduction des systèmes informatisés n'enlève en rien l'obligation d'appliquer les principes figurant dans le guide.

Lorsqu'un système informatisé remplace une opération manuelle, il ne faut pas que la qualité du produit soit affectée.

Les systèmes informatisés doivent être validés, le degré de validation dépend de critères multiples comme l'usage auquel est destiné le système.

Le domaine d'application de la maîtrise des changements est vaste, il concerne tous les secteurs de l'entreprise. Quels sont alors les outils utilisés pour évaluer et gérer de telles modifications?

V. Logigramme:

Le demandeur informe le service de l'assurance de la qualité ainsi que le comité du change control (1,2)

Evaluation de la demande : le comité évalue les impacts du changement sur les points suivant : la documentation, la réglementation, l'environnement, la qualification du matériel, la validation du procédé (3, 4, 5,6)

Dans le cas contraire la demande est refusée et clôturée (7,14)

Définition et la mise en place du plan d'action : le responsable de l'assurance de la qualité définit un plan d'action approuvé par le comité du change control, le plan d'action sera exécuté et suivi par le responsable du service concerné (8, 9,10, 11, 12,13)

Clôture du changement et archivage des documents (14) : le service de l'assurance de la qualité archive l'intégralité des documents relatifs à la gestion modification.

Voir logigramme ci-dessous :

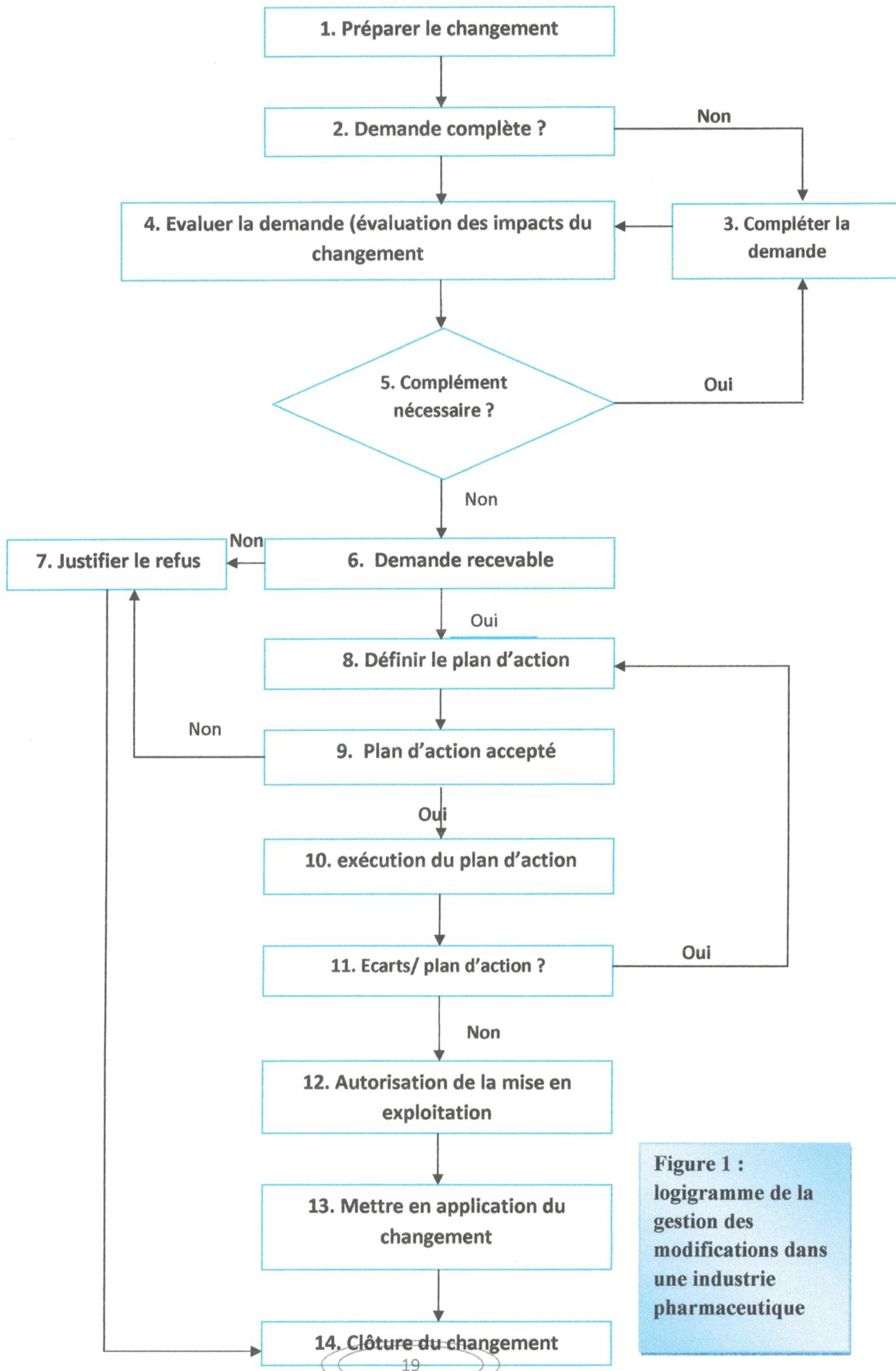


Figure 1 :
 logigramme de la
 gestion des
 modifications dans
 une industrie
 pharmaceutique

VI. Impacts du changement et analyse du risque:

VI.1. Analyse du risque:

L'analyse du risque s'inscrit dans le cadre de l'obligation du comité du changement à assurer d'une part la sécurité et la santé des travailleurs et d'autre part le bon fonctionnement des équipements ainsi que la qualité et la sécurité du produit. (14)

Elle consiste à analyser tous les points du processus qui présenteraient des risques potentiels, de façon à déployer les moyens nécessaires pour assurer une maîtrise efficace du changement effectué.

Les méthodes d'analyse du risque doivent être structurées directement autour des exigences réglementaires. Cette approche permet de démontrer que les risques par rapport à la santé du patient sont maîtrisés.

VI.2. Les outils d'évaluation des impacts d'un changement :

La première évaluation du changement se base sur les informations suivantes :

- La nature du changement prévu (mineur, majeur).
- La situation actuelle et à venir (veille technologique, concurrence, couts/délais)
- Les résultats attendus
- La justification du changement
- Le délai dans lequel le changement doit être réalisé.

Les outils d'évaluation des impacts sont variés. Ils dépendent à la fois du type d'impact et de l'organisation de l'entreprise.

Voici quelques exemples d'outils utilisés pour évaluer un impact:

- L'analyse de risque (mineur, critique, majeur).
- L'historique des changements similaires (traçabilité)
- La consultation des documents (procédures, dossier d'AMM, état des lieux, liste des agréments fournisseurs)

VI.3. L'évaluation des impacts du changement:

Les impacts d'un changement sont définis le tableau 3 : « classification des changements selon les 5M », d'où la nécessité de les évaluer.

a. Du point de vue Qualification et validation du procédé :

L'état du procédé est-il qualifié et validé ? L'état validé d'un procédé englobe:

- La qualification des équipements et des utilités (zone de traitement d'air par exemple ou de production d'eau purifiée) qui démontre le bon fonctionnement de l'équipement.
- La validation du procédé qui prouve sa reproductibilité; le procédé comprend l'ensemble des conditions de fabrication ou de conditionnement (vitesse et temps d'agitation, température de chauffage, équipement utilisé, etc.)
- La validation du nettoyage de l'équipement.
- La validation analytique des méthodes de contrôle.

Chaque équipement étant qualifié, chaque procédé étant validé dans des conditions d'utilisation spécifiques, il faut déterminer l'impact que peut avoir une modification à ce niveau, voir si les conditions sont modifiées.

Le degré d'impact varie selon la modification. Une modification mécanique au niveau d'un équipement modifie les conditions initiales de qualification. Comme la validation n'est effectuée qu'une fois la qualification déterminée, la modification remet également en cause la validation. Un changement de vitesse d'agitation aura quant à lui uniquement un impact sur la validation du procédé (si l'équipement a été qualifié initialement et à cette vitesse).

b. Du point de vue faisabilité du procédé selon les spécifications :

Pour chaque matière première ou article de conditionnement, des spécifications sont définies : ce sont les normes auxquelles le produit doit répondre pour être accepté et utilisé pour la fabrication du médicament.

Il faut étudier la conformité à ces spécifications. Cependant, le respect des spécifications ne garantit pas qu'il n'y ait pas d'impact sur le procédé.

La notion de machinabilité entre également en jeu:

Le changement sera-t-il compatible avec le procédé de fabrication actuellement déployée par l'entreprise ?

Un changement de qualité de papier des notices d'un médicament est un exemple de ce type de modification.

La notice peut répondre parfaitement aux critères de qualité définis vis-à-vis de la qualité finale attendue en tant qu'imprimé pharmaceutique mais engendrer des problèmes de fonctionnement au niveau de l'encartonneuse (mauvaise introduction des notices au niveau des étuis par exemple).

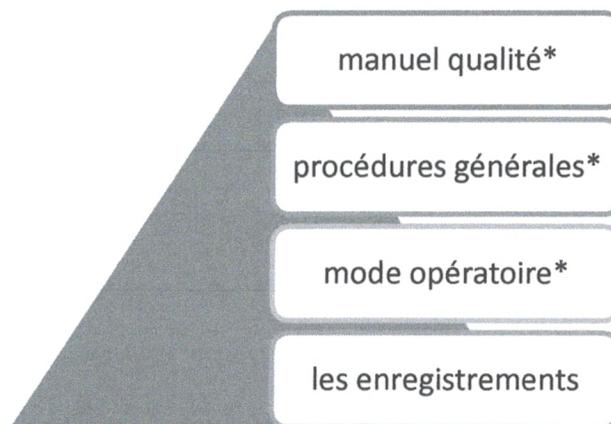
c. Du point de vue Réglementaire :

L'impact réglementaire concerne la conformité aux exigences réglementaires en vigueur, notamment la conformité au dossier d'AMM et à l'autorisation d'ouverture de l'établissement pharmaceutique.

Si la modification a un impact réglementaire, il faut dresser une liste exhaustive des points de non conformités.

d. Du point de vue Documentaire :

Chaque entreprise élabore une architecture documentaire afin de permettre la gestion de ses documents. Cette architecture est souvent représentée sous la forme d'une pyramide documentaire définissant les différents types de documents existants (procédure, mode opératoire, enregistrement)



* : diffusion et consultation interne.

Figure 2 : Présentation schématique d'une pyramide documentaire

En effet le support documentaire est un outil important dans la gestion des modifications et les 2 prés requis à cette gestion sont ceux définis par les BPF:

- La mise en place d'une procédure, document écrit reprenant la façon de procéder, et décrivant la méthode de gestion. (Annexe1)
- La traçabilité nécessaire et suffisante: documents écrits et /ou informatisés garantissant le suivi et l'historique de la gestion d'une modification.

Une modification peut avoir plusieurs impacts au niveau de la documentation par exemple :

- Modification d'un document existant : la modification d'un procédé de fabrication par exemple, implique la mise à jour du dossier de fabrication associé.
- Création d'un document dans le cas de l'introduction d'un nouveau produit sur le site de production : tous les documents associés à la fabrication d'un médicament doivent être créés: procédure de contrôle, dossier de lot,...
- Suppression et archivage d'un document: si un produit est arrêté ou si un équipement est remplacé, les documents sont retirés de la circulation et archivés.

e. Du point de vue Organisationnel :

Une modification peut avoir un impact sur l'organisation de l'entreprise. C'est le cas par exemple d'un changement de fournisseur de matière première qui remet en cause le processus d'agrément de la matière. L'agrément est un procédé qui consiste à évaluer une tripléte fournisseur/fabricant/produit afin de déterminer si elle est capable de répondre aux exigences spécifiées et plus particulièrement en termes de qualité.

L'agrément du fournisseur est une exigence des BPF.

Un changement de fournisseur nécessite l'agrément de ce nouveau fournisseur.

f. Du point de vue informatisation du système :

Selon les cas, les impacts sur le système informatisé peuvent être traités soit comme des impacts sur les équipements, soit comme des impacts sur le système documentaire.

En effet, d'une part, ils répondent comme tout équipement aux besoins de qualification et de validation. Mais d'autre part, leur utilisation comme base de données et comme outil de gestion les apparente au système de gestion documentaire.

VII. Etapes de mise en place d'un système de maîtrise des changements « plans d'action »:

VII.1. Définition :

Un plan d'action définit un ensemble d'actions à mettre en place et les conditions de leur réalisation pour atteindre un objectif unique.

Le plan d'action répond aux questions suivantes:

- Quoi? La nature de l'action
- Qui? Le responsable de l'action
- Comment? Les moyens utilisés pour l'action
- Quand? Un délai de réalisation de l'action
- Pourquoi? L'objectif spécifique de l'action

Le plan d'action est clôturé lorsque toutes les actions ont été achevées et que l'on a vérifié que ces actions ont été réalisées dans les conditions prévues.

VII.2. Les actions à entreprendre :

Les actions mises en place peuvent être spécifiques à l'organisation d'une entreprise. Et à chaque évaluation d'impact correspondent des mesures à mettre en place pour garantir le maintien du système à l'état validé.

La liste citée ci dessous n'est pas exhaustive pour la gestion d'un change control.

a. Etude de faisabilité :

Définition : c'est une étude qui permet d'explorer la faisabilité d'un projet pour en mesurer l'ensemble des dimensions économiques, financières et techniques.

L'analyse faisabilité connaît plusieurs étapes ; les principales sont au nombre de quatre :

- L'identification du problème (problème business). Le problème business peut être défini comme l'objectif réel du projet. Il peut être encore défini comme le problème ou la situation que viendra résoudre un projet donné. Connaître ce problème est une étape cruciale dans une étude de faisabilité.
- L'identification des solutions. Identifier les diverses solutions possibles permet de mieux résoudre le problème business. Pour pouvoir être sûr de choisir la

meilleure solution possible, la démarche suivante est souvent conseillée : d'abord dresser une liste des possibles solutions ; mesurer pour chaque solution les gains générés ; faire une estimation de la mise en œuvre de chaque solution en termes de coût ; vérifier la faisabilité de chaque solution ; identifier les problèmes et les risques en rapport avec chaque solution ; mentionner tous les résultats dans les rapports d'études de faisabilité.

- Conseiller la meilleure des solutions aux décideurs.
- Décrire l'approche de mise en œuvre adoptée.

L'analyse faisabilité est une forme de prudence. Une analyse faisabilité permet de lancer un projet tout en étant serein.

Exemple : Lors d'un changement de matière par exemple, une étude de faisabilité peut être conduite. Il s'agit de réaliser des essais à partir d'échantillons pour déterminer si le changement est acceptable.

Ces essais peuvent être des essais de formulation mais aussi des essais de machinabilité.

b. Qualification et requalification des équipements et des systèmes :

Dans le cas où la modification remet en cause la qualification d'un équipement ou d'un matériel de contrôle, une nouvelle qualification doit être envisagée. On distingue 4 étapes dans la qualification (5) :

- **La qualification de conception « QC »** est la vérification documentée que la conception proposée des installations, systèmes, équipements convient aux usages auxquels ils sont destinés. Elle concerne les équipements et installations neufs. Prenons l'exemple de l'installation d'une cuve de fabrication: il faudra lors de la qualification de conception, vérifier entre autre que l'équipement est facilement nettoyable, les canalisations reliées à la cuve doivent présenter le moins d'angles possibles pour éviter les eaux stagnantes favorables au développement microbien.

- **La qualification d'installation « QI »** est la vérification documentée que les installations, systèmes et équipements tels qu'ils ont été installés ou modifiés sont conformes à la conception approuvée et aux recommandations du fabricant. On décide d'une série de test en statique afin de vérifier la conformité au plan, les exigences en termes d'étalonnage et des matériaux de construction. Dans notre exemple,

Il faut notamment vérifier que les entrées et sorties de cuve ont été reliées correctement. Les tuyaux doivent être identifiés selon ce qu'ils véhiculent (produit, eau, azote...) et le sens de circulation des fluides à l'intérieur.

- **La qualification opérationnelle « QO »** est la vérification documentée du fonctionnement sur toute la gamme d'exploitation. Elle est basée sur la réalisation d'une série de tests en fonctionnement. Ces tests se réalisent à vide:

Il s'agit par exemple de tester la fonction marche/arrêt, les systèmes d'accès (fonctionnement des mots de passe).

Une cuve de fabrication se caractérise en outre par son système d'agitation, lors de la qualification opérationnelle, on teste la vitesse, la tenue des matériaux en action mécanique (fixation des soudures, étanchéité). La qualification opérationnelle contient également une série de test en fonctionnement dégradé afin de s'assurer de la mise en sécurité de l'équipement dans des situations particulières.

- **La qualification de performance « QP »** est la vérification documentée que le système est en mesure de fonctionner de manière efficace et reproductible, sur la base de la méthode opérationnelle approuvée et de la spécification du produit.

Ces tests s'effectuent en présence de charge. Ce sont par exemple les tests d'homogénéité du mélange.

c. Validation et revalidation des procédés de fabrication et de contrôle :

Dans le cas où une validation est remise en cause par un changement, il faut procéder à une nouvelle validation.

La validation est la réalisation dans les conditions normales, de routine, d'une série de lots du produit final (procédé) ou d'opérations (contrôle, nettoyage..) consécutives répondant aux paramètres souhaités.

On admet généralement que la réalisation de 3 lots ou opérations consécutifs conformes équivaut à une validation. Il existe trois types de validation :

Validation prospective :

C'est une validation effectuée avant la production de routine de produits destinés à la vente ou sur un produit fabriqué selon un procédé modifié, comportant des

modifications importantes pouvant se répercuter sur les caractéristiques du produit.

C'est une approche scientifique, planifiée à l'avance, qui englobe :

- ✓ Les étapes initiales d'élaboration de la formulation, du procédé et des spécifications du procédé ;
- ✓ L'élaboration des méthodes d'analyse en cours de fabrication et des plans d'échantillonnage ;
- ✓ La constitution des dossiers de lot de fabrication ;
- ✓ La définition des spécifications des matières premières ;
- ✓ La mise à l'échelle des lots commerciale ;
- ✓ Énumération des contrôles applicables aux principaux équipements et à l'environnement.

Validation concomitante (ou simultanée) :

C'est une validation utilisée a titre exceptionnel, réalisée durant la production de routine de produits destinés à la vente qui et qui doit être justifiée.

Dans un nombre limité de cas, il peut être impossible d'achever la validation d'un procédé. Dans de tels cas, les industries pharmaceutiques devraient :

- ✓ Documenter les raisons pour lesquelles la validation du procédé ne peut être achevée avant l'expédition du lot ;
- ✓ Exécuter tous les éléments de la validation prospective, en dehors de la reproductibilité de fabrication, avant la libération d'un lot pour la distribution ;
- ✓ Effectuer de manière intensive des contrôles en cours de procédé et des analyses, pour démontrer que chaque production exécutée a abouti à un produit respectant ses caractéristiques prédéterminées de qualité et ses spécifications.

Validation rétrospective :

Elle est utilisée pour des produits plus anciens dont la validation prospective n'était pas encore applicable. Par conséquent, ces produits doivent être validés par une validation rétrospective (13).

Cette validation doit être utilisée seulement lorsqu'il existe un historique suffisant du produit, des lots fabriqués, pour démontrer que le procédé produit de manière constante et reproductible, un produit de qualité exigée, et quand :

- ✓ Les attributs qualité critiques et les paramètres critiques du procédé ont été identifiés et documentés ;
- ✓ Des spécifications et contrôles en cours de fabrication appropriés ont été établis et documentés ;
- ✓ Il n'existe pas un nombre excessif de déviations du procédé ou du produit attribuables à des causes autres qu'une erreur d'un opérateur ou un problème d'équipement (indépendant du procédé).

Enfin, la validation rétrospective pourrait aussi être employée pour fournir des données supplémentaires pour compléter la validation prospective et construire la confiance en un procédé de fabrication particulier ou le contester après réception des résultats.

Cependant, ce type de validation tend à ne plus être utilisé.

d. Demande de modification d'AMM :

Les évolutions des dossiers d'Autorisation de Mise sur le Marché sont indispensables au cours de la vie du médicament, par exemple suite à l'ajout d'un fournisseur de matière première, à des modifications d'installations pharmaceutiques ou à l'évolution de méthodes analytiques.

Les actualisations de parties des dossiers d'AMM sont soumises à des réglementations qui se traduisent par des demandes de variations auprès des autorités d'enregistrement. En France c'est l'Article R5121-41-1 du code de santé public qui dicte les étapes à suivre en cas de modification.

Il existe 3 types de variations communément désignées IA, IB et II, avec des procédures de soumission et d'évaluation associées. (12)

e. Contrôle physico-chimique et microbiologique accentué :

Une série de contrôles est à disposition lorsqu'une modification est demandée, parmi eux, on peut citer:

- Le contrôle renforcé: contrôle d'un plus grand nombre d'éléments ou contrôle d'un plus grand nombre de caractéristiques ou critères d'un produit (matière, article de conditionnement...)

- La mise en stabilité: la mise en stabilité permet de suivre l'évolution dans le temps du produit dans des conditions déterminées de température et d'humidité.
- Les études contenu/contenant: elles visent à déterminer l'influence du contenant sur le contenu, et réciproquement (diffusion d'additifs du contenant vers le contenu, absorption d'éléments du contenu par le contenant...)

f. Gestion documentaire :

Au niveau de la gestion documentaire, s'il s'agit de documents propres à l'entreprise: les documents sont créés, modifiés, révisés ou supprimés en conséquence.

S'il s'agit de documents externes à l'entreprise comme les documents du fournisseur concernant une matière (fiche technique, fiche de données de sécurité, certificat de conformité alimentaire), les nouveaux documents doivent être demandés pour maintenir à jour la documentation.

g. Information, formation et habilitation du personnel :

En cas de modification il faut former le personnel sur ce qui a été apporté au procédé, il y a 3 degrés d'action:

- L'information
- La formation
- L'habilitation: reconnaissance d'un niveau de compétence basé sur la connaissance théorique et pratique.

VIII. Les acteurs du changement :

Les acteurs intervenant dans la gestion des modifications sont :

VIII.1. Le demandeur :

La demande de change control est émise par:

- la personne qui souhaite mettre en place la modification lorsqu'elle est demandée en interne,
- la personne qui reçoit l'information lorsqu'elle est imposée par l'extérieur, un fournisseur par exemple en fonction de l'organisation retenue par l'entreprise pour le change control, la personne émet la demande de modification soit directement soit par l'intermédiaire de son responsable hiérarchique.

VIII.2. Les examinateurs :

La demande est examinée par, comme précisé dans les BPF, « des représentants qualifiés des disciplines concernées».

Ces personnes sont regroupées sous le terme de « Comité de maîtrise des changements», c'est un groupe multifonctionnel qui comporte des membres permanents (Assurance qualité, affaires réglementaires, Contrôle Qualité, Production) études experts selon la nature du changement proposé.

Il évalue la demande et détermine le plan d'action. La logistique (documentation, transmission des informations,...) est assurée par le service de gestion des changements et, dans les structures de taille plus réduite où un service entier n'est pas forcément dédié à la gestion des changements, elle est assurée par le service Assurance Qualité.

VIII.3. Les exécutants :

Un responsable est désigné pour chaque action définie. Il doit réaliser l'action dans les délais impartis.

VIII.4. Le chef de projet :

Le chef de projet est le responsable du suivi du plan d'action. L'objectif est de coordonner les différentes actions et d'informer le service de gestion des changements et de l'avancée de la modification.

Ce chef de projet peut être le demandeur ou une personne du service Assurance Qualité.

La gestion des modifications sur un site de production pharmaceutique est à la fois une garantie de la conformité réglementaire et un outil de management de la qualité.

Toute l'entreprise est à un moment ou à un autre impliquée dans cette démarche de gestion des modifications.

IX. Modifications et AMM :

Tout médicament mis sur le marché doit faire l'objet au préalable d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) demandée auprès des autorités compétentes. Le dossier d'AMM soumis, doit démontrer la qualité, la sécurité, l'efficacité d'emploi du médicament et être le reflet exact de ce qui est fait en production. Toute modification du dossier doit être autorisée par les autorités compétentes.

Les modifications dans le cadre d'une AMM sont envisagées dans les textes réglementaires. Elles sont même parfois obligatoires en ce qui concerne les méthodes de fabrication et de contrôle afin de tenir compte des progrès scientifiques et techniques et introduire toutes les modifications nécessaires pour que le médicament soit fabriqué et contrôlé selon les méthodes scientifiques reconnues.

Une modification d'une autorisation de mise sur le marché est définie comme une modification apportée aux éléments produits à l'appui d'une demande, tels qu'ils se présentaient au moment de la délivrance de l'autorisation de mise sur le marché ou à la suite des modifications déjà approuvées. (7)

X. Modifications et autorisation d'ouverture de l'établissement :

Toute modification importante des éléments de l'autorisation initiale est subordonnée à une autorisation préalable. Les autres modifications font l'objet d'une déclaration.

Les changements susceptibles de modifier le statut validé du système sont ceux définis conformément aux BPF, mais également à tout autre réglementation en vigueur ayant un impact sur la qualité, l'efficacité ou la sécurité du produit.

Les modifications de demande d'ouverture dont il faut tenir sont alors toutes les modifications vis-à-vis de l'autorisation initiale obtenue à l'ouverture de l'établissement pharmaceutique.

Selon le code de santé public français les modifications considérées comme substantielles sont énumérées à l'article R. 5124-10, « Ce sont par exemple la fabrication ou l'importation d'une nouvelle catégorie de produits humain, la fabrication ou l'importation d'une nouvelle forme pharmaceutique ou d'un produit pharmaceutique non mentionné par l'autorisation d'ouverture en vigueur ou la conception des systèmes de traitement de l'eau ou de l'air ». (8)

Chapitre III :
Exemple d'une modification effectuée au sein
du laboratoire CLP

CHAPITRE III : Exemple d'une modification effectuée au sein du laboratoire CLP

I. Introduction :

Comme expliqué dans les paragraphes précédents, la réglementation exige une gestion des modifications par les sites pharmaceutiques de production et définit ce qu'est la maîtrise des changements. Cependant, le système de gestion des modifications est propre à chaque entreprise.

Pour qu'il soit viable, ce système doit être adapté à l'activité de l'entreprise, à la taille de l'entreprise (les moyens humains et matériels dédiés) et à son organisation (partage des tâches et des responsabilités par service).

Avant de décrire le système de gestion des modifications du laboratoire pharmaceutique pris en exemple dans cette thèse, il est important de donner quelques éléments clés de l'activité de l'entreprise afin de comprendre dans quel contexte s'inscrit le système de gestion des modifications, et par la suite dans quelle mesure celui-ci peut être amélioré.

II. Rappel du contexte : Présentation de l'entreprise :

CLP est une société créée en 2004, société de production pharmaceutique agréée par le ministère de la santé en 2005, est située dans la zone industrielle de CHTAIBOU avec une position stratégique à proximité de l'aéroport et du port d'Oran de l'autoroute est-ouest à 400 km d'Alger et 600 km de Rabat-Maroc

CLP est implanté sur une superficie de 5287 m² répartie comme suit :

- Bâtiment administratif
- Locaux sociaux
- Magasin de stockage
- Bâtiment production
- Laboratoire de contrôle
- Magasin de stock 2

II. 1. Principales activités de l'entreprise :

Production :

Bétalactamine Amoxicilline

- Amodex 250mg poudre pour suspension buvable flacon 60ml
- Amodex 500mg poudre pour suspension buvable flacon 60ml
- Amodex 500mg gélule boite / 12 cps.
- Amodex 1g comprimé dispersible (boite de 6et 14 cps)

Equipements :

CLP est doté de deux lignes :

Une ligne de fabrication : PSB

- ✓ Mélangeur cyclops
- ✓ Remplisseuse.
- ✓ Encartonneuse.

Une ligne blister comprimé et gélule

- ✓ Mélangeur cyclops
- ✓ Comprimeuse
- ✓ Géluleuse thermoformeuse

II. 2. Organisation de l'entreprise :

L'organisation des structure de CLP mise en œuvre pour le fonctionnement de l'unité de production assure en complet l'autonomie d'achat, le contrôle de qualité, le stockage des matières premières, des articles de conditionnement et du produit fini ainsi que la production.

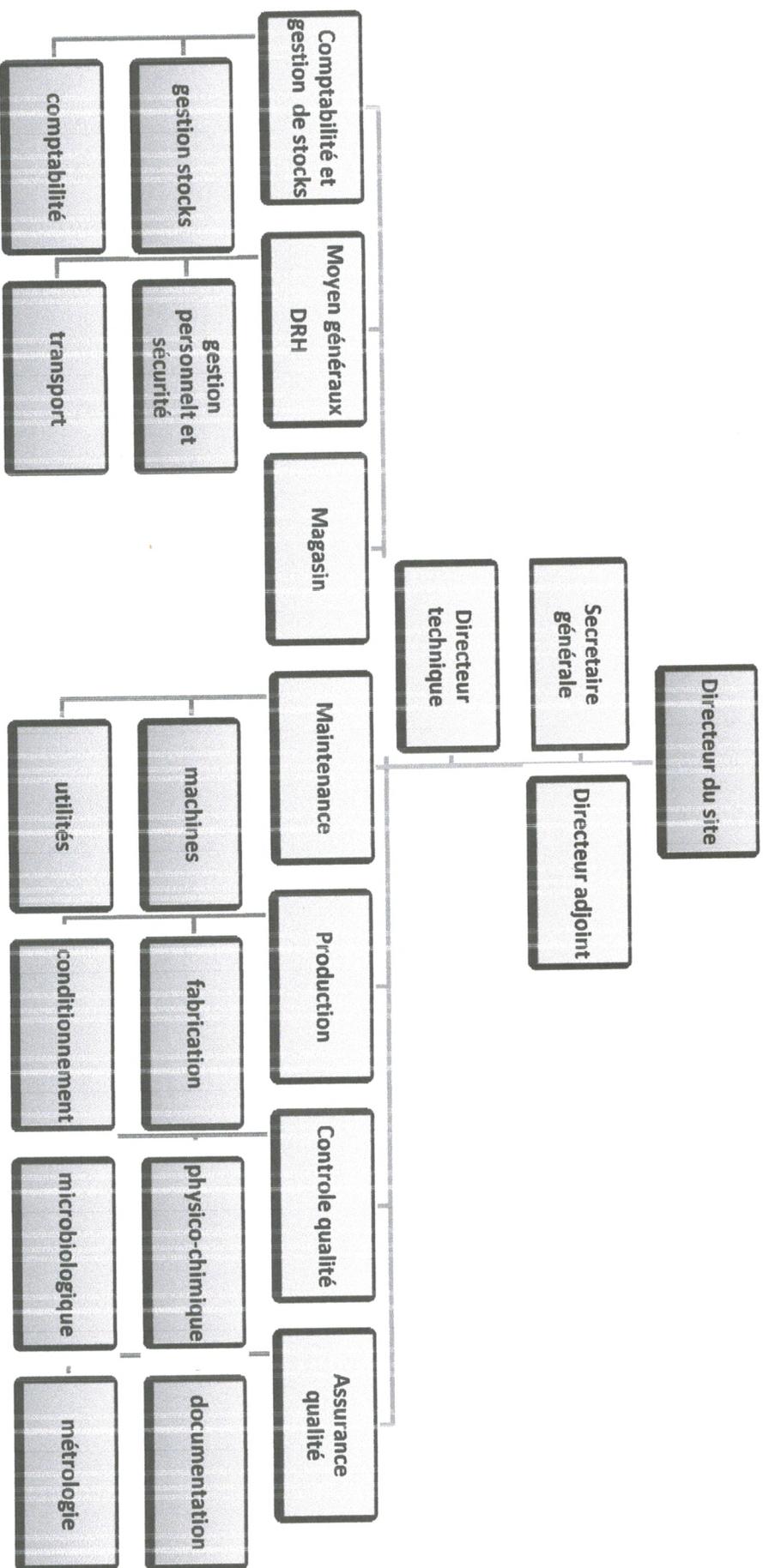
Cette organisation répond à a un organigramme approuvé. Les responsabilités sont clairement définies selon chaque poste de travail et chaque employé (fiche de poste et fiche de fonction).

Départements existants au sein de CLP :

1. Département de production
2. Département d'assurance qualité
3. Département de contrôle qualité
4. Maintenance
5. Utilités et machine
6. Département d'informatique

II. 3. L'organigramme :

L'organigramme est de structure hiérarchico-fonctionnelle, c'est la forme la plus classique. Les employés sont organisés en groupe et en départements fonctionnels et chaque employé a un superviseur.



figures3 : Organigramme du laboratoire Continental Pharm

III. Etat des lieux du système de gestion des modifications :

Durant le stage, j'ai travaillé avec l'aide de l'équipe de l'assurance de la qualité sur le système de la gestion des modifications déjà en place. On a essayé de mettre en évidence ces points faibles et ensuite proposer des actions correctives.

J'ai représenté cela par le biais d'un logigramme, après une enquête faite sur les différentes étapes qu'une procédure de modification doit suivre depuis son initiation jusqu'à sa clôture. (Cf. Annexe 3)

IV. Changement de container :

Comme tout établissement pharmaceutique, CLP doit maintenir et garantir la qualité de ses procédés et de ses produits, et pour des raisons principalement économiques un changement a été effectué celui du passage d'un Bin ou container de 300 litre a un Bin de 600 litre.

N.B : le Bin est utilisé durant les étapes 3, 4,5 décrite ci-dessous.

IV. 1. Description du procédé de fabrication : Les étapes de fabrication :

L'exemple pris en considération ou le produit touché par cette modification est la spécialité Amodex PSB 250 mg.

Pour la préparation de cette spécialité, les opérations successives suivantes sont nécessaires :

Etape 1 : constitution de deux venues.

Etape 2 : calibrage de première venue.

Etape 3 : mélange intermédiaire ou pré mélange.

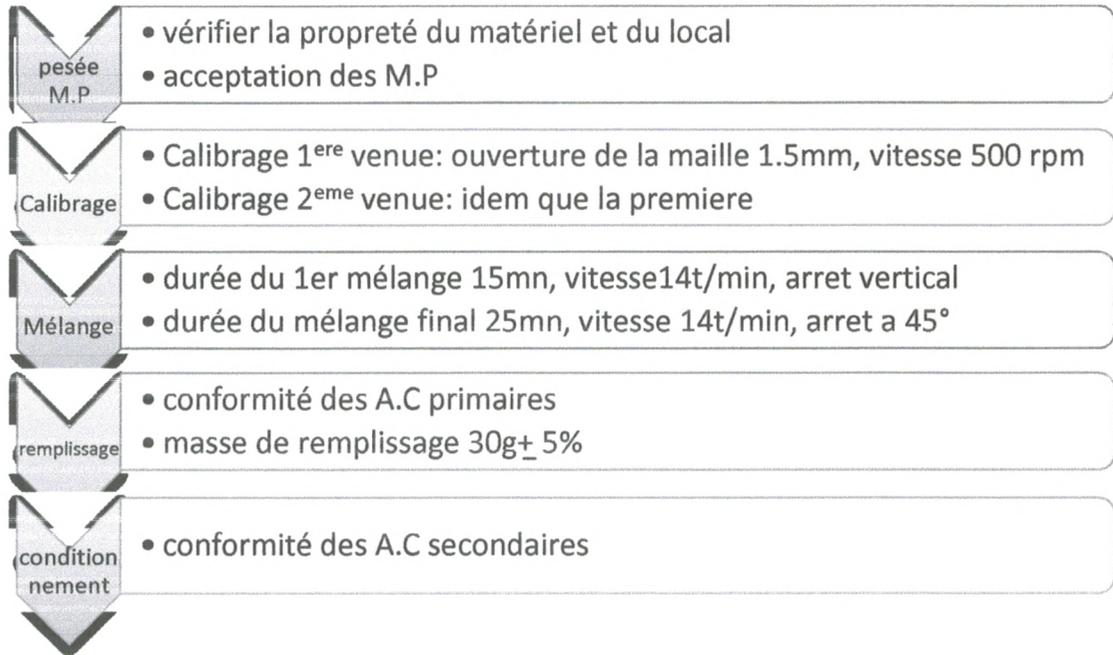
Etape 4 : calibrage de deuxième venue.

Etape 5: mélange final.

Etape 6 : conditionnement.

La fabrication est effectuée en respectant les procédures de bonne pratique de fabrication, la conformité des matières premières et propreté du matériel étant vérifiées.

IV. 2. Flow chart fabrication (schéma)



IV. 3. Justification du changement :

Avantages	Inconvénients
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Gain économique par l'amélioration du rendement en diminuant les couts de production (énergie). ✓ Optimisation du processus par réduction du nombre d'opérations effectuées. (vide de ligne, nettoyage intermédiaire). ✓ Diminution des contrôles (nombre d'échantillons : essais destructifs). ✓ Diminuer les déchets ✓ Satisfaire le marché à long terme. 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Manutention difficile et dangereuse pour l'opérateur. ✓ En cas d'erreur dans les quantités (pesée, calibrage) perte considérable car le mélange est irrécupérable.

IV. 4. Impacts et risques liés au changement :

Le changement de la taille du container et le passage d'un Bin de 300 litres à un Bin de 600 litres aura forcément des impacts à plusieurs niveaux du processus de fabrication : on notera

Au niveau de l'étape de la pesée :

- S'assurer que les balances déjà existantes possèdent des plages d'utilisation qui correspondent aux nouvelles quantités pesées.
- Prévoir des pelles de forme et de capacité plus grande.

Au niveau de l'étape de calibrage :

Le calibre n'est pas totalement centré sur la cuve faut donc prévoir un réaménagement entre temps des sachets de protection sont mis en place afin que l'écoulement soit centré entre le moulin et la cuve sans déperdition.

Au niveau de l'étape de mélange :

- Au niveau du cyclops faut prévoir à l'avance des modifications mécaniques de la distance des extenseurs (lieux de fixation du conteneur).
- Etant donné le poids important du Bin (600 litre) la période d'entretien doit être rapprochée et elle passe de 6 mois à 4 mois.

Au niveau de l'étape de nettoyage :

- Quantité d'eau et détergent plus importante.
- Temps de nettoyage plus lent.
- Volume important difficulté d'atteindre les parties internes.

Au cour de la manipulation/remplissage :

- Manutention difficile et dangereuse : prévoir des sabots de sécurité pour la protection du personnel.
- Etant donné le volume important du Bin par rapport à la salle de remplissage, les deux aspirateurs ont été déplacés à l'étage au dessus pour plus d'espace et moins de chaleur.

Impact sur le support documentaire :

La mise en place de cette nouvelle modification a pour point de départ le support documentaire (dossier de lot, fiche de suivi....)

Les documents existants vont servir comme modèle pour l'actualisation et/ou la création de nouveaux documents relatifs à la nouvelle modification.

- Le dossier de lot doit être modifié selon les nouvelles quantités.
- Mise à jour de la procédure du change control.
- Etablir un programme de formation du personnel sur les nouveau Bin et sur les règles de sécurité.

V. Plan d'action :

- Installation et qualification du Bin.
- Validation du procédé de fabrication sur trois lots industriels.
- Mise en place de la nouvelle procédure du change control.
- Formation du personnel.

VI. Application du plan d'action :

VI. 1. Installation et qualification du mélangeur

Le conteneur est conçu pour manipuler et mélanger des poudres. Selon le fournisseur ; l'équipement est manufacturé conformément aux conditions des GMP. L'armature du casier est construite en acier inoxydable AISI 304 et les pièces internes en acier inoxydable AISI 316. La section transversale rectangulaire combinée avec l'inclinaison de la partie supérieur du distributeur, assurent un mélange parfait. Il est conçu de telle façon à ce que son nettoyage soit facile tout en évitant la stagnation de l'eau. (Cf. Annexe 4)

VI. 2. Validation du procédé de fabrication avec le nouveau « Bin » sur trois lots :

La validation du procédé de fabrication a été réalisée à l'aide des trois lots industriels :

Tableau 4 : Les trois lots industriels pour l'AMODEX 250 mg/5ml

Lots	AMODEX PSB 250 mg/5ml		
	3350	3351	3352
Date de début de fabrication	17-06-2012	17 -06-2012	20-06-2012
Date de fin de fabrication	24-06-2012	27 -06-2012	28-06-2012
Taille des lots	10000 UV flacons	10000 UV flacons	10000 UV flacons
Lieu de fabrication	CLP	CLP	CLP

Pour la validation d'un procédé de fabrication certains paramètres doivent être vérifiés.

Les caractéristiques du mélange final :

- Mesure du volume apparent en trois points de la cuve du mélangeur.
- Homogénéité de teneur en principe actif du mélange final avant répartition en flacons en trois points de la cuve du mélangeur.

Les caractéristiques de la préparation après conditionnement :

- Masse moyenne et uniformité de masse du contenu des flacons.
- Dosage du principe actif.
- Dosage du benzoate.

Dans le cadre de cette validation, le contrôle effectué sur le mélange final est uniquement le volume apparent avec déduction de la coulabilité de la poudre à partir de l'indice de CARR.

a. Les caractéristiques du mélange final :

Dans le cadre de cette validation, les contrôles effectués sur le mélange final sont les suivants :

- **Volume apparent :**

Cet essai est réalisé sur 100g de mélange selon la monographie de la pharmacopée européenne. Les résultats obtenus pour les trois lots étudiés sont présentés dans le tableau suivant :

Tableau 5 : calcul du volume apparent pour les trois lots industriels.

	Lots		
	3350	3351	3352
Volume apparent avant tassement V_0 (ml)	141.5	144	146.5
Volume apparent avant tassement V_{10} (ml)	133	134	136.5
Volume apparent avant tassement V_{500} (ml)	116.5	116.5	118
Volume apparent avant tassement V_{1250} (ml)	115	115	117
Volume apparent avant tassement V_{2500} (ml)	/	/	/
Aptitude au tassement $V_{10}-V_{500}$	16.5	17.5	18.5
Aptitude au tassement $V_{500}-V_{1250}$	1.5	1.5	1
Masse volumique avant tassement m/v_0 (g/ml)	0.707	0.694	0.682
Masse volumique après tassement m/v_{1250} (g/ml)	0.869	0.869	0.854
Masse volumique après tassement m/v_{2500} (g/ml)	/	/	/
Indice d'Hausner	1.23	0.92	1.25
Indice de Carr	18.73	20.14	20.14
Aptitude à l'écoulement	Bonne coulabilité		

Tableau 6 : interprétation des indices de Carr et Hausner :

Indice de Carr	Coulabilité	Indice d'Hausner
<10	Excellent	1.00-1.11
11-15	Bon	1.12-1.18
16-20	Assez bon	1.19-1.25
21-25	Passable	1.26-1.34
26-31	Mauvais	1.35-1.45
32-37	Très mauvais	1.46-1.59
>38	Très très mauvais	>1.60

En conclusion de ces tests décrits dans la pharmacopée européenne, on retient que le mélange présentera un bon écoulement ce qui va assurer un remplissage régulier des flacons.

Et en comparant les résultats obtenus avec ceux des anciens Bin (300 litre) on remarque une certaine similitude prouvant ainsi la bonne reproductibilité du mode de préparation du mélange finale.

b. Les caractéristiques de la préparation après conditionnement :

Au cour de cette validation, les contrôles effectués sur les flacons sont les suivants :

• **Masse moyenne et uniformité de masse du contenu des flacons :**

Dix flacons sont prélevés en début, milieu et fin de remplissage pour les trois lots étudiés.

Le contenu de chacun des dix flacons est pesé.

La masse moyenne doit être comprise dans les limites : masse moyenne théorique de 30 g plus ou moins 5 pour cent, soit entre 28.5g et 31.5g.

Les résultats sont présentés dans les tableaux suivants :

Tableau 7 : uniformité de masse du lot 3550

Lot : 3350			
Essai	Début	Milieu	Fin
1	30.069	29.951	30.582
2	30.416	30.221	30.727
3	30.040	29.838	30.669
4	29.524	30.226	30.528
5	29.901	30.081	30.543
6	30.226	29.880	30.516
7	30.081	30.284	30.409
8	29.880	29.214	30.451
9	30.284	30.372	30.300
10	29.214	29.902	30.497
Masse moyenne (g)	29.214	29.996	30.522
Ecart type (g)	0.361	0.332	0.122
CV %	1.23	1.11	0.40
Nombre de flacons compris dans l'intervalle (28.5g-31.5g)	10	10	10
Résultats	Conforme	conforme	conforme

Tableau 8 : uniformité de masse du lot 3551

Lot : 3351			
Essai	Début	Milieu	Fin
1	30.267	30.015	30.144
2	30.272	30.004	29.659
3	30.389	29.951	29.983
4	30.118	29.872	29.858
5	30.212	29.930	30.070
6	29.632	29.565	30.482
7	29.526	29.892	30.315
8	29.735	29.657	30.497
9	29.521	29.880	30.491
10	29.671	29.656	30.510
Masse moyenne (g)	29.934	29.842	30.220
Ecart type (g)	0.346	0.158	0.319
CV %	1.15	0.53	1.56
Nombre de flacons compris dans l'intervalle (28.5g-31.5g)	10	10	10
Résultats	Conforme	conforme	conforme

Tableau 9 : uniformité de masse du lot 3552

Lot : 3352			
Essai	Début	Milieu	Fin
1	30.024	30.406	30.115
2	30.130	30.332	30.335
3	30.140	30.368	30.7259
4	30.182	30.321	30.788
5	30.059	30.429	30.040
6	30.571	29.852	30.529
7	30.943	29.892	30.637
8	30.019	30.043	29.744
9	30.434	30.301	30.732
10	29.550	30.114	30.398
Masse moyenne (g)	30.210	30.205	30.559
Ecart type (g)	0.364	0.214	0.330
CV %	1.20	0.71	1.08
Nombre de flacons compris dans l'intervalle (28.5g-31.5g)	10	10	10
Résultats	Conforme	conforme	conforme

Les résultats obtenus pour la masse moyenne du contenu des flacons des trois lots étudiés montrent une bonne répartition du mélange final en flacons.

- **Dosage du principe actif :**

Le dosage de l'amoxicilline est effectué par chromatographie liquide. Les résultats sont exprimés en amoxicilline par flacon de 30 g de mélange (en théorie 3.0g d'amoxicilline plus ou moins 5 pour cent).

Trois prélèvements sont effectués en début, milieu et fin de la répartition en flacons. Les résultats obtenus pour les trois lots industriels sont présentés sous forme de la moyenne des trois prélèvements dans le tableau suivant :

Tableau 10 : dosage du principe actif des trois lots de validation			
lots	3550	3551	3552
Moyenne 3g/flacon/30+-5%	2.87	2.90	2.91

- **Dosage de l'excipient « benzoate » :**

Tableau 11 : dosage du benzoate des trois lots de validation			
lots	3550	3551	3552
Moyenne 3g/flacon/30+-5%	60.18	57.64	64.90

Conclusion :

Les résultats obtenus sur les trois lots industriels de 10000 flacons montrent une bonne reproductibilité du procédé de fabrication et prouvent donc sa validité suite à l'utilisation d'un container de volume plus grand.

VI. 3. Mise en place de la procédure du change control :

La gestion des modifications au niveau du laboratoire pharmaceutique nécessite la mise en place d'une procédure générale de change control.

La mise en place de la nouvelle procédure consiste en :

- Rédaction de la procédure.
- Relecture et correction de la procédure par l'ensemble des signataires.
- Approbation puis diffusion vers les services concernés.

La procédure est constituée de 8 parties comme suit :

1. Objet
2. Responsabilités
3. Définitions : elle définit les termes relatifs à la gestion des modifications.
4. Composition du comité du change control.
5. Une liste non exhaustive des modifications qui permet d'illustrer le domaine d'application du change control.
6. Logigramme qui décrit les différentes étapes de la gestion des modifications.
7. Liste des destinataires des différents services concernés.

La mise en place de cette procédure permet de répondre à une des exigences BPF en termes de maîtrise des changements qui doit se faire selon un système formel (Cf. Annexe 1).

Conclusion générale

Conclusion

La gestion des changements au sein d'une industrie pharmaceutique est un outil indispensable. D'une part il fait partie de la démarche de management de la qualité qui sert à l'évaluation de la modification, des impacts qu'elle peut avoir et à la mise en place d'un plan d'action garantissant la qualité du produit fini. D'autre part le change control s'inscrit dans un processus réglementaire qui garanti que l'entreprise reste en permanence conforme aux exigences règlementaires.

Le Change Control est une exigence réglementaire mise en avant par toutes les agences réglementaires internationales comme seul et unique moyen pour garantir la maîtrise des procédés et la qualité du produit.

Si les principaux éléments pour la gestion des changements sont définis dans les bonnes pratiques de fabrication BPF, comme tout outil de la gestion de la qualité, le procédé et le plan d'action doivent être adaptés à l'entreprise afin qu'ils soient efficaces et performants.

Les clés d'une maitrise du changement réussie sont l'implication du personnel à chaque étape du procédé et une bonne circulation des informations relatives à la modification.

Compte tenu de cette expérience, le change control ou la gestion des modifications, est confirmé comme étant un processus qui doit être maîtrisé, car grâce à ce dernier on aura la garantie que les autres processus seront toujours maîtrisés

Liste des abréviations :

AFSSAPS	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
AQ	Assurance qualité
BPF	Bonnes Pratiques de Fabrication
CQ	Control qualité
CSP	Code de la Santé Publique
CTD	Commun Technical Document
DEQM	Direction Européenne de la Qualité du Médicament et soins de santé
EMA	Agence Européenne du médicament
FDA	Food and Drug Administration
GMP	Good Manufacturing Practice
HPLC	Chromatographie Liquide Haute Performance
ICH	International Conference of Harmonization
ISO	International organization for standardization
LD	Ligne Directrice
QC	qualification de conception
QI	qualification d'installation
QO	qualification opérationnelle
QP	qualification de performance
PSB	poudre pour suspension buvable

Liste des tableaux :

Tableau 1	Modifications explicites	(Annexe 1).
Tableau 2	Modifications implicites.....	(Annexe 1).
Tableau 3	Classification des modifications selon des 5M.....	14.
Tableau 4	Représentation des trois lots de validation Amodex 250mg/5ml.....	41.
Tableau 5	Fiche de calcul du volume apparent pour les trois lots.....	42.
Tableau 6	Interprétation des indices de Carr et Hausner.....	43.
Tableau 7	Uniformité de masse du lot 3550.....	44.
Tableau 8	Uniformité de masse du lot 3551.....	45.
Tableau 9	Uniformité de masse du lot 3552.....	46.
Tableau 10	Dosage du principe actif.....	47.
Tableau 11	Dosage du benzoate.....	47.

Liste des annexes :

Annexe	Intitulé
Annexe 1	Modification implicites et explicites
Annexe 2	Procédure générale de change control
Annexe 3	Schéma des points faibles du processus actuel et actions correctifs
Annexe 4	Fiche technique du nouveau Bin

Bibliographie

Bibliographie

- [1] **ISO 9000 2000**, définition de la qualité. [en ligne]. 2012 [consulté le 14 mars 2012]. Disponible sur : http://www.iso.org/iso/fr/catalogue_detail?csnumber=29280
- [2] **Bonnes Pratiques de Fabrication**, agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, bulletin officiel N° 2011/8bis fascicule spécial, 2011.230p.
- [3] **Conférence International d'Harmonisation**. [En ligne].2011 [consulté le 10mars 2012]. Disponible sur : <http://www.ich.org/>
- [4] **Système de management de la qualité**. [En ligne].2012 [consulté le 10mars 2012]. Disponible sur :
http://www.iso.org/iso/iso_catalogue/management_and_leadership_standards/quality_management/iso_9000_essentials.htm
- [5] **Bonnes Pratiques de Fabrication**, ligne directrice n°15, chapitre : Qualification et validation points 43 et 44, p.129-133.
- [6] **Bonnes Pratiques de Fabrication**, Glossaire LD 15, Maitrise des Changements, p133.
- [7] **Agence National de Sécurité du Médicament et des produits de santé**, rédaction et relecture des AMM. [En ligne]. 2012 [consulté le 14 mars 2012]. Disponible sur: <http://www.anism.sante.fr/>
- [8] **Ministère de la santé**, code de santé publique, article R. 5124-10. [En ligne].2010 [consulté le 10mars 2012]. Disponible sur : <http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006914770&dateTexte=&categorieLien=cid>
- [9] **Actualité réglementaire**, Décret n°2008-834 relatif aux établissements pharmaceutiques et à l'importation de médicaments à usage humain, 22 août 2008.
- [10] texte DEQM direction européenne de la qualité du médicament et soin de santé

[11] **ICH Q7A**, Good Manufacturing Practice, guide for active pharmaceutical ingredients [En ligne].2012 [consulté le 10mars 2012]. Disponible sur : [http://:www.fda.gov](http://www.fda.gov)

[12] **Journal officiel de l'union européenne** C17, du 22 .01. 2010, ligne directrice sur les modifications mineurs et majeurs, 44p.

[13] Ligne Directrice 15, **Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé**, 2009.

[14] **International Conference On Harmonisation Of Technical Requirements For Registration Of Pharmaceuticals For Human Use**, ICH Q9 « Quality Risk Management » version 4, 9 Novembre 2005 page 16.

Résumé

Les changements et les modifications dans une industrie pharmaceutique s'avèrent inévitables, pour faire face aux nouvelles exigences réglementaires et aux progrès techniques et scientifiques.

Ces modifications peuvent avoir un impact direct ou indirect sur la qualité et la sécurité du produit. Pour cette raison chaque entreprise pharmaceutique doit mettre en place un système de change control efficace, géré par des personnes qualifiées pour garantir et démontrer que la validité du système perdure.

C'est dans ce cadre que s'inscrit la partie expérimental de ce travail qui consiste à gérer une modification d'un conteneur. La démarche entreprise était d'établir dans un premier temps un état des lieux du système actuel du change control, afin mettre en évidence ces points faibles et de proposer des solutions pour l'améliorer. Et dans un second temps mettre en place un plan d'action et un suivi rigoureux pour valider le nouveau Bin grâce aux trois lots de validation pour aboutir à un produit conforme aux spécifications de départ.

Annexes

**Annexe 1 : les modifications explicites et les modifications
implicites**

Tableau 1 : références des modifications dans les BPF

Tableau 2 : références aux textes réglementaires

Tableau 1 : Références des modifications dans les BPF (Les modifications explicites)

CHAPITRE des BPF	EXTRAIT DES BPF	MODIFICATIONS CONCERNEES
Chapitre 1 : Gestion de la qualité	Les étapes critiques de la fabrication et toutes modifications importantes sont validées.	procédé
	Les revues qualité comprennent une revue de tous les changements intervenus sur les procédés ou sur les méthodes d'analyses.	Procédé Méthodes d'analyse
Chapitre 5 : Procédé Production	Lors de l'adoption d'une nouvelle formule de fabrication ou d'une nouvelle méthode de préparation, il convient de démontrer qu'elle satisfait à la production de routine et que le processus choisi, avec les produits et le matériel prévus, donne systématiquement un produit de la qualité requise.	Procédé Formule de fabrication
	Il convient de valider toute modification importante du processus de fabrication y compris au niveau du Matériel ou des produits, lorsque cette Modification peut affecter la qualité du produit ou la reproductibilité du processus	procédé
Chapitre 7 : Fabrication et Analyses-en sous-traitance	Tous les accords pris en matière d'opération de fabrication, ou liés à la fabrication et d'analyse réalisée en sous-traitance, doivent être en conformité avec l'autorisation de mise sur le marché du produit concerné.	toutes
LD. 11 : Systèmes informatisés	Toute modification importante doit être validée	Systèmes informatisés
LD.15 : Qualification et validation	Tous les changements importants apportés aux installations, équipements et processus susceptibles d'influencer la qualité du produit doivent être validés. Les changements peuvent porter sur: La matière première, un composant du produit, du matériel opérationnel, l'environnement (ou site) de fabrication, la méthode de production ou d'essai, tout autre changement susceptible d'influencer la qualité du produit ou la reproductibilité du processus.	Installation Equipement Procédé Matière première Matériel Environnement site de fabrication Procédé
	La qualification d'installation doit être réalisée sur les installations, systèmes ou équipements ayant subi des modifications.	Installations Systèmes Equipements

Tableau 2 : les références aux textes réglementaire (Les modifications implicites)

CHAPITRE DES BPF	EXTRAIT DES BPF	TEXTES RÉGLEMENTAIRES CONCERNÉS
Introduction	Tous les fabricants de médicaments (...) doivent être titulaires d'une autorisation de fabrication. Tout au long de ce guide il n'est postulé que les exigences de l'autorisation de mise sur le marché relatives à la sécurité, à la qualité, à l'efficacité sont systématiquement prises en compte dans toutes les dispositions prises en matière de production, de contrôle et de libération des produits par le pharmacien responsable.	Autorisation d'ouverture Dossier d'AMM
Chapitre 1 : gestion de la qualité	Le pharmacien responsable doit fabriquer des médicaments adaptés à l'emploi, répondant aux exigences du dossier d'autorisation de mise sur le marché. Les produits finis contiennent les principes actifs prévus dans la formule qualitative et quantitative de l'autorisation mise sur le marché.	Dossier d'AMM Dossier d'AMM
	Les médicaments ne sont pas libérés, vendus ou expédiés avant que le pharmacien responsable n'ait certifié que chaque lot de production a bien été fabriqué et contrôlé conformément aux exigences de l'autorisation de mise sur le marché et à toute réglementation portant sur la production, le contrôle et la libération des médicaments.	Dossier d'AMM Réglementation portant sur la production, le contrôle et la libération des médicaments
	Les documents doivent être soigneusement conçus, préparés, revus et diffusés. Ils doivent correspondre aux dossiers d'autorisation de fabrication et de mise sur le marché.	Dossier d'AMM Autorisation d'ouverture.
Chapitre 6 : contrôle de la qualité	Tous les contrôles, décrits dans l'autorisation de mise sur le marché, doivent être effectués conformément aux méthodes approuvées.	Dossier d'AMM
Chapitre 7 : Fabrication et analyse en sous-traitance.	Tous les accords pris en matière d'opération de fabrication, et /ou d'analyse réalisée en sous-traitance y compris toute proposition de modification des dispositions techniques ou autres, doivent être en conformité avec l'autorisation de mise sur le marché du produit concerné.	Dossier d'AMM Accords entre donneur d'ordre et sous-traitant.

Annexe 2 : procédure générale de change control

Référence : AQ	Procédure générale du change control	Date :
		Page : Page 1 sur 11

1. OBJET

Cette procédure a pour objet d'établir la gestion formelle des changements impliqués dans les aspects:

- ✓ Qualité, sécurité, environnement et/ou réglementaires des composants et des produits,
- ✓ Des procédés ou équipements de production (fabrication, conditionnement et contrôle),
- ✓ Informatiques pouvant avoir une influence sur la qualité, la sécurité et l'environnement.

La gestion des changements a pour objet d'évaluer, de valider, l'impact sur tous les produits fabriqués en vue d'assurer :

- ✓ La conformité aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF),
- ✓ La conformité aux dossiers d'enregistrement,
- ✓ La conformité aux exigences des clients (cahiers des charges).

2. RESPONSABILITES

Chaque responsable de service est concerné par une demande de modification touchant son service et doit donc :

- ✓ Veiller à la mise en œuvre et au respect de l'application de la présente procédure,
- ✓ S'engager à ce que toute modification soit préalablement et formellement autorisée avant de mettre en œuvre le plan d'actions pour réaliser les modifications ;
- ✓ Attester qu'il a évalué (dans les limites de son domaine de compétences) les effets directs ou indirects de la modification sur la qualité, la sécurité et l'environnement.

3. DEFINITIONS

Modification : Toute modification prévue, permanente et planifiée couverte par l'un des domaines d'application et respectant toutes les exigences réglementaires en vigueur.

Référence : AQ	Procédure générale du change control	Date :
		Page : Page 2 sur 11

Système de gestion des modifications : Système permettant d'approuver, vérifier et suivre la mise en œuvre d'une modification proposée et justifiée.

Document de Gestion de Modification : Document permettant de demander, vérifier, approuver et suivre la mise en œuvre d'une proposition de modification.

4. LISTE DES DOCUMENTS INTERNES CITES

N/A

5. COMPOSITION DU COMITE DE *CHANGE CONTROL*

Le Comité de *change control* est constitué par :

- ✓ Le Responsable Assurance Qualité,
- ✓ Le Responsable du Contrôle Qualité,
- ✓ Le Responsable Transposition Industrielle et Méthodes,
- ✓ Le Responsable Production,

6. DOMAINES D'APPLICATION ET MODIFICATIONS CONCERNEES :

La présente liste des domaines et des types de modifications affectées par le système de gestion des modifications n'est pas exhaustive.

Chaque responsable de service peut demander une modification s'il considère que celle-ci a un impact sur la Qualité, la sécurité ou l'environnement ou les exigences réglementaires du produit et qu'elle affecte un autre domaine que ceux décrits ci-dessous.

Référence : AQ	Procédure générale du change control	Date :
		Page : Page 3 sur 11

Tableau 1 : Liste non exhaustive des « change control »

Domaines d'application	Exemples de types de modifications
Matières premières (actif et excipients)	<ul style="list-style-type: none"> • Nouvelle matière première • Changement de fabricant et/ou de fournisseur • Cahier des charges • Changement de spécifications et / ou de qualité
Articles de conditionnement primaires	<ul style="list-style-type: none"> • Fournisseurs • Changement de spécifications et / ou de qualité
Articles de conditionnement "imprimés pharmaceutiques" (Etiquettes, étuis, notices, etc.)	<ul style="list-style-type: none"> • Fournisseurs • Changement de spécifications et/ou de qualité (hors modification n'ayant pas d'impact sur le process de conditionnement)*
Fabrication	<ul style="list-style-type: none"> • Développement de nouveau produit (essai de faisabilité) • Formule • Arrêt de production d'un produit • Fabrication d'un nouveau produit (transfert produit) • Taille du lot • Contrôles en cours de fabrication • Paramètres d'un procédé de fabrication • Ordre des opérations d'un procédé de fabrication • Dossier de fabrication
Conditionnement	<ul style="list-style-type: none"> • • Système de numérotation ou de codification • Méthodes de conditionnement • Contrôles en cours de conditionnement • Dossier de conditionnement • Création d'un article de conditionnement (modifications dimensionnelles)

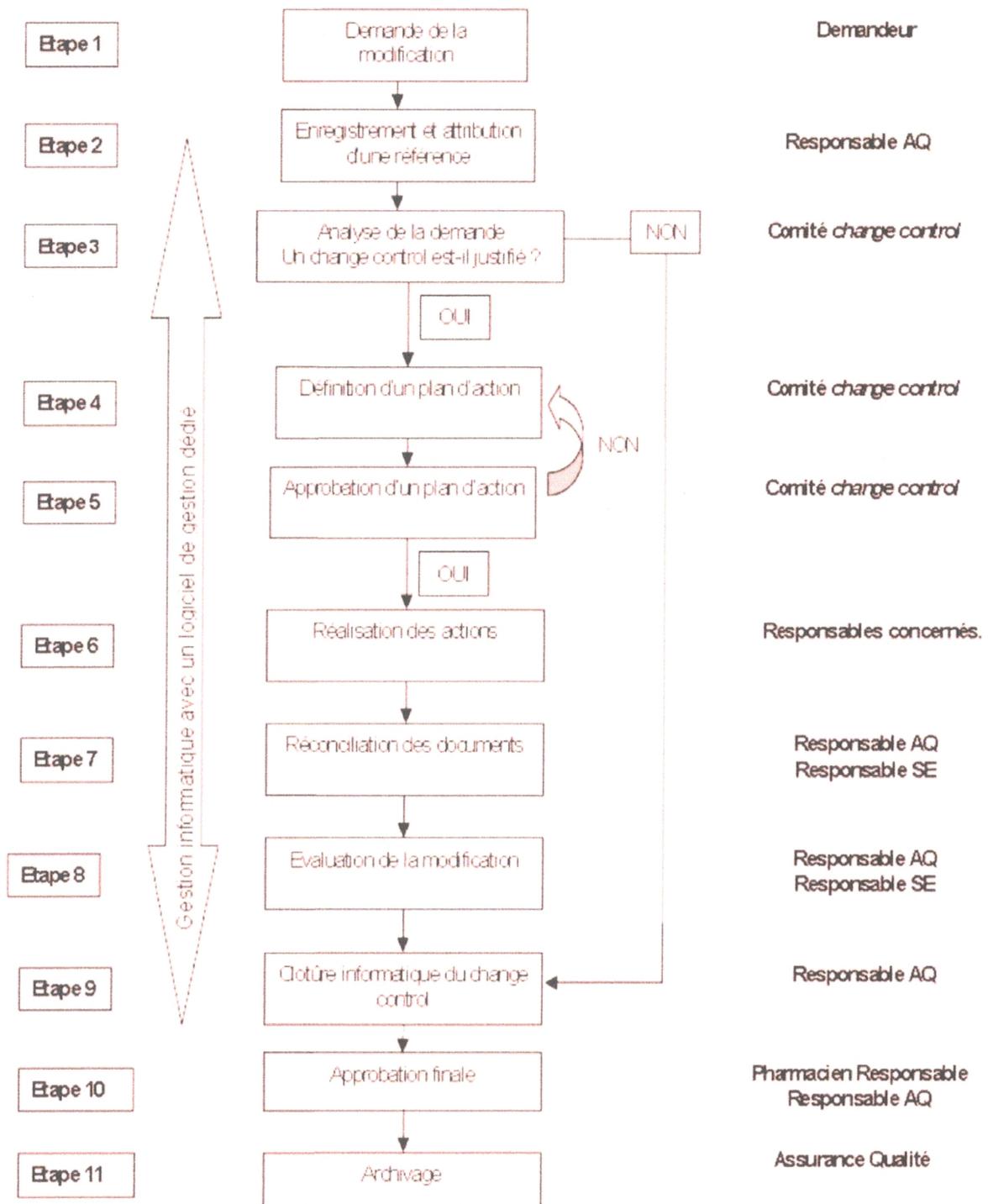
Référence : AQ	Procédure générale du change control	Date :
		Page : Page 4 sur 11

Equipements de : ✓ Conditionnement ✓ Contrôle ✓ Nettoyage ✓ Production	<ul style="list-style-type: none"> • Déménagement d'un équipement • Mode de fonctionnement • Paramètres d'exploitation • Composants • Instruments de mesure • Modification partielle ou totale d'un équipement • Remplacement d'une partie ou de la totalité d'un équipement • (fabrication ou conditionnement) • Réparation inhabituelle
Nettoyage des équipements ou des Locaux	<ul style="list-style-type: none"> • Méthodes de nettoyage • Produits de nettoyage • Entreprise de sous-traitance de nettoyage • Durée de validité de nettoyage
Produits intermédiaires et vracs	<ul style="list-style-type: none"> • Spécifications • Contrôles en cours de process • Contenants des produits intermédiaires ou vracs
Méthodes analytiques	<ul style="list-style-type: none"> • Transfert analytique • Méthodes d'analyses • Délégation d'analyses • Réactifs, substances de référence • Dossier de contrôle • Changement d'appareillage
Stockage / distribution	<ul style="list-style-type: none"> • Lieu de stockage • Conditions de stockage ou de transport
Données réglementaires	<ul style="list-style-type: none"> • Nouvelle exigence réglementaire • Mise à jour réglementaire
Systèmes informatisés et / ou automatisés	<ul style="list-style-type: none"> • Création • Modification
Locaux	<ul style="list-style-type: none"> • Agencement interne • Construction de nouveaux locaux

* En ce qui concerne le changement de BAT (Bon A tirer) et de dimensions, le service Assurance Qualité définira au cas par cas la nécessité d'ouvrir un *change control*, modification gérée par DAC (Demande d'Action Corrective), etc.

7. MODE OPERATOIRE :

7.1. Logigramme du fonctionnement du système de gestion des modifications



Référence : AQ	Procédure générale du change control	Date :
		Page : Page 6 sur 11

7.2. Description des étapes, des responsabilités associées et consignes pour compléter la fiche de Gestion des Modifications

Etape 1 : Demande de modification (ou *change control*)

- Chaque responsable de service impliqué dans les aspects Qualité, Sécurité, Environnement et/ou réglementaires d'un produit, procédé ou équipement peut initier une demande de modification.
- Le demandeur informe le service Assurance Qualité ainsi que l'ensemble du comité *Change Control* de son projet par e-mail.

Etape 2 : Enregistrement de modification (ou *change control*)

Le service Assurance Qualité enregistre la demande et lui affecte un numéro selon la règle de numérotation suivante :

- *Règle de numérotation* : Attribution un numéro sous la forme **XXGMYYYY** où **XX** correspond aux deux derniers chiffres de l'année en cours et **YYY** au numéro d'enregistrement : 001, pour le premier enregistrement de l'année, incrémenté de 1 à chaque demande.

Etape 3 : Analyse de la demande

La demande est discutée par le comité Change Control. Si la demande rentre bien dans le cadre de cette procédure, le comité définit un plan d'action (voir étape 4). Sinon, la demande est clôturée (Voir étape 9).

Etape 4 : Définition du plan d'action

Si la demande rentre bien dans le cadre de cette procédure, le comité définit un plan d'action (Nature de l'action et délais de réalisation).

Ces actions doivent prendre en compte les impacts sur les points suivants :

- La documentation,
- Qualification du matériel,
- Validation des procédés,
- La réglementation,
- Les aspects environnementaux,

Référence : AQ	Procédure générale du change control	Date :
		Page : Page 7 sur 11

- Information du client.

Etape 5 : Approbation du plan d'action

- Le service Assurance Qualité confirme l'enregistrement de la demande par e-mail (envoi d'une copie du document change control pour information et pré-validation des actions planifiées.
- Tous les responsables concernés par le plan d'action acceptent et signent la demande de modification.
- Si le plan d'action est refusé, le plan d'action est revu.

Etape 6 : Réalisation des actions prévues

- Chaque responsable concerné met en œuvre les actions définies dans le délai imparti.
- Le suivi de l'état d'avancement des modifications est effectué régulièrement.

Etape 7 : Réconciliation des documents

L'ensemble des documents nécessaires à la gestion de la modification concernée est regroupé à l'Assurance Qualité à l'exception des documents relatifs à la sécurité de l'environnement qui sont regroupés par le service Sécurité / Environnement.

Etape 8 : Evaluation:

Lorsque toutes les actions retenues ont été réalisées :

- le Responsable Assurance Qualité vérifie la réalisation des actions concernant le SMQ et évalue la partie SMQ de la modification.
- le Responsable Sécurité Environnement vérifie la réalisation des actions concernant le SME et évalue la partie SME de la modification.

Etape 9 : Clôture informatique de la demande :

- Lorsque les deux parties (SMQ et SME) sont évaluées, le Responsable Assurance Qualité clôture la demande de modification, imprime le plan d'action complété, et approuve la modification.

Référence : AQ	Procédure générale du change control	Date :
		Page : Page 8 sur 11

- Si la demande avait été refusée, la mention "Annulée" est indiquée dans les colonnes "observation" et "date de clôture" du tableau de suivi. Le document de gestion des modifications est visé par le service Assurance Qualité et par le pharmacien responsable.

Etape 10 : Approbation finale :

Le Pharmacien Responsable ou le Pharmacien Responsable Intérimaire autorise la modification.

Etape 10 : Archivage

Le service Assurance Qualité archive tous les documents relatifs à la gestion des modifications.

	Fiche de demande de modification	Procédure de référence :
--	---	--------------------------

Partie à compléter par le demandeur

Demande :	service du demandeur :
------------------	-------------------------------

Date de la demande :	Visa du demandeur :
-----------------------------	----------------------------

Nature de la demande : *description détaillée de la demande*

Justification du changement : *joindre les justificatifs nécessaires*

Délais de réalisation souhaités :

Produits concernés :

Listes des produits spécifiques : (code article, nom du produit, destination).

-
-
-
-

Partie à compléter par l'assurance qualité

La demande doit-elle faire l'objet d'un change control ? oui / non

Si non, justification :

.....

.....

Enregistrement de la demande :

Numéro d'enregistrement	Date d'enregistrement	Visa AQ

Fiche de gestion des changements

Demandeur : <i>Nom, prénom du demandeur</i>	Service : <i>Service du demandeur</i>
Date : <i>date de la demande</i>	Visa <i>Signature du demandeur</i>
n° enregistrement : <i>XXGMYYY</i> <i>d'enregistrement</i>	Date et visa AQ : <i>Nom/Prénom</i> <i>Date</i>

Nature de la modification : <i>Expliquer la nature de la modification demandée</i> <i>Lister si possible les produits concernés par la demande</i>
Raisons de la modification : <i>Expliquer la raison de la modification</i>
Date de réalisation souhaitée : <i>Date du délai de réalisation (correspond à la date du plus grand délai)</i>

Article concerné : <i>Code et libellé article (MP, ADC, PF) concerné par la modification</i>
Equipement concerné : <i>Identification de l'équipement concerné par la modification</i>

Impact sur le produit / process :
--

Plan d'action proposé : Actions et responsable

Suivi du Traitement :

Informations diverses concernant le traitement d'une demande :

- *Information complémentaire sur l'origine de la demande*
- *Etc*

APPROBATION DE LA MODIFICATION

SERVICES	APPROBATEURS**	Date Visa
PRODUCTION		
CONTRÔLE QUALITÉ		
TECHNIQUES		
AFFAIRES RÉGLEMENTAIRES		
ASSURANCE QUALITÉ		
MAINTENANCE		

AUTORISATION DE LA MODIFICATION

RESPONSABLE AQ		
PHARMACIEN RESPONSABLE		

** D'autres services destinataires pourront figurer selon l'implication du change control.

Annexe 3 :

La gestion des modifications : les points faibles du processus actuel et les actions correctives.

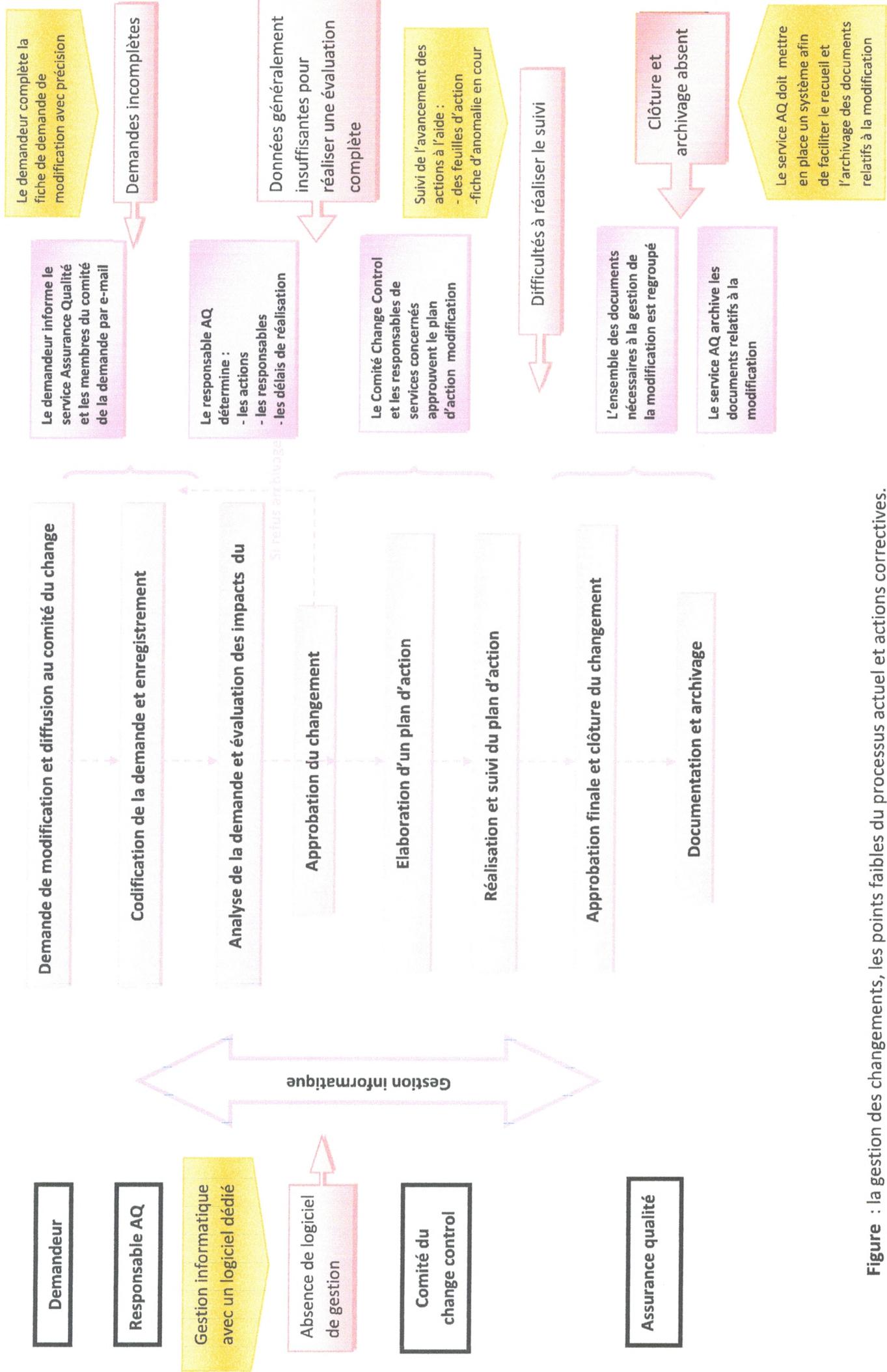


Figure : la gestion des changements, les points faibles du processus actuel et actions correctives.

 : Mise en évidence des points faibles.
  : Propositions d'actions correctives.

Annexe 4: fiche technique du nouveau « Bin »

