Université de Lille 2
Année Universitaire 2016/2017

Faculté des Sciences Pharmaceutiques
et Biologiques de Lille

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 27 Septembre 2016
Par M. Zoonekynd Florent

CONFORMITE REGLEMENTAIRE : PRESENTATION DES PROCESSUS QUALITE EN LIEN AVEC LA PRODUCTION DE VACCIN SUR LE SITE DE SAINT-AMAND-LES-EAUX

Membres du jury :

Président : M. le Professeur André TARTAR
Professeur des Universités
Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques
Université de Lille 2

Directeur de thèse : M. le Professeur Eric SERGHERAERT
Professeur des Universités
Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques
Université de Lille 2

Membre(s) extérieur(s) : Mme le Docteur Hélène ZENTAR
Pharmacien Manager Conformité Réglementaire
GlaxoSmithKline Biologicals Saint-Amand-les-Eaux

Université Lille 2 – Droit et Santé

Président : Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Vice- présidents : Professeur Alain DUROCHER
Professeur Régis BORDET
Professeur Eric KERCKHOVE
Professeur Eric BOULANGER
Professeur Frédéric LOBEZ
Professeur Damien CUNY
Professeur Benoit DEPREZ
Professeur Murielle GARCIN
Monsieur Pierre RAVAUX
Monsieur Larbi AIT-HENNANI
Monsieur Antoine HENRY

Directeur Général des Services : Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen : Professeur Damien CUNY
Vice-Doyen, 1er assesseur : Professeur Bertrand DECAUDIN
Assesseur en charge de la pédagogie Dr. Annie Standaert
Assesseur en charge de la recherche Pr. Patricia Melnyk
Assesseur délégué à la scolarité Dr. Christophe Bochu
Assesseur délégué en charge des relations internationales Pr. Philippe Chavatte
Assesseur délégué en charge de la vie étudiante M. Thomas Morgenroth

Chef des services administratifs : Monsieur Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DINE	Thierry	Pharmacie Clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie Clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie Clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique 2
M.	COURTECUISSE	Régis	Sciences Végétales et Fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences Végétales et Fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences Végétales et Fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie Thérapeutique 2
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et économie Pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Eric	Droit et économie Pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie Organique
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

Liste des Maitres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maitres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie Thérapeutique 2
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie (90%)
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie Cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique

Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie Industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie Cellulaire (80%)
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie (80%)
Mme	CHARTON	Julie	Chimie Organique (80%)
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie (80%)
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie Cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mme	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacologie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie Thérapeutique 1
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie Pharmaceutique
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	WILLEMAGNE	Baptiste	Chimie Organique
M.	WELTI	Stéphane	Sciences Végétales et Fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1

M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques
M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie Pharmaceutique

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique - Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
M.	CUCCHI	Malgorzata	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et économie Pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEKYNDT	Bérengère	Pharmacie Galénique
M.	PEREZ	Maxime	Pharmacie Galénique

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64

http://pharmacie.univ-lille2.fr

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Faculté des Sciences Pharmaceutiques
et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
☎ 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
http://pharmacie.univ-lille2.fr/

Université de Lille 2 DROIT ET SANTÉ

DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : ZODNEKYND Florent

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 12/7/2016 (jour / mois / année) à 18 h 15 Amphithéâtre ou salle : Pauliny

Avis du conseiller (directeur) de thèse

Nom : SERGENT Prénom : ERIC

☒ Favorable

☐ Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 19/08/16

Signature:

Avis du Président de Jury

Nom : TARTAR Prénom : ANDRE

☒ Favorable

☐ Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 19/08/2016

Signature:

Décision de Monsieur le Doyen

☒ Favorable

☐ Défavorable

Le Doyen

D. CUNY

NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

NA/ 2015

Remerciements

A Monsieur le Professeur André Tartar

Pour m'avoir fait l'honneur de présider le jury de cette thèse et pour la qualité de votre enseignement et de vos exercices pratiques, qui m'ont inspirés à une plus grande rigueur de travail au cours de mes dernières années à la faculté et permis d'aborder plus sereinement mon entrée dans la vie professionnelle.

A Monsieur le Professeur Eric Sergheraert

Pour avoir spontanément accepté de juger ce travail et pour votre précieuse aide pour la conception de cette thèse. Qu'il me soit également permis de vous remercier pour la qualité de vos enseignements, ainsi que pour votre écoute et suivi des étudiants en Master 2 : ils resteront pour moi des exemples auxquels me reporter pour l'accompagnement de nouveaux étudiants au sein de mon entreprise.

A Madame Hélène Zentar

Pour avoir accepté de participer à mon jury ainsi que pour l'expertise apportée lors de la revue de ce travail. Je suis également très reconnaissant pour la confiance, et parfois patience, que vous m'avez témoignées pour la réalisation de cet exercice. Je suis ravi d'avoir pu démarrer ma vie professionnelle postuniversitaire au sein de votre service et de pouvoir bénéficier quotidiennement de votre exemple managérial et de vos conseils pratiques.

A mes parents

Pour leur espoir !
J'espère que la finalisation de ce manuscrit ne vous aura pas coutée trop cher en cierges…

A mon Bambi

Pour son soutien indéfectible lors de la réalisation de ce travail, ainsi que pour ses efforts quotidiens pour combattre ma procrastination. Ils n'auront finalement pas été vains...

J’espère revoir un jour cette fameuse tarte au citron meringuée, même en l’absence du système « page / récompense ».

A Maximilien

Pour s’être tant acharné à l’ouvrage de sa thèse qu’il m’aura inspiré à suivre sa trace. Merci également pour le sauvetage administratif d’un homme trop souvent à la bourre.

A Clem’, Vinc’ et Thibault, pour partager ma pusillanimité quant à la clôture d’une vie étudiante trop pleine de souvenirs.

A tous les amis de la faculté, pour les moments inoubliables passés en votre compagnie, bien trop nombreux pour tous les citer… Les TP selon Grojuju, les compétitions sportives de Maître Baudoin, la survie chez marraine, les titres de champions de belottes, les pharmaskis, les nuits loliennes chez l’Ours Brun, les révisions chez Nico, la citadelle en footings, les voisins dépanneurs en farine, les bonjours Touquettois, les soirées, etc. Merci à tous pour ces souvenirs !

A l’ensemble de mes collègues amandinois, qui ont soutenu mon projet de thèse chaque semaine depuis mon arrivée sur site. Vos sourires narquois me manqueront certainement quelque temps.

Table des matières

Remerciements *8*

Liste des acronymes *13*

Introduction **14**

Partie 1 : Dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché et place d'un site de production de vaccin **15**

1. La réglementation pharmaceutique ***15***

1.1. Le médicament 15

1.1.1. Définition 15

1.1.2. Spécificités du vaccin 15

1.2. Environnement réglementaire 16

1.2.1. Pourquoi une réglementation pharmaceutique ? 16

1.2.2. Les différents niveaux de réglementation 16

1.3. L'Autorisation de Mise sur le Marché 17

1.3.1. Principe d'évaluation du médicament 17

1.3.2. Structure du dossier : le format CTD 20

1.3.3. Exemple du dossier CTD d'un vaccin 21

1.4. Bilan 22

2. Place d'un site de production dans l'Autorisation de Mise sur le Marché ***23***

2.1. Vue générale sur le procédé de production d'un vaccin 23

2.1.1. Production primaire 23

2.1.2. Production secondaire 24

2.2. Détails des opérations de production secondaire 25

2.2.1. Complexité des procédés de production 25

2.2.2. Variables industrielles et robustesse des procédés 28

2.2.3. Bilan 32

2.3. Site de production secondaire et place dans le Module 3 33

2.3.1. Structure générale du module 3 33

2.3.2. Données du module 3 et lien avec la robustesse du procédé 35

2.3.3. Une structure harmonisée mais des requis régionaux 38

Partie 2 : Cycle de vie des produits et complexité du maintien de la conformité à l'AMM 42

1. Cycle de vie du produit 42

1.1. Définition 42

1.2. Les modifications du procédé en production commerciale 43

2. La conformité réglementaire 43

2.1. Définition 43

2.2. Un environnement international 44

2.3. Disparité des requis nationaux 47

2.3.1. Les requis pour l'enregistrement d'un nouveau médicament 47

2.3.2. Les requis pour le maintien de l'autorisation de mise sur le marché : les règlements 'variation' 49

2.4. Bilan 53

3. Système qualité de maîtrise des changements 54

3.1. Référentiels qualité et système de maîtrise des changements 55

3.2. Evaluation des impacts 57

3.2.1. Impact Qualité 57

3.2.2. Impact Validation 58

3.2.3. Impact Réglementaire 58

Partie 3 : Processus qualité de maintien de la conformité réglementaire sur le site de Saint-Amand-les-Eaux 62

1. Présentation de l'entreprise 62

1.1. Le groupe GSK Vaccines 62

1.2. Le site de Saint-Amand-les-Eaux et sa place dans le réseau 63

1.3. Organisation réglementaire de l'entreprise et démarche d'amélioration continue 65

1.3.1. Situation initiale 65

1.3.2. Le système qualité pharmaceutique selon l'ICH Q10 66

2. Evolution du processus de conformité réglementaire du site de Saint-Amand-les-Eaux 68

2.1. Les différentes étapes du cycle de vie réglementaire en production 68

2.1.1. Préparation des dossiers 68
2.1.2. Processus de réponses aux questions des autorités 69
2.1.3. Production commerciale et réponse aux engagements 69
2.1.4. Amélioration continue et changements planifiés 70
2.1.5. Bilan 70
2.2. « Conformité réglementaire locale » sur le site de Saint-Amand-les-Eaux 71
2.2.1. Rôle dans la planification des changements 72
2.2.2. Rôle dans la préparation des dossiers 75
2.2.3. Rôle pour la réponse aux questions 77
2.2.4. Rôle dans la production commerciale 79

Conclusion 82

Bibliographie 83

Annexe 1 : Description d'un isolateur de formulation 89
Annexe 2 : arborescence du Module 3 dans le dossier CTD (20) 90

Liste des acronymes

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

BPD : Bonnes Pratiques de Distribution

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

CTD : Common Technical Document (format international de dossier de demande d'AMM)

ICH : International Conference on Harmonisation (organisation internationale de normalisation)

QI : Qualification d'Installation

QO : Qualification Opérationnelle

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

Introduction

Les produits pharmaceutiques étant un enjeu majeur pour la protection de la santé publique, ils sont encadrés par de nombreux requis et référentiels réglementaires.
La conformité à l'ensemble de ces requis doit être maîtrisée par tout laboratoire pharmaceutique à travers un système qualité adapté à sa taille et son organisation.

Notre travail portera essentiellement sur la gestion d'une exigence réglementaire parmi les plus importantes : l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). Nous évoquerons la complexité sa maîtrise avant commercialisation et tout au long du cycle de vie d'un vaccin.

La première partie s'attachera à présenter la complexité des procédures d'AMM et des données demandées par les autorités de santé. La seconde partie portera ensuite sur les exigences qui encadrent la vie du produit après obtention d'une AMM. Enfin, les processus qualité mis en place pour gérer la conformité à l'AMM sur le site de production de Saint-Amand-les-Eaux, filiale d'un groupe pharmaceutique d'envergure internationale, seront présentés dans la partie 3.

Partie 1 : Dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché et place d'un site de production de vaccin

1. La réglementation pharmaceutique

1.1. Le médicament

1.1.1. Définition

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

Cette définition est complexe et introduit les différentes caractéristiques intrinsèques de tout médicament. Le médicament est une « substance ou composition ». Cette composition peut inclure un principe actif (substance caractérisée par un mécanisme d'action curatif ou préventif précis dans l'organisme) et des excipients (substances qui facilitent l'utilisation du médicament mais ne présentent pas d'effet curatif ou préventif). (2)

Cependant, cette composition ne représente qu'une infime partie de ce qu'est un médicament : un médicament, c'est avant tout des « propriétés curatives ou préventives » associées à un mécanisme d'action précis. Ces propriétés doivent faire l'objet d'une démonstration robuste passant par des études toxicologiques et cliniques qui démontrent un rapport bénéfice/risque positif pour une ou plusieurs indications déterminées.

1.1.2. Spécificités du vaccin

Parmi les médicaments, le vaccin est unique par le fait qu'il est généralement administré sur des populations très larges de personnes saines, en majorité des enfants, dans le cadre de programmes d'immunisation nationaux.

Par ailleurs, le vaccin se distingue également par sa composition, mettant en jeu des substances d'origine biologique, par essence variables, qui nécessitent un haut niveau d'expertise pour leur production et contrôle. (3)

Ces particularités font du vaccin un médicament au processus de développement complexe, pour lequel les notions de qualité, sécurité et efficacité sont essentielles et devront être démontrées pour garantir la protection des vaccinés tout au long de la vie du produit, ce qui est appelé "lifecycle management".

Du fait des différentes caractéristiques évoquées dans cette section, et de par leur impact potentiellement critique pour la santé publique, des dispositifs réglementaires stricts ont été développés à travers le monde pour encadrer ces produits pharmaceutiques.

1.2. Environnement réglementaire

1.2.1. Pourquoi une réglementation pharmaceutique ?

L'utilisation de médicaments inefficaces, de mauvaise qualité et nocifs peut entraîner des échecs thérapeutiques, des effets indésirables et même dans certains cas provoquer la mort. En outre, elle diminue sensiblement la confiance envers les professionnels de santé, les laboratoires pharmaceutiques et le système de santé en général, ce qui peut engendrer une diminution de l'observance des patients. Pour se prémunir de ce risque, les gouvernements ont mis en place des autorités nationales de réglementation pharmaceutique pour assurer que la fabrication, la commercialisation et l'utilisation des médicaments soient efficacement contrôlées, dans le but de protéger et promouvoir la santé publique. (4)

1.2.2. Les différents niveaux de réglementation

Les laboratoires pharmaceutiques sont soumis à différents dispositifs réglementaires complémentaires afin de satisfaire le besoin de protection de la santé publique :

- Dans un premier niveau de réglementation, sont définies les méthodologies nécessaires pour générer des données sur le produit et garantir la qualité, l'intégrité et l'utilisation sans risque des médicaments. Divers référentiels ont ainsi été édités par les autorités. Il s'agit notamment des principes de Bonnes Pratiques de Fabrication, de Distribution, Clinique et de Pharmacovigilance. (5)
  Ces référentiels sont des requis légaux et leur application est sujette à contrôle des autorités compétentes par le biais d'inspections répétées, et, si nécessaire, par des inspections inopinées. (6)

- Le second niveau de réglementation prévoit, en France et dans la plupart des pays à l'international, que : tout médicament doit faire l'objet, avant sa mise sur le marché

ou sa distribution à titre gratuit, d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) délivrée par l'autorité compétente de l'Etat. (7)

Pour l'obtention de cette autorisation, les données scientifiques issues des phases de Recherche et Développement sont compilées par le laboratoire pharmaceutique dans un dossier d'AMM déposé auprès de l'autorité compétente du marché visé. (8)

Sur base d'une analyse des différentes données de Qualité, Sécurité et Efficacité, l'autorité détermine un rapport Bénéfice/Risque associé à la mise à disposition du Médicament et octroie ou non l'AMM.

Dans cette première partie, l'analyse se portera uniquement sur l'autorisation de mise sur le marché, son contenu et sa gestion par un site de production.

Le premier niveau de réglementation sera lui détaillé dans la Partie 2, à travers l'exemple de l'application des Bonnes Pratiques de Fabrication sur un site de production et des principes permettant la maîtrise des changements.

1.3. L'Autorisation de Mise sur le Marché

Le développement d'un médicament, de l'identification de la molécule à sa mise sur le marché, nécessite en moyenne de douze à quinze ans de recherche (voir Figure 1). Ces travaux de développement (tests précliniques, essais cliniques et de développement industriel) sont strictement encadrés par la loi. L'objectif final est la protection de la santé publique via mise sur le marché d'un médicament présentant un rapport bénéfice/risque jugé favorable par les autorités compétentes. (9)

1.3.1. Principe d'évaluation du médicament

Comme défini dans la section 1.1.1, le médicament est composé d'un ou plusieurs principes actifs associés à un ou plusieurs excipients.

Si le principe actif possède une action pharmacologique, immunologique ou métabolique, son effet sur le patient est dépendant de sa mise à disposition et de sa concentration au niveau de sa ou ses cibles dans l'organisme.

Des études de biodisponibilité permettent de valider la vitesse et l'intensité de l'absorption du principe actif par l'organisme et son arrivée au niveau de sa cible. En outre, cette biodisponibilité est variable en fonction des excipients, de la forme galénique choisie et de la voie d'administration du médicament.

Une variabilité au niveau de la qualité d'un principe actif pourrait entraîner une perte d'efficacité ou encore l'activation d'une mauvaise cible pharmacologique à l'origine d'effets indésirables. Il en est de même pour l'excipient, qui pourrait entraîner une mauvaise absorption par l'organisme ou potentialiser un effet secondaire.

Ainsi, la « Qualité Pharmaceutique » constitue le premier niveau de l'évaluation du dossier d'AMM. Le principe est le suivant : si le procédé de production d'un médicament est robuste et reproductible, alors les effets sur l'organisme de celui-ci seront équivalents d'un lot de produit à l'autre.

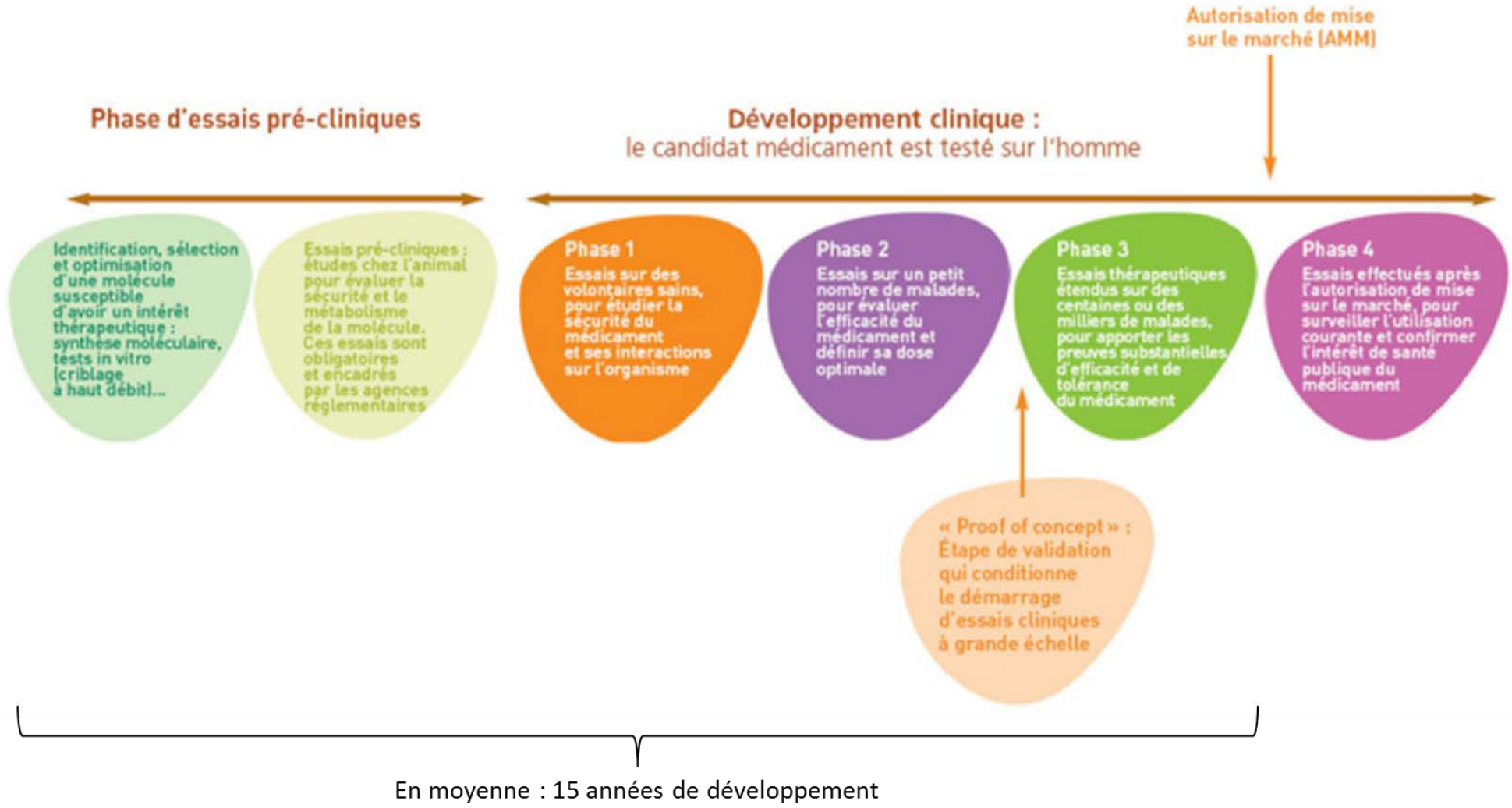
Ce premier niveau est fondamental pour l'interprétation des données générées lors de l'ensemble du développement du médicament, des essais non-cliniques (études sur modèle animal relatives à la pharmacologie, pharmacocinétique et toxicité du produit) jusqu'aux essais cliniques (essais cliniques chez l'homme permettant d'évaluer des critères définis d'efficacité et de sécurité : voir Figure 1). L'analyse de ces études étant primordiale pour établir le rapport entre le bénéfice et les risques associés à l'administration du médicament.

En effet, comme évoqué dans la Directive 2001/83/CE : « Les notions de nocivité et d'effet thérapeutique ne peuvent être examinées qu'en relation réciproque […]. Les documents et renseignements qui doivent être joints à la demande d'autorisation de mise sur le marché doivent démontrer que le bénéfice lié à l'efficacité l'emporte sur les risques potentiels. » (6)

Pour résumer, la mise sur le marché d'un médicament est conditionnée par l'analyse de données scientifiques s'attachant aux caractéristiques suivantes du médicament :

- Qualité
- Sécurité
- Efficacité

Ces données sont compilées par le laboratoire pharmaceutique dans un dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché et serviront à la détermination d'un rapport bénéfice / risque par les autorités de santé.



En moyenne : 15 années de développement

Figure 1 : Les grandes étapes de la découverte et du développement d'un nouveau médicament **(10)**

1.3.2. Structure du dossier : le format CTD

Afin de faciliter l'évaluation, les échanges d'information avec les autorités compétentes et d'optimiser les ressources consacrées à la préparation du dossier d'AMM par les laboratoires pharmaceutiques, un format international de dossier de demande d'AMM commun à l'Europe, au Japon et aux Etats-Unis a été implémenté en 2003 (11). A l'heure actuelle, l'utilisation de ce format international standardisé, appelé CTD (Common Technical Document), est obligatoire dans la plupart des pays à l'international.

Le format CTD est composé de cinq modules, organisés de la façon suivante :

a) Module 1

Ce Module contient des informations administratives régionales ainsi que la documentation produit aux format et langage adaptés au marché (e.g. RCP, notice). Il n'est pas harmonisé à l'international. (11)

b) Module 2

Le Module 2, harmonisé à l'international, propose un résumé des informations relatives à la Qualité, non-clinique et clinique des Modules 3, 4 et 5.

c) Module 3, 4 et 5

Les modules 3, 4 et 5 contiennent l'ensemble des données scientifiques nécessaires à l'évaluation du Médicament. Ils constituent la base du dossier (Voir Figure 2)

Le module 3 détaille les caractéristiques chimiques, pharmaceutiques et biologiques du produit.

La documentation associée aux tests pharmacologiques et toxicologiques réalisés sur la substance active et le produit fini sont inclus dans les rapports d'étude non-clinique (module 4). Les résultats des essais cliniques sont, pour leur part, fournis dans le module 5.

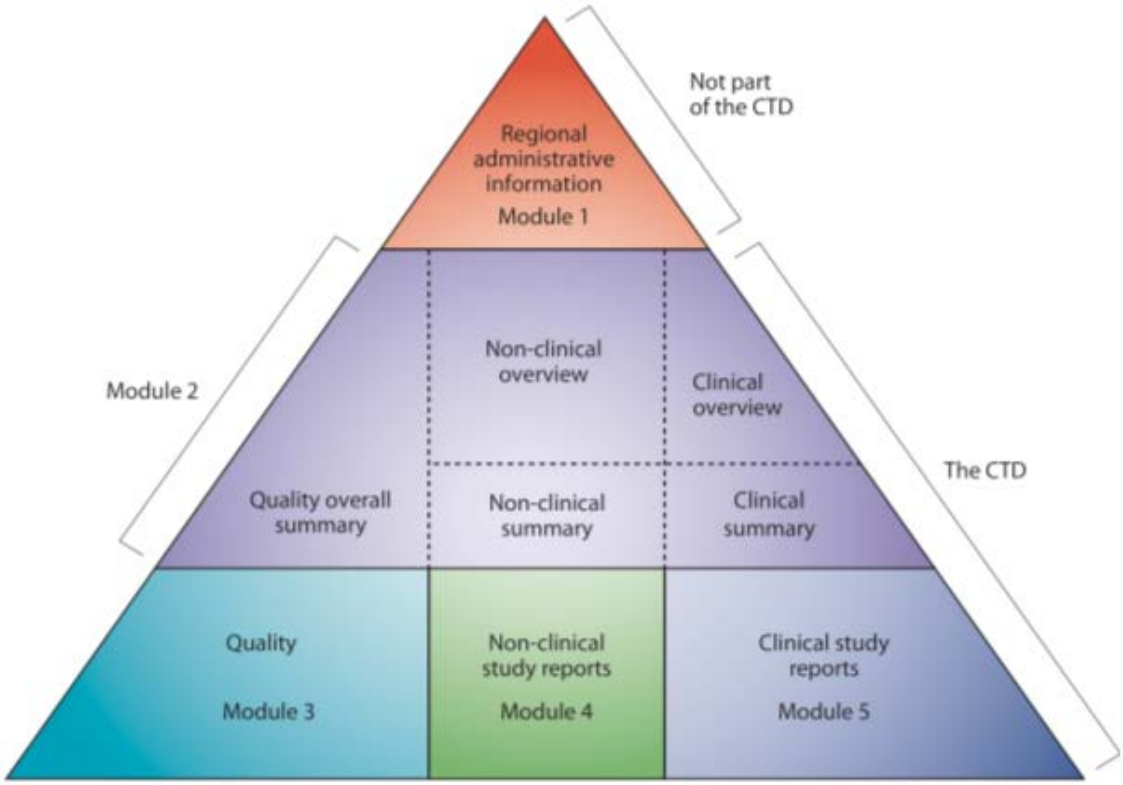


Figure 2 : la pyramide CTD **(11)**

1.3.3. Exemple du dossier CTD d'un vaccin

L'exemple d'un dossier CTD tel que soumis dans le cadre de la demande d'autorisation de mise sur le marché d'un vaccin décavalent est présenté Figure 3.

Cet exemple illustre la complexité des échanges entre laboratoire et autorités de santé dans le cadre de l'évaluation d'un nouveau médicament. Elle illustre également la charge de travail que représente cette évaluation, tant pour le laboratoire et ses différents sites de développement, essais cliniques et production, que pour les autorités de santé et ses évaluateurs scientifiques.

Plus qu'une pyramide documentaire, le dossier CTD est un ensemble de données scientifiques soumis à évaluation par les autorités avant mise sur le marché du vaccin. En ce sens, les données générées sur le vaccin font partie intégrante de celui-ci : en l'absence de preuve, aucun produit ne peut être présenté comme un médicament.

Figure 3 : Exemple de dossier de demande d'AMM dans l'Union Européenne

1.4. Bilan

En raison de son caractère critique pour la santé publique, le médicament est encadré par une réglementation très stricte. Plus qu'un produit, c'est un ensemble de données scientifiques qui doit faire l'objet d'une évaluation de la part des autorités avant sa mise sur le marché. Cette évaluation est basée sur l'analyse d'un dossier complexe contenant les résultats des études qualité, non-cliniques et cliniques réalisées par le laboratoire pharmaceutique.

Au sein de ce dossier structuré (au format CTD), le module qualité a pour but de prouver la robustesse du procédé de fabrication utilisé par l'industriel. Ce module est d'autant plus important pour un produit d'origine biologique, comme le vaccin, pour lequel de faibles variabilités dans le procédé de fabrication peuvent entraîner de fortes variabilités sur la structure du produit.
Deux autres modules, non-clinique et clinique, sont également attachés dans le dossier et s'attachent à démontrer le profil de sécurité et d'efficacité du produit caractérisé ci-avant.

Ces trois modules sont étroitement liés et permettent de démontrer la qualité, sécurité et efficacité, caractéristiques intrinsèques de tout médicament.

Suite à cette vue sur l'agencement général du dossier d'AMM, la section suivante s'attachera à présenter le rôle d'un site de production dans l'élaboration du dossier CTD. Ce rôle sera illustré à travers l'exemple du site de production secondaire de vaccin de Saint-Amand-les-Eaux.

2. Place d'un site de production dans l'Autorisation de Mise sur le Marché

Comme vu dans la section 1.3.1, la Qualité et l'absence de variabilité inter-lots conditionnent l'interprétation des résultats non-cliniques et cliniques, qui déterminent pour leur part le profil de Sécurité et Efficacité du médicament.

Cette Qualité fait l'objet d'une évaluation par les autorités de santé dans le cadre de la demande d'autorisation de mise sur le marché à travers l'analyse de données 'Produit' soumises dans le Module 3 du dossier CTD (voir section 1.3.2).

Cette section a pour but d'appréhender le niveau de détail requis par les autorités dans le cadre de leur évaluation Qualité. Pour ce faire, nous présenterons dans un premier temps les différentes étapes de production d'un vaccin, puis nous nous focaliserons sur les procédés de production du site de Saint-Amand-les-Eaux ainsi que sur les activités de développement et contrôles associés à ces procédés. Enfin, nous verrons à travers une analyse détaillée de la structure du Module 3 quelles informations sont présentées dans le dossier CTD pour permettre l'évaluation de la Qualité du vaccin par les autorités de santé.

2.1. Vue générale sur le procédé de production d'un vaccin

La production d'un vaccin est un processus complexe qui met en jeu les étapes suivantes :

2.1.1. Production primaire

La première étape consiste en la production de l'antigène : substance active à l'origine de la réaction immunitaire de l'organisme. Cette substance provient du pathogène (virus, bactérie ou parasite) à l'origine de la maladie.

Il existe différents types d'antigènes, selon que le pathogène soit utilisé entièrement après avoir été affaibli (vaccin vivant atténué) ou tué (vaccin inactivé). Il peut également s'agir d'une sous-partie inactivée, reconnue par le système immunitaire mais sans pouvoir délétère pour l'organisme (e.g. toxine tétanique inactivée). (12)

Quel que soit le type d'antigène utilisé dans le vaccin, le procédé de production met en jeu des installations souvent dédiées et un procédé de production qui suit les étapes présentées ci-dessous.

Figure 4 : Schéma de principe de production d'un antigène **(12)**

Cette étape nécessite de disposer de germes bien caractérisés et de propriétés constantes. Elle impose également une maîtrise totale des paramètres de fabrication, et des conditions de stérilité et d'asepsie. Le contrôle des intermédiaires de production est pratiqué à toutes les étapes de la fabrication. La durée de l'ensemble des cycles de production et contrôles des antigènes est longue (exemple : dix mois pour le vaccin Haemophilus type b conjugué). (13)

2.1.2. Production secondaire

Une vue générale des différentes étapes de production secondaire est présentée ci-dessous.

Figure 5 : Schéma de principe de la production secondaire d'un vaccin

La première étape est la formulation : elle consiste en la dilution, l'adsorption et/ou la maturation des antigènes concentrés avec les excipients (e.g. eau pour préparation injectable, stabilisant, adjuvant) pour obtenir les concentrations définies en chacun des composants du vaccin.

Ensuite, le remplissage permet de répartir le vaccin dans son contenant primaire (seringue ou flacon). A ce niveau, une étape de lyophilisation peut également être appliquée à certains vaccins pour augmenter leur durée de conservation.

La dernière étape de production est le conditionnement secondaire, qui consiste en l'étiquetage, la mise sous blister et l'emballage du vaccin dans une présentation variable en fonction des marchés (avec les mentions obligatoires décrites dans l'AMM).

Avant libération sur le marché, l'ensemble de la documentation associée à la production du vaccin est vérifiée par l'industriel pour s'assurer de la conformité du vaccin avant mise à disposition du client.

2.2. Détails des opérations de production secondaire

Après cette vue générale sur le procédé de production d'un vaccin, nous allons présenter en détail les différentes étapes réalisées sur Saint-Amand-les-Eaux, site exclusivement dédié à la production secondaire de vaccin. (14)

Le but est de présenter les différents contrôles permettant d'assurer la robustesse du procédé et la production d'un produit de qualité constante.

2.2.1. Complexité des procédés de production

2.2.1.1. La formulation

La formulation est la première opération de production réalisée sur le site. Les antigènes sont acheminés depuis les sites de production primaire et doivent être transformés en vaccin sous sa forme finale à ce niveau.

Ainsi, la formulation consiste à assembler, selon une séquence bien définie, le(s) antigène(s) concentré(s), de composition qualitative pure mais de concentration quantitative variable (dépendante du rendement de la production primaire, variable d'un lot à l'autre du fait de la mise en jeu d'organisme vivant), avec les excipients (e.g. adjuvant, milieu) nécessaires dans le vaccin. L'objectif est d'obtenir un vaccin standardisé, ayant des concentrations constantes en chacun de ses composants.

La complexité du processus de formulation repose dans la mise en œuvre de nombreuses opérations manuelles, de pesées et transferts de solutions, opérateur dépendant, qui interviennent dans des séquences de formulation complexe.
Un exemple de la complexité des séquences de formulation est fourni Figure 6.

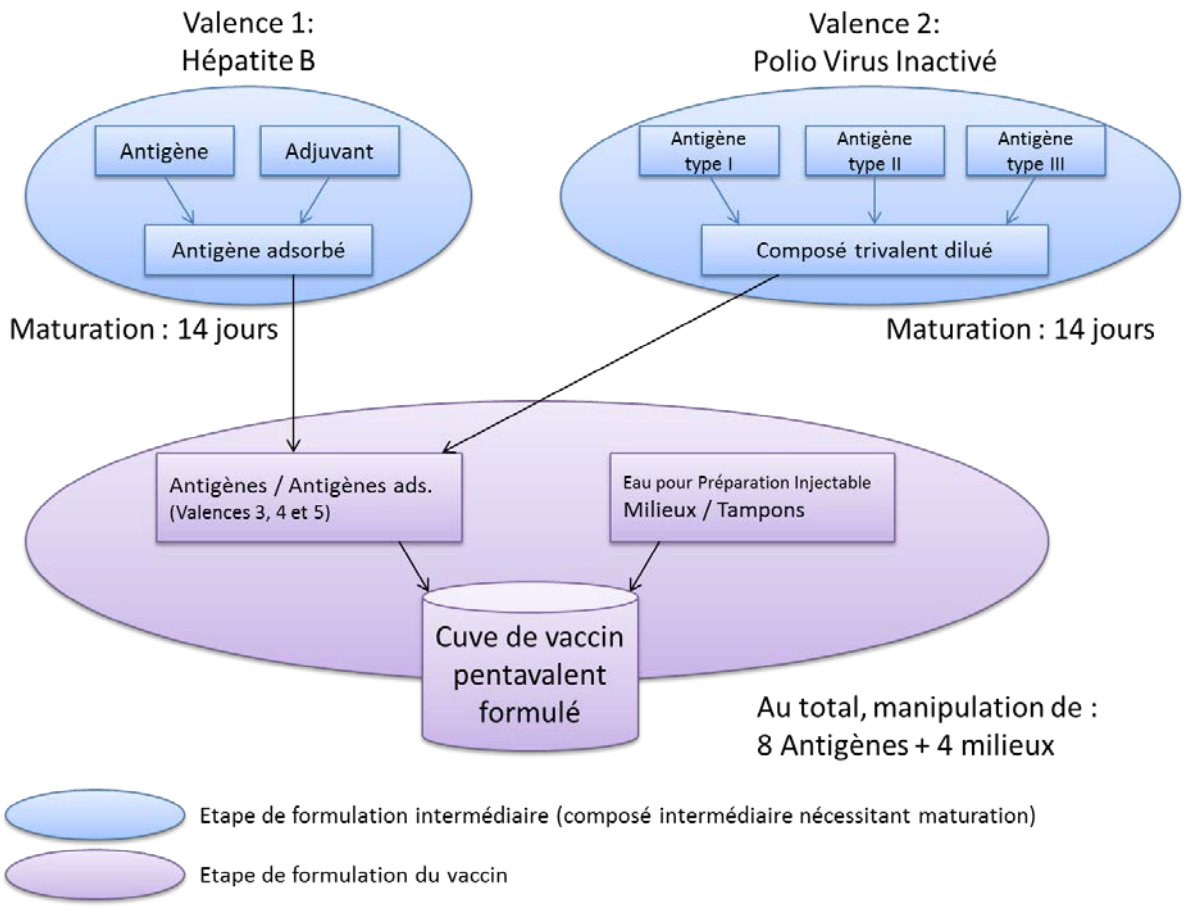


Figure 6 : exemple de la séquence de formulation d'un vaccin pentavalent

Sur le site de Saint-Amand-les-Eaux, la formulation est réalisée sous isolateur afin de garantir un haut niveau de maîtrise du risque aseptique, notamment pour les composés trop fragiles qui ne peuvent subir de filtration stérilisante lors du remplissage.

Cette technologie permet aux opérateurs de travailler dans une zone à atmosphère contrôlée de Grade C et assure une barrière physique avec le produit, qui est maintenu dans l'isolateur stérile en Grade A. Le transfert du produit de l'isolateur vers la cuve se fait via connexions aseptiques. Une illustration de cette technologie est fournie en Annexe 1.

2.2.1.2. Le remplissage aseptique

Les lignes de remplissage sont conçues pour remplir de façon automatique les seringues ou flacons. L'ensemble des équipements est stérilisé par des méthodes validées et placé sous un flux laminaire de Grade A dans un isolateur.

La cuve de vaccin formulé est transportée vers la zone de remplissage, dans des conditions contrôlées de température et pression, où elle est connectée aseptiquement à l'isolateur. Au cours du remplissage, le volume est contrôlé avec des niveaux d'alerte et d'action définis pour assurer l'injection au patient de la bonne quantité de vaccin. Suite au remplissage, les

flacons ou seringues sont bouchés pour assurer une complète étanchéité entre le produit stérile et l'environnement extérieur. Enfin, une inspection visuelle de l'ensemble des unités remplies et bouchées est réalisée pour vérifier l'absence de défauts (e.g. volume, intégrité du contenant, particule dans vaccin). Les unités non-conformes sont écartées, les autres sont stockées en chambre froide en attendant l'étape de conditionnement.

Dans le cadre de la production de vaccins lyophilisés, suite au remplissage, les flacons sont partiellement bouchonnés (ceci afin de permettre une évacuation de l'eau par sublimation), et sont transférés dans le lyophilisateur. Une fois le cycle de lyophilisation terminé, les flacons sont bouchés complétement et inspectés visuellement comme précédemment.

Une vue générale du processus de remplissage des vaccins est présentée Figure 7.

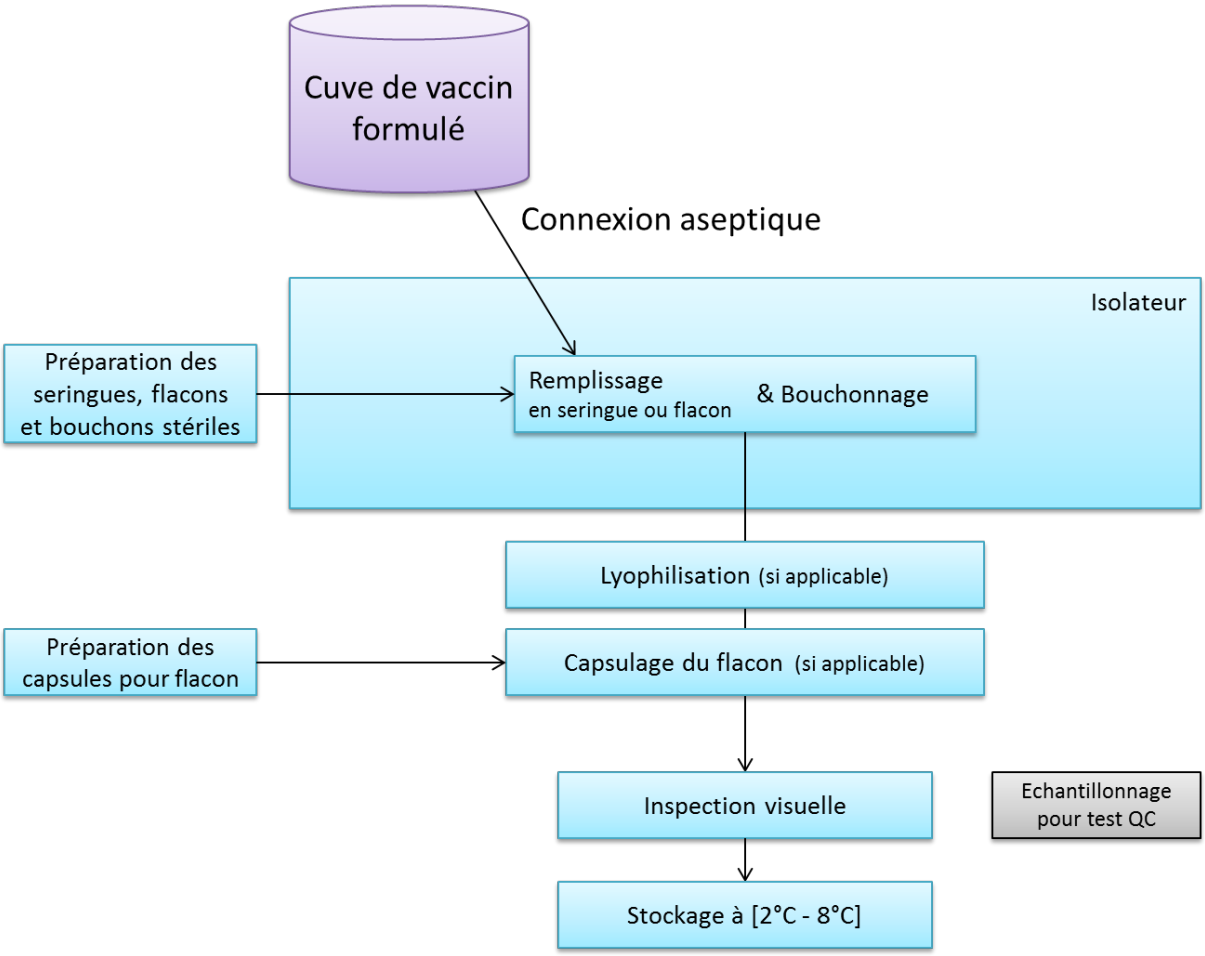


Figure 7 : procédé de remplissage d'un vaccin

2.2.1.3. Le conditionnement secondaire

Lors de cette étape, une étiquette stipulant le numéro de lot et la date de péremption du produit est apposée automatiquement sur la seringue ou le flacon. Le vaccin étiqueté est

ensuite introduit dans une boite avec sa notice d'information produit. Le contenu des boites et notices est adapté pour répondre aux exigences des pays en termes de présentation.

Le numéro de lot et date de péremption sont imprimés sur chaque boite et ses mentions variables sont vérifiées par un système d'inspection visuel. Les vaccins sont alors placés par boites de groupement, identifiés, palettisés et stockés entre 2°C et 8°C en attendant leur libération par le département Qualité et expédition chez le client.

2.2.2. Variables industrielles et robustesse des procédés

Dans tout procédé de fabrication industriel, les variables inhérentes aux domaines suivants peuvent entraîner des variations dans la qualité du produit fini :

- Matières premières
- Equipements / installations
- Conditions opératoires et facteurs humains
- Conditions environnementales (15)

Ainsi, dans le cadre de la fabrication d'un produit pharmaceutique, des contrôles devront être mis en place dans chacun de ces domaines afin d'assurer la mise sur le marché d'un médicament de qualité constante.

Dans cette section, nous nous attacherons à donner une vue sur les principaux mécanismes de contrôle des procédés.

2.2.2.1. La formulation

2.2.2.1.a. Matières premières

La qualité des substances actives et excipients, mis en jeu lors de l'étape de formulation, est primordiale. Ainsi, des méthodes de contrôles qualité doivent être élaborées avec des spécifications précises pour assurer la qualité de l'ensemble des matières premières (substances actives et excipients) engagées en production.

Les opérations de contrôle qualité sont réalisées sur chaque lot d'excipient et substance active avant leur utilisation pour des activités de production. (16)

2.2.2.1.b. Equipements / Installations

La qualité des installations et équipements utilisés en production est également un facteur important pour la production d'un produit de qualité constante. Ainsi, chaque équipement

utilisé pour la fabrication d'un produit pharmaceutique fait l'objet d'une qualification qui permet de vérifier ses performances. (17)

De plus, des procédures sont en place pour éviter la contamination du produit : utilisation de système fermé (isolateur), traitement de l'air (différentiel de pression entre les zones), nettoyage et désinfection des équipements et locaux entre chaque production, procédure d'habillage du personnel, séparation des accès matières et personnel, etc.
Ces procédures et flux de matières/produits permettent d'assurer l'absence de contamination croisée entre les lots et la qualité du produit.

2.2.2.1.c. Conditions opératoires et facteurs humains

Dans le cadre de la formulation, les séquences d'ajout des composés, les quantités de chacun de ces composés mis en jeu et les séquences d'agitation (qui doivent être suffisantes pour assurer l'homogénéisation des composés mais pas excessive pour ne pas stresser le produit et entraîner la dégradation des antigènes, substances biologiques particulièrement fragiles) sont considérées comme des paramètres critiques.

C'est pour cette raison que les conditions opératoires (e.g. vitesse et durée d'agitation) font l'objet d'une phase de développement et industrialisation particulièrement poussée qui, par la génération de données scientifiques, permet de définir la criticité de chacun des paramètres 'process' et leurs plages d'utilisation en production.

Un facteur humain entrant en jeu dans de nombreuses opérations (particulièrement en formulation), la phase de développement est toujours couplée à une phase de validation. Elle consiste à faire une analyse approfondie des trois premiers lots de produits fabriqués à l'échelle industrielle selon les conditions opératoires définies durant le développement.
Cette analyse est indispensable puisqu'en plus de valider les paramètres 'process', elle permet également de vérifier la robustesse du procédé vis-à-vis des variabilités équipements et humaines de l'unité de production.

Ainsi, une étude de validation sur trois lots est réalisée dans chacun des bâtiments responsables de la réalisation de l'activité de production du produit.
Les données collectées sur chaque lot sont comparées les unes avec les autres pour vérifier l'absence de variabilité dans les conditions de production de routine. (18)

2.2.2.1.d. Conditions environnementales

Le maintien de l'asepsie autour du produit est indispensable lors de l'étape de formulation. En effet, le vaccin devant être injecté chez un patient, la présence d'un organisme pathogène dans celui-ci pourrait avoir des conséquences nocives voir létales chez celui-ci.

L'asepsie est assurée par le design des équipements (e.g. utilisation d'un isolateur de formulation et de connexion aseptique pour l'envoi de produit dans la cuve stérile) et des opérations (e.g. gestuelle des opérateurs étudiée pour éviter tout contact, direct ou indirect, avec le produit).
Les zones de production font également l'objet de contrôles environnementaux durant la production pour vérifier l'absence de particules non-viables ou viables.

Afin de vérifier les performances de ces contrôles et conditions opératoires pour le maintien de l'asepsie du produit, des simulations du procédé sont réalisées, à intervalles réguliers, en remplaçant le vaccin par un milieu de culture, favorable à la prolifération des micro-organismes, et en pratiquant des tests de stérilité sur ce milieu.
Le but est de s'assurer qu'aucun organisme n'est en contact avec le produit dans les conditions de production. Ces simulations 'process' (aussi appelées 'media simulation') sont répétées deux fois par an pour assurer que la performance des installations ne dévie pas au cours du temps. (19)

2.2.2.2. Le remplissage aseptique

2.2.2.2.a. Matières premières

La qualité des contenants primaires (e.g. seringue, flacon), remplis avec le vaccin lors de cette étape, est indispensable. Pour assurer cette qualité, les matériaux contact-produit sont validés lors du développement produit : le but est de générer des données scientifiques justifiant l'absence d'interactions de type contenant-contenu et l'efficacité du système de fermeture du conteneur, qui garantit le maintien de la stérilité du produit.

Des opérations de contrôle qualité des lots de contenants engagés en production sont également réalisés avant toute opération de remplissage. (16)

2.2.2.2.b. Equipements / Installations

La qualité des installations et équipements utilisés pour le remplissage aseptique de produit est tout aussi importante que pour l'étape de formulation. Le détail des différents processus

en place pour limiter la variabilité équipement ayant été mentionné ci-dessus, il ne sera pas à nouveau détaillé ici (voir section 2.2.2.1.b).

2.2.2.2.c. Conditions opératoires et facteurs humains

Dans le cadre du remplissage de vaccin, le volume de remplissage délivré par la machine ainsi que l'homogénéité du vaccin durant l'ensemble du remplissage (notamment pour les vaccins en suspension, où il convient d'avoir une quantité constante en antigènes en début et en fin de cuve) peuvent être considérés comme critiques.

Par conséquent, les conditions opératoires (e.g. vitesse et durée d'agitation avant remplissage, volume cible de remplissage, cycle de lyophilisation) font également l'objet d'une phase de développement et industrialisation poussée. Par exemple, le volume de remplissage inclut un surplus qui doit prendre en compte le volume mort restant dans le flacon et/ou l'aiguille de la seringue. La détermination de ce volume fait partie des études de développement de la présentation pharmaceutique.

Le procédé et les conditions opératoires / machines font l'objet d'études de validation, sur un nombre de lots approprié, qui ont pour but de vérifier l'absence de variabilité inter-lot. En plus de ces études, des contrôles in-process sont mis en place afin d'assurer l'absence de dérive au cours du temps. Pour exemple, le poids des flacons est mesuré de façon statistique pour assurer l'absence de dérive sur le volume de remplissage. Ainsi, validation et contrôles en cours de production sont en place pour limiter les variabilités dues aux conditions opératoires et facteurs humains. (18) Les tendances sont également analysées régulièrement pour vérifier l'absence de dérive du procédé au cours du temps.

2.2.2.2.d. Conditions environnementales

Lors du procédé de remplissage, le vaccin est mis dans son contenant final et se retrouve en contact avec l'environnement extérieur tant que le système de fermeture n'est pas en place.

Ainsi, les conditions environnementales doivent permettre un maintien de la stérilité du produit durant le remplissage. Comme pour la formulation, l'asepsie est ici assurée par le design des équipements (e.g. utilisation d'un isolateur de remplissage, de connexion aseptique et de contenants stériles) et des opérations (e.g. gestuelle des opérateurs étudiée pour éviter tout contact, direct ou indirect, entre le produit et les équipements lors d'intervention dans l'isolateur).
Le maintien de l'asepsie en cours de production fait l'objet d'une vérification régulière via

des media simulations (remplissage de seringue ou flacon avec un milieu de culture propice au développement bactérien) qui permettent d'assurer l'absence d'organisme vivant dans l'environnement de travail en contact avec le produit. (19)

2.2.2.3. Le conditionnement secondaire

2.2.2.3.a. Matières premières

La qualité articles de conditionnement (e.g étui, notice) est nécessaire car garant de la bonne information patient (e.g. mention des précautions d'emploi, indication, effets indésirables). Ainsi, des contrôles à réception sont en place pour assurer la qualité de ces composants.

2.2.2.3.b. Conditions opératoires

L'un des aspects les plus critiques de cette opération repose dans le maintien de la chaine du froid, qui assure l'absence de dégradation du produit.

Ainsi, des études de stabilités sont réalisées sur les premiers lots de produits finis et permettent de valider la durée maximale de temps hors-froid, nécessaire pour la réalisation des activités de formulation, remplissage aseptique et conditionnement secondaire, ainsi que la date de péremption du produit fabriqué dans ces conditions. Le conditionnement secondaire étant la dernière étape, il y convient de vérifier le temps hors froid cumulé au cours de l'ensemble des étapes de production secondaire.

2.2.3. Bilan

Nous avons vu dans cette section que le procédé de production d'un vaccin est complexe et fait l'objet d'études de développement, d'industrialisation et validation poussées avant démarrage de la production à échelle industrielle.

En association avec ces études, de nombreux contrôles sont en place pour assurer que le procédé est suffisamment robuste pour s'affranchir des variables inhérentes aux matières premières, équipements, facteurs humains et conditions environnementales. Ainsi, la production d'un lot de vaccin est conditionnée par la génération de données scientifiques (voir Figure 8) apportant la preuve de la qualité du vaccin.

Après avoir vu quelles sont les différentes activités entourant la production secondaire d'un vaccin, nous allons maintenant présenter le lien qui est fait entre industriel et autorités de santé dans le cadre de l'évaluation de la 'qualité' de celui-ci.

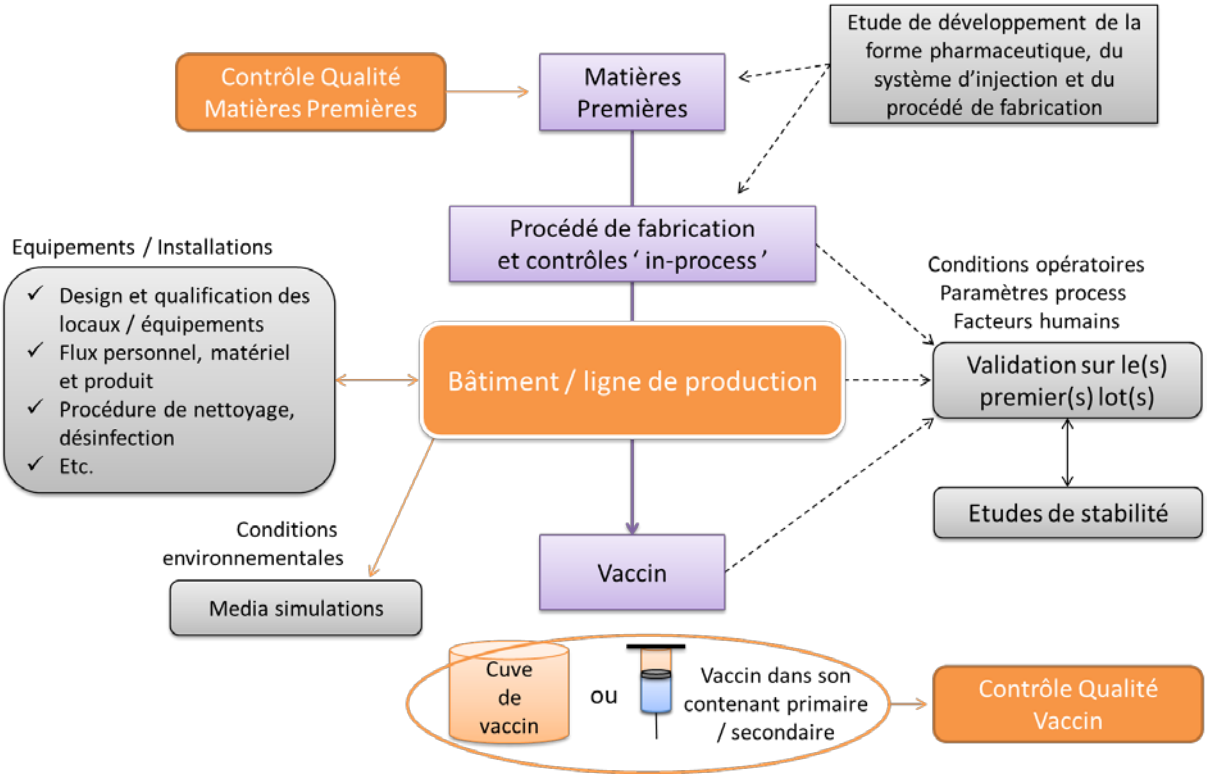


Figure 8 : Activités de mise sous contrôle du procédé de fabrication

2.3. Site de production secondaire et place dans le Module 3

2.3.1. Structure générale du module 3

Le Module 3 est séparé en trois sections distinctes où sont exposées les informations relatives à production de la substance active (3.2.S), de forme pharmaceutique ou produit (3.2.P) et d'autres informations 'annexes' (3.2.A), incluant notamment des informations sur les 'bâtiments et installations de production' (3.2.A.1). (20)

Une vue générale sur la structure du module 3 est résumée ci-dessous.

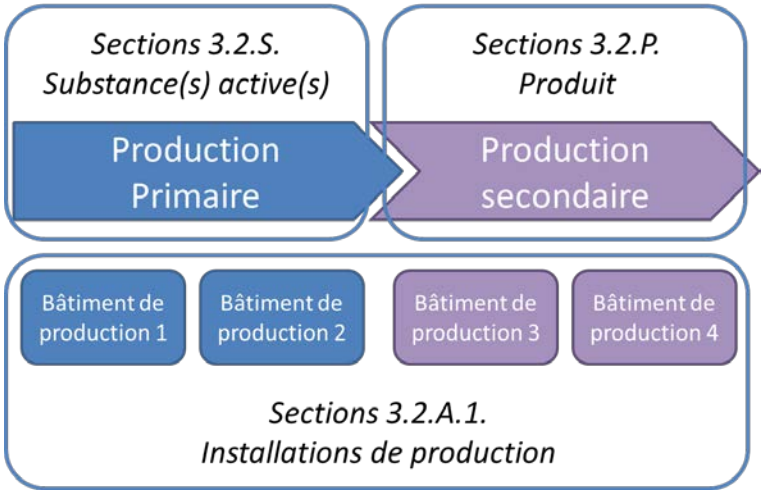


Figure 9 : Arborescence générale du Module 3

Notre exemple s'attachant à un site de production secondaire de vaccin, nous détaillerons uniquement les données des sections (3.2.P), relatives au produit, et (3.2.A.1), relatives aux installations utilisées pour la fabrication de ce produit.
Cependant, l'arborescence détaillée du Module 3 est disponible en Annexe 2.

Les données demandées par les autorités dans la section (3.2.P) sont détaillées ci-dessous.

Tableau 1 : Section 'Produit' du Module 3 (20)

Nom de la section	Données analysées par les autorités
3.2.P.1 Description et composition du produit fini	Description de la forme pharmaceutique et composition en chacun de ses composants
3.2.P.2 Développement pharmaceutique	Informations relatives aux études réalisées pour le développement de la composition, du procédé de fabrication et du système de conditionnement du produit
3.2.P.3 Fabrication	Description: - Des différentes étapes du procédé de fabrication - Des sites de production impliqués - Des contrôles réalisés en cours de production ainsi que leurs critères d'acceptation - Des études de validation des paramètres critiques (e.g. validation des opérations aseptiques)
3.2.P.4 Contrôle des excipients	Description des tests réalisés sur les excipients, des spécifications appliquées et des données de validations associées
3.2.P.5 Contrôle du produit fini	Description des tests réalisés sur le produit (intermédiaire et fini), des spécifications appliquées et des données de validations associées
3.2.P.6 Substances de référence	Données relatives aux substances de référence utilisées pour le contrôle qualité du produit
3.2.P.7 Système de Conditionnement	Description du système de conditionnement, de sa composition et de ses spécifications
3.2.P.8 Stabilité	Résumé des études de stabilité réalisées sur le produit, des protocoles utilisés et information sur les études post-approbation en cours

La section (3.2.A.1), quant à elle, contient les informations relatives aux installations (bâtiments et équipements) de production :

- Détails des flux de matières premières, des intermédiaires de production, du produit fini, du personnel et des déchets de production dans les bâtiments.
- Informations sur les autres produits fabriqués ou manipulés dans les mêmes zones de production.
- Informations relatives aux équipements contact-produit et leur utilisation (dédié à un produit ou multi-produits). Une description des méthodes de préparation, nettoyage, stérilisation et stockage de ces équipements doit également être incluse.
- Données sur la conception des installations (exemple : classification des zones) et les procédures en place pour prévenir le risque de contamination ou contamination-croisée entre les zones où les opérations de production sont réalisés (exemple : procédure de nettoyage et désinfection des locaux).

Après cette vue générale sur la structure et les données demandées dans le module 3, nous allons faire le lien entre cet ensemble de données et le procédé de fabrication du vaccin.

2.3.2. Données du module 3 et lien avec la robustesse du procédé

Dans la section 2.2, nous avons vu que la robustesse d'un procédé repose sur l'ensemble des données scientifiques suivantes :

- <u>Etudes de développement de la forme pharmaceutique, du système d'injection et du procédé industriel de fabrication.</u>
  Au niveau du module 3, les résultats de ces études sont inclus dans les sections (3.2.P.1), pour la composition produit, (3.2.P.2), pour un résumé des différents essais réalisés, et (3.2.P.7), qui s’attache au contenant et système d'injection.

- <u>Etudes de consistance / validation des procédés de fabrication et contrôles en cours</u>.
  Ces informations servent à l'élaboration de la section (3.2.P.3).

- <u>Opérations de contrôle qualité, réalisées sur chaque lot de matière première (substance active, excipient et/ou contenant primaire) mis en jeu en production, et sur chaque lot de produit fini.</u>
  Ces contrôles font l'objet des sections (3.2.S) pour les substances actives / antigènes,

(3.2.P.4) pour les excipients, (3.2.P.7) pour les contenants primaires et (3.2.P.5) pour le contrôle du produit fini issu de l'étape de production. Lorsqu'applicable, les substances de référence utilisées pour les analyses sont détaillées dans une section dédiée : la (3.2.P.6).

- Programme de stabilité sur les lots de validation et productions commerciales.
  Les protocoles et résultats sont dans la section (3.2.P.8) et permettent de justifier les conditions de conservation et durée de conservation / date de péremption du produit.

L'agencement des informations et le lien avec le procédé de fabrication est résumé Figure 10.

A travers cette représentation schématique, nous pouvons voir que l'ensemble des données critiques liées au procédé de fabrication, qui permettent de justifier de sa robustesse vis à vis des variabilités éventuelles sur les matières premières, équipements et installations, conditions opératoires, environnementales et facteurs humains, est partagé au sein des différentes sections du module 3 du dossier CTD.

Par conséquent, le maillage du module 3 permet aux autorités de santé d'avoir une vue complète sur la robustesse et la reproductibilité des procédés de fabrication de l'industriel. Ceci est indispensable pour garantir un haut niveau de protection des patients. Après avoir vu la structure du Module 3, commune à l'ensemble des régions 'ICH', nous allons maintenant nous attacher aux requis spécifiques de certaines autorités en terme de contenu.

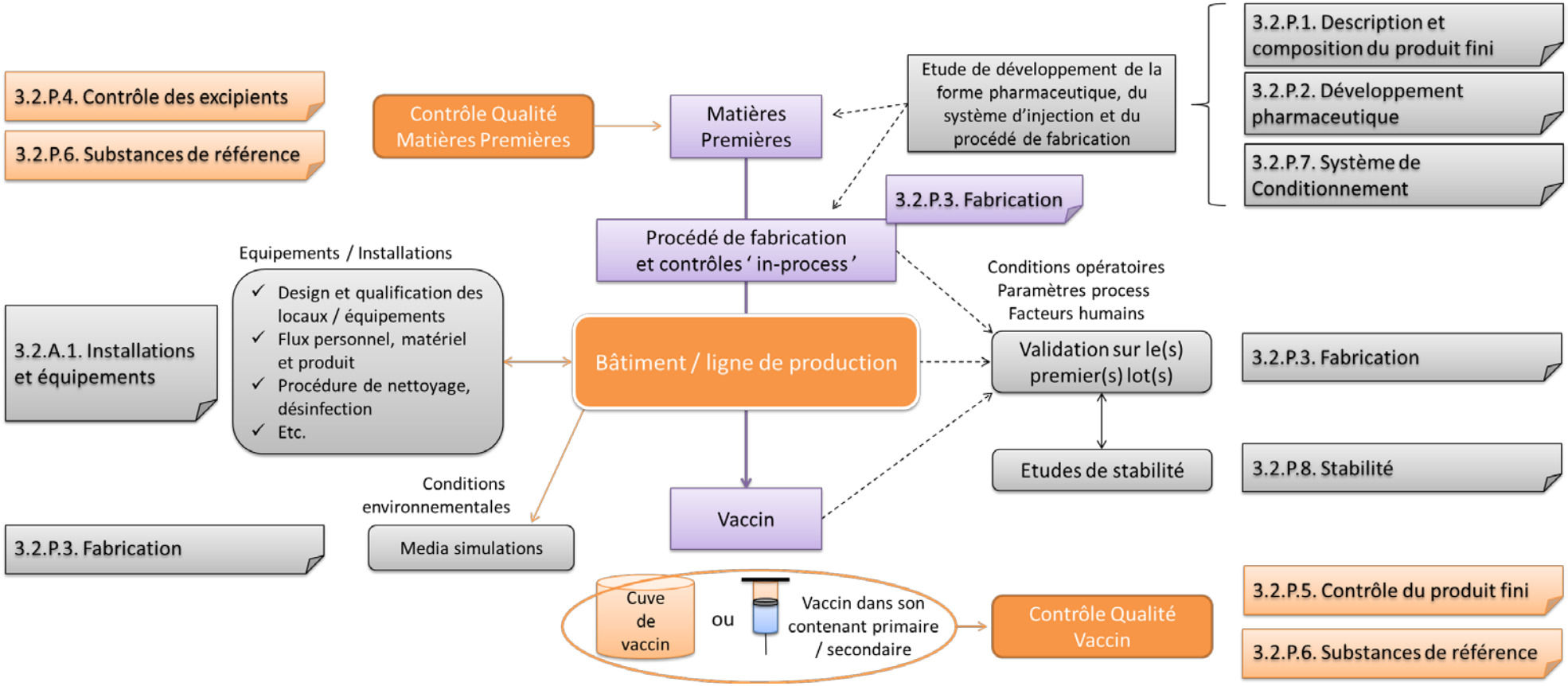


Figure 10 : Contrôle d'un procédé de fabrication et Module 3

2.3.3. Une structure harmonisée mais des requis régionaux

Le dossier CTD définit un format et plan harmonisé pour la soumission des informations 'produit' aux autorités des trois principales régions 'ICH' (Europe, États-Unis, Japon). Cependant, celui-ci ne détaille pas le contenu précis des dossiers de soumission. Ainsi, il existe des requis régionaux qui entrainent des disparités dans le contenu des informations soumis aux autorités. (21) En d'autres termes, pour une même section du dossier, le niveau d'information peut varier d'une région à une autre en accord avec les réglementations locales.

Pour illustrer cette disparité en terme de contenu, nous allons prendre l'exemple du module 3.2.A.1, qui détaille les installations et équipements utilisés pour la fabrication :

2.3.3.1. Exemple des requis en Europe

En Europe, la section 'Installations et équipements' du dossier CTD contient, pour chacun des bâtiments de fabrication, les informations suivantes:

- Plan du site et bâtiment de fabrication ;
- Description détaillée des flux de matières premières, personnel, déchet entrant et sortant et produits finis ;
- Description des équipements contact-produit et de leur utilisation (dédié à un produit ou partagé pour plusieurs produits) ;
- Description des systèmes de traitement d'air, cascade de pression dans les zones de production ;
- Liste des produits fabriqués sur le bâtiment / ligne de production ;
- Description des procédures en place pour prévenir la contamination ou contamination-croisée des équipements (procédure de nettoyage, désinfection...). (20)

2.3.3.2. Exemple des requis aux Etats-Unis

Aux Etats-Unis, en plus des informations demandées dans le dossier CTD européen, la section 'Installations et équipements' contient également des données détaillées sur les systèmes suivants :

- Système de traitement d'eau : description du système (source d'eau, composants majeurs du système), résumé des validations (description du procédé de validation, critères d'acceptation, certificats de QI et QO et résumé des données de validation)

et description du programme de contrôle de l'eau (tests réalisés, fréquence des tests...) ;

- Système de traitement d'air : description du système (nombre et ségrégation des groupes de traitement d'air, taux de recirculation appliqué...), résumé des validations (description du procédé de validation, critères d'acceptation, certificats de QI et QO et résumé des données de validation) et description du programme de contrôle de l'air (tests réalisés, fréquence des tests...) ;
- Systèmes informatiques : description des étapes de fabrication contrôlées par système informatique et résumé des validations réalisées (description du procédé de validation, critères d'acceptation, certificats de QI et QO et résumé des données de validation).

Le laboratoire doit également fournir les données de validation des agents et procédures utilisées pour le nettoyage des salles ‘process’ et équipements contact-produit. (22)

2.3.3.3. Exemple des requis au Japon

Au Japon, la section 'Installations et équipements' du dossier CTD est similaire à la section européenne.

Cependant, en complément de cette section, la réglementation japonaise requière la soumission d'un dossier spécifique de demande d'accréditation pour le marché japonais, appelé 'Accreditation of Foreign Manufacturers'. Ce dossier contient les informations suivantes :

- Certificat médical justifiant que le responsable du site ne présente pas de troubles mentaux ni d'addiction aux narcotiques, opioïdes, cannabis, etc ;
- Curriculum vitae de la personne responsable du site de fabrication ;
- Liste des produits à fabriquer sur le site pour exportation au Japon et description de leur procédé de fabrication ;
- Plans détaillés des locaux et liste des équipements utilisés pour les opérations de fabrication et contrôle qualité. (23)

Sur base de ces informations, une inspection des autorités japonaises est réalisée sur le site afin d'autoriser la production pour le marché japonais.

2.3.3.4. Bilan

Nous avons vu dans cette section que, bien que la structure du Module 3 soit harmonisée à l'international, le contenu du dossier d'AMM doit être adapté aux requis réglementaires locaux.

Ainsi, pour un même produit enregistré dans différents pays, un site fabricant doit générer plusieurs dossiers de demande d'AMM contenant les informations spécifiques demandées par les autorités locales.

Cette structure commune avec des variabilités régionales serviront à définir la conformité réglementaire dans la Partie 2.

En résumé, dans cette première partie, nous avons montré que la réglementation pharmaceutique impose la soumission d'un ensemble de données scientifiques permettant d'évaluer la qualité, sécurité et efficacité du produit avant mise à disposition des patients de tout médicament. Dans ce cadre, un dossier détaillé est préparé par le laboratoire pharmaceutique et soumis à évaluation par les autorités compétentes.

Dans un contexte industriel international, les sites en charge du développement, des essais cliniques et des différentes étapes de la production du médicament sont généralement séparés géographiquement. La compilation des données scientifiques associées au médicament met donc en jeu nombre d'acteurs du laboratoire pharmaceutique sur différents sites.

L'objet de ce travail étant de présenter les responsabilités d'un site de production secondaire de vaccin dans l'élaboration du dossier CTD, nous avons détaillé le procédé de fabrication d'un vaccin ainsi que l'agencement du Module 3 évalué par les autorités.
Nous avons vu que le Module 3 permet d'avoir une vue exhaustive sur la robustesse du procédé de fabrication utilisé par l'industriel et que, bien qu'il possède une structure harmonisée à l'international, son contenu doit être ajusté en fonction des régions et de leurs requis réglementaires locaux.

Après cette analyse détaillée du Module 3 et de son contenu, nous allons, dans la seconde partie, nous intéresser au cycle de vie d'un produit après obtention d'une AMM (section 1). Nous nous attarderons notamment sur les responsabilités d'un site de production après l'obtention de l'AMM, à la base de la définition de la 'conformité réglementaire' (section 2). Enfin, nous détaillerons le système qualité de maîtrise des changements et montrerons la place centrale qu'il occupe dans le maintien de la conformité réglementaire d'un site (section 3).

Partie 2 : Cycle de vie des produits et complexité du maintien de la conformité à l'AMM

1. Cycle de vie du produit

1.1. Définition

Le cycle de vie d'un produit pharmaceutique est composé des étapes suivantes :

- Le développement pharmaceutique : cette première étape a pour but de concevoir le produit et un procédé de fabrication satisfaisant les exigences réglementaires en termes de qualité ;
- Le transfert de technologie : celui-ci a pour objet le transfert des connaissances produit et procédé entre un premier site de production validé et un nouveau site de production en développement ;
- La fabrication commerciale : cette étape inclut la capacité à fabriquer le produit, tout en maintenant une maîtrise du procédé et en facilitant l'amélioration continue de celui-ci[1] ;
- L'arrêt du produit : le cas échéant, une approche prédéfinie doit être mise en œuvre afin de contrôler les différentes activités, telles que la conservation des documents et des échantillons. (24)

Dans la partie précédente, nous avons détaillé la place d'un site de production dans le module 3 en ne prenant en compte que les premières étapes du cycle de vie du produit : du développement pharmaceutique jusqu'à la première fabrication commerciale.

Dans cette partie, nous allons détailler la complexité de la gestion des démarches d'amélioration continue qui sont réalisées durant l'étape de production commerciale. Pour ce faire, nous présenterons dans un premier temps les outils en place pour l'amélioration continue des procédés et équipements chez l'industriel. Nous verrons ensuite les dispositifs réglementaires mis en place par les autorités pour encadrer l'implémentation de ces améliorations et éviter tout impact potentiel sur la qualité et le rapport bénéfice / risque des produits. Enfin, nous ferons le lien entre le système qualité de maîtrise des changements et les règlements 'variation' internationaux.

[1] En accord avec les Bonnes Pratiques de Fabrication, un système qualité pharmaceutique doit être en place au niveau des sites de production pour aider à l'identification et à l'évaluation des opportunités d'amélioration continue et maîtriser les changements pouvant affecter le produit.

1.2. Les modifications du procédé en production commerciale

Après les étapes de développement pharmaceutique et l'obtention de l'AMM par les autorités, l'industriel peut être amené à effectuer des modifications sur son procédé de production commercial, ses opérations de contrôle qualité ou sur les informations 'produit'.

Il existe de nombreuses raisons pour introduire ces modifications, parmi lesquelles :

- L'amélioration continue visant à augmenter la robustesse ou la performance du procédé suite aux résultats obtenus par la surveillance de la qualité des différents lots produits ;
- L'alignement avec de nouveaux requis réglementaires développés par des autorités nationales (exemple : changement de Pharmacopée) ;
- L'ajout de nouveaux équipements, site de production ou l'optimisation du procédé en réponse à une augmentation de la demande globale en médicament (optimisation de la chaîne d'approvisionnement et des capacités de production) ;
- La remontée de données de pharmacovigilance avec nécessité d'alerter sur la possibilité de survenue d'un nouvel effet indésirable dans la notice. (25)

En accord avec les BPF, et avant toute distribution du produit intégrant la modification, le laboratoire pharmaceutique est tenu de démontrer, à travers des données de validation appropriées, l'absence d'effet indésirable du changement sur l'identité, qualité, pureté, sécurité ou efficacité du produit.

En complément de cette évaluation interne au laboratoire, une évaluation indépendante des données 'produit' par les autorités de santé peut être demandée pour certains types de changements. Cette évaluation des changements, à travers des procédures de "variation" à l'AMM est une des clés de la conformité réglementaire.

2. La conformité réglementaire

2.1. Définition

La conformité réglementaire est la capacité de fournir un marché avec un produit conforme aux données enregistrées dans son dossier d'AMM.

Cette conformité réglementaire est de la responsabilité de l'industriel, comme défini dans le CSP, Article R5151-21-2 : « Le demandeur est responsable de l'exactitude et de la sincérité des documents et données fournis à l'agence lors du dépôt de la demande d'autorisation de

mise sur le marché [...]. Il transmet sans délai à l'agence, en en signalant la portée, toute donnée nouvelle dont il dispose ou a connaissance [...] qui pourrait entraîner une modification de l'évaluation du rapport entre le bénéfice et les risques liés au médicament. » (26)

A la vue de cette définition, la conformité réglementaire paraît aisée à mettre en place. Cependant, nous allons voir dans cette section le challenge qu'elle représente pour l'industrie pharmaceutique.

2.2. Un environnement international

La complexité repose essentiellement sur la disparité entre industriels, qui commercialisent globalement leurs médicaments, et régulateurs, qui légifèrent localement.

En effet, les sites de fabrication de produits biologiques, tels que les vaccins, du fait de la complexité de leurs procédés et installations, sont généralement en nombre limité et exportent leur production sur l'ensemble des marchés internationaux.

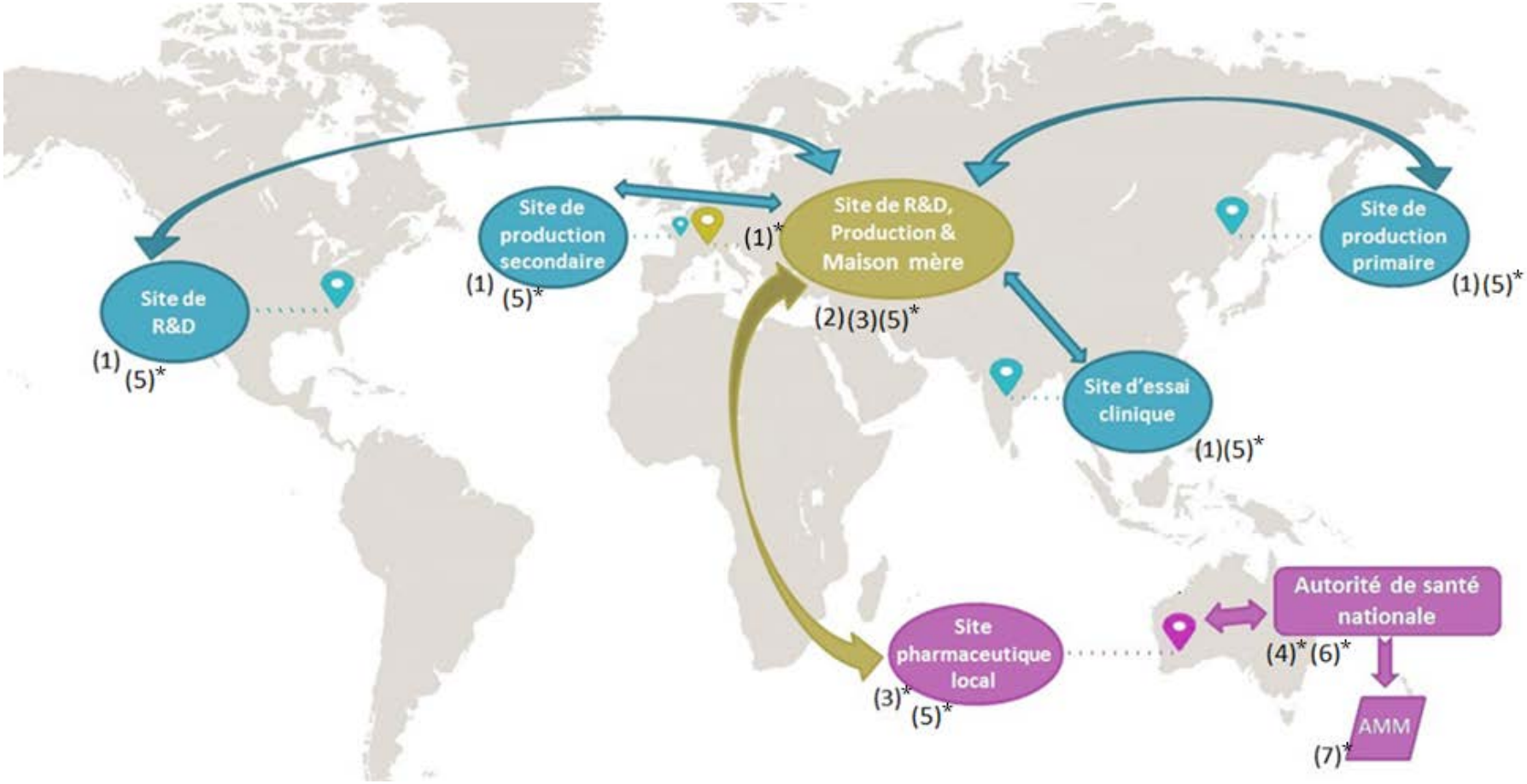
Or, dans la plupart des lois encadrant le médicament, il est demandé que l'AMM soit détenue par une entité pharmaceutique locale. Cette entité 'locale' sera notamment responsable de la communication avec les autorités de santé, ainsi que de la distribution, gestion des incidents et pharmacovigilance du médicament au niveau national. (27) De ce fait, les AMM d'un produit ne sont pas détenues directement par le site de fabrication mais par un ensemble d'entités locales qui sont les points de contact de leurs autorités.

Dans le cadre d'un site de production filial, qui sera pris pour exemple dans la partie 3, une seconde complexité repose sur le fait que les dossiers d'AMM sont gérés centralement sur l'un des sites du laboratoire. Ainsi, c'est généralement la maison mère qui compile les données scientifiques nécessaires à la construction du dossier CTD pour le compte des sites de production, mais également pour d'autres sites en charge de la R&D et des études cliniques. Cette maison mère collabore ensuite avec les entités locales de chaque pays pour s'assurer de répondre aux requis régionaux de chacun.

Pour résumer, le flux d'information pour l'obtention d'une AMM est le suivant :

(1) Génération des données scientifiques 'produit' par les différents sites pharmaceutiques de R&D, fabrication et essais cliniques
(2) Compilation et revue des données par la maison mère et rédaction du dossier CTD
(3) Revue du contenu du dossier par les entités pharmaceutiques locales et, si applicable, demande d'informations complémentaires pour répondre aux exigences réglementaires régionales (voir Partie 1 - section 2.3.3)
(4) Soumission du dossier de demande d'AMM par l'entité locale et évaluation des données par les autorités nationales
(5) Revue des questions des autorités et préparation des réponses
(6) Evaluation des réponses aux questions par les autorités
(7) Si rapport Bénéfice / Risque jugé favorable, l'Autorisation de mise sur le marché est délivrée au niveau national.

Il est à noter qu'un site de production de vaccin comme celui de Saint-Amand-les-Eaux commercialise des vaccins dans plus de 125 pays à travers le monde : les interfaces entre le site de production, la maison mère, les entités pharmaceutiques locales et les autorités de santé sont donc multipliées par ce nombre. Ceci augmente considérablement le risque de non-conformité entre opérations et détails enregistrés. Nous reverrons en détail, dans la Partie 3, l'organisation mise en place au sein du groupe GlaxoSmithKline Vaccines, et particulièrement sur le site de Saint-Amand-les-Eaux, pour atténuer le risque de non-conformité associé à chacune de ces étapes.



** Légende détaillée dans le texte - page 45 (Partie 2 - section 2.2)*

Figure 11 : Exemple de flux d'information 'produit' dans un environnement pharmaceutique international

2.3. Disparité des requis nationaux

Nous allons voir dans cette section qu'à la complexité des flux d'informations internes au laboratoire vient s'ajouter une somme de requis réglementaires locaux qui complexifient les échanges en fonction des régions du monde.

2.3.1. Les requis pour l'enregistrement d'un nouveau médicament

Comme vu dans la Partie 1, section 2.3, il existe de multiples réglementations nationales qui gouvernent le contenu des dossiers d'AMM. Chaque pays/région (US, EU, Japon, Brésil, Corée, autres) pouvant avoir des requis spécifiques, un laboratoire devra, pour un même médicament, soumettre plusieurs dossiers d'AMM aux contenus variables et adaptés aux exigences locales.

A noter que les variabilités nationales ne se limitent pas à la quantité de données demandées dans le dossier mais s'étendent également à la qualité de celles-ci. Le but étant, pour chaque autorité, de disposer de données scientifiques adaptées à certains facteurs environnementaux (e.g. climat extrême), logistiques (e.g. absence de réseau de distribution permettant d'assurer la chaine du froid) ou génétiques (e.g. prédispositions à la métabolisation du médicament) qui lui sont propres.

Pour exemple, au niveau des données 'efficacité' du module 5, certains pays exigent la soumission de données cliniques locales pour supporter l'efficacité et la sécurité du produit : c'est notamment le cas au Japon, en Inde, Russie, etc. (28) La demande de ces pays vise à disposer des données les plus représentatives de l'utilisation future du produit.

De même, au niveau des données 'qualité' contenues dans le module 3, on peut citer une variabilité d'exigences sur les sujets suivants :

- <u>Les contrôles qualité réalisés sur les matières premières ou produits</u>

  En effet, il existe différentes pharmacopées, référentiels nationaux, qui définissent les critères de pureté des matières entrant dans la fabrication des médicaments. Les méthodes d'analyse de référence, à utiliser pour assurer leurs contrôles, sont ainsi clairement décrites dans chaque pays.

  A l'heure actuelle, un projet d'harmonisation des trois principales pharmacopées internationales (européenne, américaine et japonaise) est en cours. Cependant, il existe encore des différences entre les critères d'acceptation et méthodes d'analyse référencés

dans ces ouvrages. Il existe également d'autres référentiels en vigueur dans différents états du monde (Brésil, Inde, Chine…). Chacun de ces documents doit donc être pris en compte par l'industriel pour développer ses contrôles et répondre aux requis de chacun des marchés. (29)

- La stabilité du produit

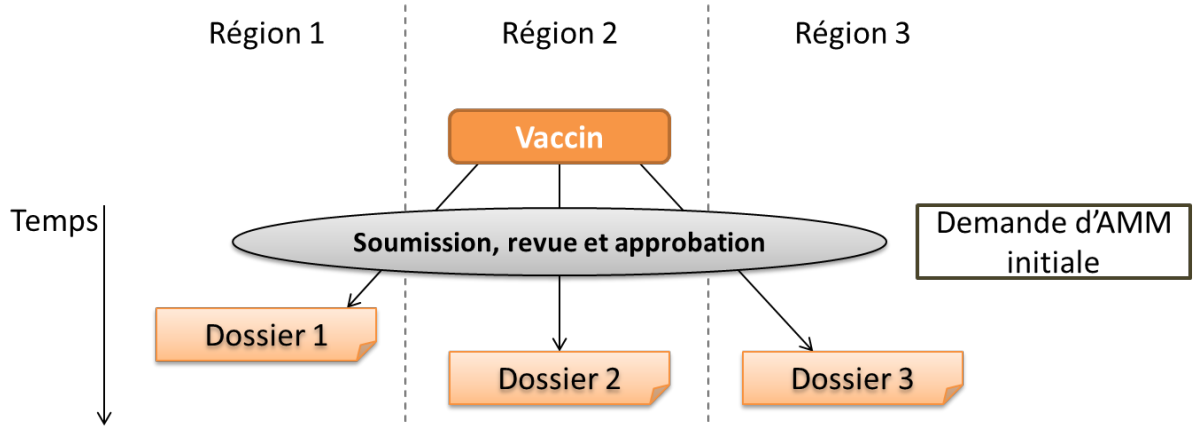
  Certaines régions demandent la génération de données de stabilité spécifiques en fonction des zones climatiques dans lesquelles elles se situent. Pour un enregistrement auprès de l'OMS, par exemple, des études de stabilité prédisant l'évolution du produit en cas de rupture de la chaine du froid sont notamment requises. (30)

- Le nombre de site(s) ou bâtiment(s) enregistré(s) pour une étape de fabrication

  En effet, même s'il existe une reconnaissance mutuelle des inspections entre certaines autorités de santé, notamment en Europe, un site de production pharmaceutique n'est pas pour autant reconnu à l'international. Au Japon, par exemple, seuls les sites ayant été inspectés et accrédités par les autorités japonaises sont considérés comme aptes à produire un médicament de qualité ; et donc aptes à un enregistrement dans l'AMM.

Ainsi, pour un même vaccin soumis dans différents pays, un laboratoire devra générer des données d'enregistrement différentes et adapter ses procédés de fabrication, méthodes d'analyse ainsi que sa chaîne d'approvisionnement pour répondre à chacun des requis nationaux. Ce premier niveau de complexité est illustré

Figure 12 : Illustration de la disparité des évaluations initiales



Note : pour des raisons pratiques, seules trois régions ont été représentées ici. Cependant, pour certains groupes pharmaceutiques commercialisant des vaccins dans plus de 150 pays à travers le monde, la complexité opérationnelle pour le laboratoire est bien supérieure à la représentation ci-dessus.

2.3.2. Les requis pour le maintien de l'autorisation de mise sur le marché : les règlements 'variation'

En plus de ces disparités entourant l'évaluation initiale d'un médicament, il existe également des disparités dans les requis encadrant le cycle de vie de celui-ci.

En effet, l'obligation des autorités de santé ne prend pas fin après la délivrance de l'AMM, elle continue tout au long de la vie du produit afin d'assurer que son rapport bénéfice / risque reste favorable au cours du temps. Ainsi, les règlementations pharmaceutiques internationales prévoient l'examen des modifications des termes d'une AMM à travers la soumission, revue et l'approbation par les autorités de santé d'un dossier de « variation ». (31)

Comme vu dans la Partie II, section 1.2, il est fréquent et normal qu'un industriel réalise des ajustements sur son procédé de fabrication. Nous avons vu que ces changements peuvent être réalisés uniquement si l'absence d'impact sur la qualité du produit est démontrée par le laboratoire.

En complément de cette évaluation interne, les autorités de santé demandent également la soumission d'un dossier de variation à l'AMM afin de revoir et approuver tout changement potentiellement 'critique', et ainsi valider les données scientifiques le supportant.
La classification de la criticité des changements et les délais des procédures requises pour leurs évaluations sont décrits au sein de règlements 'variation'.

Nous nous attacherons dans cette section à illustrer deux facteurs de complexité de ces règlements :

- La diversité des procédures
- La diversité des évaluations

Le nombre de règlements 'variation' étant très important à l'international, nous prendrons l'exemple des trois règlements « variation » en place en Europe, aux Etats-Unis et au Canada que nous comparerons les uns aux autres.

2.3.2.1. Les différents types de procédures

Le premier niveau de complexité repose sur la diversité des procédures proposées par les autorités. En effet, celles-ci ne sont pas harmonisées à l'international, ce qui peut entraîner un déphasage dans les délais d'approbation des différents marchés impactés.

Pour exemple, les différents types de procédures de soumission de « variation » en place en Europe, Canada et Etats-Unis sont détaillés Tableau 2.

Tableau 2 : Procédures de gestion des « variations » en place en Europe, au Canada et aux Etats-Unis **(32) (33) (34)**

	Europe	**Canada**	**Etats-Unis**
Variation 'mineure'			
Nom de la procédure	Variation type IA	Annual notification	Annual report
Type de procédure	Notification des autorités après implémentation en production (« Do and Tell »)	Notification des autorités après implémentation en production (« Do and Tell »)	Notification des autorités après implémentation en production (« Do and Tell »)
Délai avant implémentation	0 jour	0 jour	0 jour
Variation 'modérée'			
Nom de la procédure	Variation type IB	Notifiable Change	CBE 30
Type de procédure	Soumission, attente d'un délai de 30 jours (revue des données par les autorités) et implémentation en production, sauf avis contraire des autorités (« Tell, Wait and Do »)	Soumission et attente du délai de revue par les autorités. Implémentation non autorisée avant avis positif des autorités (« Tell and Do »)	Soumission, attente d'un délai de 30 jours (revue des données par les autorités) et implémentation en production, sauf avis contraire des autorités (« Tell, Wait and Do »)
Délai avant implémentation	**30 jours**	**90 jours** (+ réponses aux questions)	**30 jours**
Variation 'majeure'			
Nom de la procédure	Variation type II	Supplement	Prior Approval Supplement
Type de procédure	Soumission et attente du délai de revue par les autorités. Implémentation non autorisée avant avis positif des autorités (« Tell and Do »)	Soumission et attente du délai de revue par les autorités. Implémentation non autorisée avant avis positif des autorités (« Tell and Do »)	Soumission et attente du délai de revue par les autorités. Implémentation non autorisée avant avis positif des autorités (« Tell and Do »)
Délai avant implémentation	**60 jours** (+ réponses aux questions)	**180 jours** (+ réponses aux questions)	**120 jours** (+ réponses aux questions)

On remarque à travers cette comparaison un manque d'harmonisation dans les délais de revue et approbation proposés par les différentes autorités. Ces différences sont d'autant plus présentes que le niveau de variation est élevé.

Il est à noter que cette disparité est encore plus marquée à l'international, où il faut généralement de deux à quatre ans avant l'approbation d'une variation majeure sur l'ensemble des marchés. (25)

2.3.2.2. Les lignes directrices de classification des changements

En plus de ces disparités en terme de procédures, il existe également des différences dans l'évaluation de la criticité des changements en fonction des autorités. En effet, un changement pourra être considéré comme 'majeur' dans certains pays alors qu'il sera classé comme 'mineur' dans d'autres.

Afin d'illustrer ce fait, nous prendrons l'exemple de l'introduction d'un nouveau produit sur une ligne de remplissage produisant des vaccins enregistrés en Europe, aux Etats-Unis et au Canada. Nous considérerons que cette introduction a fait l'objet d'une analyse de risque, par le laboratoire, qui a démontrée l'absence d'impact de ce nouveau produit sur l'état validé des cycles de nettoyage des équipements et l'absence de risque pour la qualité et la sécurité des autres vaccins déjà fabriqués sur la ligne.

L'évaluation de la criticité de ce changement selon les lignes directrices européennes, canadiennes et américaines est réalisée comme suit.

2.3.2.2.a. Exemple européen

En Europe, ce type de changement n'est pas mentionné dans les lignes directrices relatives aux caractéristiques des différentes catégories de modifications. (32)
Par défaut, ce changement pourrait donc être classé en variation 'modérée' de type IB.
Cependant, sur base de l'absence de risque potentiel pour la qualité et sécurité des produits et de l'absence d'impact sur les détails enregistrés (validation de nettoyage non mentionnée dans les dossiers européens), une gestion interne de la modification, alignée aux BPF mais sans délai avant implémentation, sera généralement accordée par les autorités.

Ainsi, en Europe, la gestion de ce type de changement est laissée sous la responsabilité de l'industriel et sera vérifiée par les autorités en dehors des processus d'autorisation de mise sur le marché : lors des inspections BPF réalisées à intervalles réguliers sur site.

2.3.2.2.b. Exemple canadien

Au niveau du Canada, la vision est différente. En effet, comme vu dans la Partie 1, section 2.3.3, la quantité de données demandées par les autorités dans le module 3 peut varier d'une région à une autre. C'est notamment le cas dans cette région du monde, où les validations de nettoyage des équipements contact-produit ne sont pas uniquement vérifiées lors des inspections BPF, mais sont considérées comme potentiellement critiques pour

l'analyse du rapport bénéfice/risque du produit. C'est pourquoi elles sont incluses dans les sections 'Installations et équipements' (3.2.A.1) des dossiers d'AMM de chaque médicament autorisé.

Ainsi, au Canada, la ligne directrice de classification des changements, appelée 'Guidance Document - Post Notice of Compliance Changes', prend en compte l'introduction d'un nouveau produit sur une ligne de production. La catégorie de soumission demandée est une variation mineure ('annual notification'), uniquement si les conditions suivantes sont remplies :

- Le nouveau produit n'introduit pas de risque de problème qualité significativement différent (exemple : produit cytotoxique introduit sur une ligne de production de cytokine)
- Le nouveau produit n'est pas d'une concentration significativement différente (exemple : mg *vs* µg)
- Le nouveau produit n'affecte pas les teneurs limites en résidus utilisées lors des validations de nettoyage (35)

Notre exemple remplissant ces critères, une notification annuelle dans chacune des AMM des médicaments fabriqués sur la ligne devra être faite au Canada : ce changement n'a aucun impact sur les délais d'implémentation sur ligne.

2.3.2.2.c. Exemple américain

Aux Etats-Unis, la vision est encore différente. Tout comme au Canada, les validations de nettoyage sont vérifiées dans les sections (3.2.A.1) des dossiers d'AMM. Cependant, la ligne directrice de classification des changements, appelée 'Guidance for Industry – Changes to an Approved Application : Biologicals Products', précise que dans le cas où l'introduction d'un nouveau produit sur une ligne de fabrication ne nécessite pas de modification des procédés de nettoyage ou de vide de ligne (i.e. le produit est couvert par les validations de nettoyage existantes), une variation modérée de type CBE 30 est suffisante pour la présentation du changement aux autorités. (36)

Ainsi, un délai de soumission et revue avant introduction du nouveau produit sur la ligne commerciale est imposé par la réglementation américaine. Ce niveau de soumission est lié à une sensibilité particulière de leurs autorités sur le risque de contamination croisée.

Le laboratoire sera donc tenu de soumettre les données prouvant l'absence de risque de contamination croisée et d'attendre un délai de revue avant introduction en production commerciale.

2.3.2.2.d. Exigences internationales

Comme vu à travers cet exemple, l'évaluation de la criticité d'un changement peut être variable d'un pays à l'autre. Au niveau international, on retrouve ce même type de disparité et le laboratoire devra prendre en compte chacune des exigences nationales afin de choisir le bon niveau de procédure et assurer le maintien de la conformité à l'AMM.

2.4. Bilan

Nous avons vu dans cette section que la conformité réglementaire, bien que basée sur une définition simple, s'avère de mise en œuvre complexe pour les sites de production pharmaceutique.

Le principal problème repose sur le contraste entre régulateurs, qui légifèrent localement, et producteurs, qui commercialisent globalement.

Ainsi, on observe une absence d'harmonisation des requis réglementaires internationaux, tant au niveau de l'évaluation initiale d'un produit que pour la mise en œuvre de « variation » au cours de son cycle de vie.

Le résultat de ce manque d'harmonisation est une complexification de la gestion des changements telle qu'illustrée Figure 13. (37)

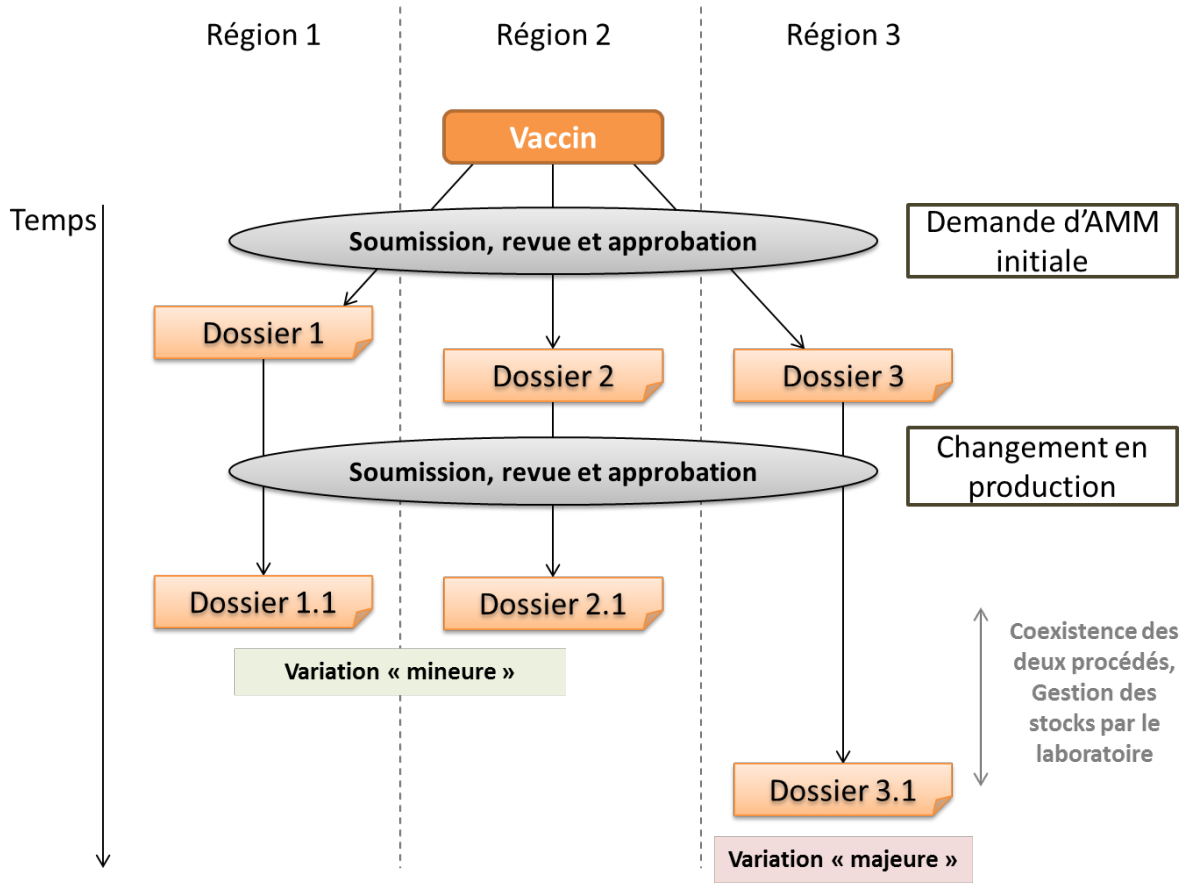


Figure 13 : Cycle de vie d'un vaccin et complexité réglementaire

Cette illustration présente la complexité de gestion d'un changement dans trois régions aux réglementations différentes. Cependant, cette représentation est minimaliste par rapport à la réalité d'un site de production, qui doit gérer des dizaines de changements avec des impacts réglementaires potentiels dans plus de cent pays. Nous reviendrons sur ce point dans la Partie 3 et verrons les répercutions que cette complexité réglementaire peut avoir sur la chaîne d'approvisionnement d'un vaccin.

Suite à cette vue sur l'environnement réglementaire encadrant le cycle de vie des AMM, nous allons détailler le système qualité de gestion des changements, qui est l'un des systèmes clé pour le maintien de la conformité d'un site de production.

3. Système qualité de maîtrise des changements

Pour rappel, dans la Partie 1 – section 1.2.2, nous avons vu que deux niveaux de dispositifs réglementaires encadrent le médicament : l'AMM, qui permet l'évaluation du produit, et les référentiels qualité (e.g. Bonnes Pratiques de Fabrication, Bonnes Pratiques de Distribution), qui fixent les méthodes et principes à appliquer par l'industrie pharmaceutique pour générer

des données scientifiques robustes et garantir le maintien de la qualité des procédés, équipements, matières premières, etc., au cours du cycle de vie du produit.

Avant de pousser plus loin l'analyse, notons que l'application des référentiels qualité est un requis légal au même titre que l'AMM.
En France, comme dans la plupart des pays du monde, l'ouverture d'un établissement de production pharmaceutique est subordonnée à une autorisation de la part de l'ANSM. Cette autorisation est basée sur une inspection initiale du site, avant toute activité commerciale, suivie d'inspections de routine dont le but est de vérifier la bonne application des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) sur site. Si des manquements sont observés, une suspension ou un retrait de l'autorisation d'ouverture peut être prononcé. (38)

L'importance des BPF étant maintenant clairement définie, nous allons nous focaliser sur l'un des grands principes de celles-ci, qui consiste en la mise en place d'un « Système Qualité Pharmaceutique » sur tout site de production. Ce système doit couvrir, entre autre, les champs suivants :

- La surveillance de la performance des processus et de la qualité des produits
- La mise en place d'actions préventives et correctives
- La maîtrise des changements planifiés
- Une revue de direction sur la performance du procédé et la qualité du produit (24)

Cette section ayant pour but de faire le lien entre les requis BPF et le maintien de la conformité à l'AMM tout au long du cycle de vie du produit, nous détaillerons uniquement le système encadrant la maîtrise des changements planifiés sur un site de production.
Les autres systèmes ont plus à trait à la gestion de la qualité au quotidien et à l'identification des changements nécessaires à l'amélioration du procédé de production. Ils sont utilisés en amont du système de maîtrise des changements planifiés mais ne seront pas détaillés ici.

3.1. Référentiels qualité et système de maîtrise des changements

Dans le glossaire des lignes directrices des BPF, on trouve une définition synthétique de la maîtrise des changements.

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. » (39)

Cependant, cette définition n'est pas exhaustive, et se trouve enrichie dans les différents autres chapitres du référentiel. Par exemple, dans le chapitre 1 des BPF, relatives aux systèmes qualité pharmaceutique, il est demandé à tout site de production de médicament de s'assurer que « des dispositions sont en place pour l'évaluation prospective des changements planifiés et leur approbation avant mise en œuvre, en tenant compte de la notification et de l'approbation réglementaires quand elles sont nécessaires » (39)

En complément de ce requis, il est précisé dans la Ligne Directrice 15, relative aux activités de qualification et validation, que « des procédures écrites doivent être établies en vue de décrire les mesures à mettre en œuvre en cas de modification d'une matière première, d'un composant du produit, du matériel de production, de l'environnement (ou du site) de fabrication, de la méthode de production ou d'essai ou de tout autre changement susceptible d'influer sur la qualité du produit ou la reproductibilité du procédé. Les procédures de maîtrise des changements doivent garantir la production de données suffisantes en vue de démontrer que le procédé modifié aboutira à un produit de la qualité souhaitée et conforme aux spécifications approuvées. » (39)

De même, « tous les changements susceptibles d'influencer la qualité du produit ou la reproductibilité du procédé doivent être demandés, documentés et acceptés de façon formelle. Il convient d'évaluer l'impact probable de la modification […], y compris en réalisant une analyse de risques. La nécessité de réaliser des requalifications et des revalidations, ainsi que la portée de celles-ci doivent être déterminées. » (39)

On retrouve également le système de maîtrise des changements dans l'ICH Q10, où il est précisé que :

- « la gestion du risque qualité doit être utilisée pour évaluer les changements proposés. Le niveau d'effort à fournir ainsi que les formalités de l'évaluation doivent être en rapport avec le niveau du risque » ;
- « les changements proposés doivent être évalués en fonction de l'AMM […]. La nécessité ou non d'un dépôt de variations d'AMM ou d'une demande d'autorisation de modification technique auprès des autorités compétentes doit être évaluée en application des exigences régionales. » (24)

Ainsi, à travers les textes évoqués ci-dessus, on remarque que les principaux impacts qui doivent être évalués par « des représentants qualifiés des disciplines concernées » sont :

- le niveau de risque pour la qualité du produit ;
- la nécessité de réaliser des requalifications et des revalidations ;
- la nécessité d'une approbation réglementaire avant mise en œuvre.

L'évaluation des deux impacts qualité et validation conditionnent généralement la nécessité ou non d'une approbation réglementaire avant implémentation d'un changement. C'est pourquoi nous allons maintenant nous attarder sur chacun des trois impacts potentiels qui doivent être évalués pour toute proposition de changement.

Dans cette Partie, nous ne détaillerons que la phase d'évaluation d'un changement planifié. A noter que l'élaboration et le suivi d'une stratégie d'implémentation font également partie du système qualité de maîtrise des changements, mais seront traités dans la Partie 3.

3.2. Evaluation des impacts

Pour rappel, le but principal du système de maîtrise des changements est d'assurer la non-survenue de conséquences imprévues durant la mise en place d'un changement. Ainsi, l'évaluation des impacts est réalisée avant mise en œuvre de toute modification en production.

Dans cette section, nous décrirons les différentes évaluations réalisées.

3.2.1. Impact Qualité

L'évaluation de l'impact qualité consiste à déterminer le potentiel qu'a le changement d'entraîner des effets potentiellement délétères sur les cinq attributs suivants du produit : qualité, sécurité, identité, efficacité et pureté.

Le principe de gestion des risques est utilisé pour évaluer l'impact qualité du changement. Une équipe ayant l'expertise et les connaissances appropriées sur le produit, procédé ou équipement concerné, analyse la cohérence technique, les risques potentiels et actions nécessaires pour mitiger ces risques. Le niveau d'effort et de formalisation de l'analyse d'impact est adapté avec le niveau du risque potentiel pour le produit. (40)

Le risque qualité étant cité dans la plupart des règlements « variation », il est primordial pour l'évaluation de l'impact réglementaire que nous détaillerons dans la section 3.2.3.

3.2.2. Impact Validation

L'objectif de la qualification / validation est d'établir la preuve scientifique qu'un équipement, système ou procédé donné, dans une utilisation spécifique, selon des paramètres définis, fournit un résultat reproductible conforme aux exigences qualitative et quantitative escomptées.

Ainsi, l'évaluation de l'impact qualification / validation consiste à déterminer le potentiel qu'a un changement d'impacter le statut validé d'un équipement (e.g. autoclave), système (e.g. système de traitement d'eau) ou procédé de fabrication (e.g. nouvelle manipulation en environnement aseptique).

Cet impact est souvent mis en lien avec le risque qualité évoqué ci-dessus : si le changement remet en cause le statut validé d'un équipement, il pourra y avoir un risque qualité du fait de la méconnaissance du fonctionnement de l'équipement dans les nouvelles conditions d'utilisation.
Le risque qualité sera alors mitigé par la génération de nouvelles données de validation après modification technique et avant utilisation en production commerciale.

3.2.3. Impact Réglementaire

L'évaluation de l'impact réglementaire consiste à déterminer la nécessité ou non d'un dépôt de variations d'AMM aux autorités compétentes avant ou après mise en œuvre du changement pour des productions commerciales. (24)

Tout comme pour l'analyse des impacts qualité et validation, cette évaluation doit être réalisée par une personne qualifiée ayant la connaissance des exigences réglementaires et des détails enregistrés pour le(s) produit(s) potentiellement impacté(s).

Nous verrons dans la Partie 3 quelle organisation peut être mise en place pour assurer une évaluation réglementaire aux plus proches des opérations.

L'évaluation réglementaire du changement doit être basée sur les facteurs suivants.

3.2.3.1. L'impact sur les détails enregistrés dans l'AMM

Ceci consiste à vérifier l'impact du changement planifié sur les dossiers d'AMM approuvés par les différents marchés.

Les niveaux de détails pouvant être variables d'un pays à l'autre (comme vu dans la section 2.3.1), une attention particulière devra être apportée aux pays connus pour avoir des requis spécifiques, notamment l'Europe, les Etats-Unis, le Japon, le Brésil, le Canada, l'Afrique du Sud, la Chine, la Corée, l'Australie, etc.

Lorsqu'un écart est identifié, les autres facteurs seront pris en compte pour identifier le niveau de variation requis dans le(s) pays concerné(s).

3.2.3.2. L'impact potentiel sur la qualité du produit

La plupart des lignes directrices de classification des variations se basent sur la notion de risque qualité pour adapter le niveau et les délais des procédures.

Ainsi, une proposition de changement ayant un risque potentiellement majeur pour la qualité du produit (exemple : transfert d'une étape de production vers un nouveau site de production) requerra la soumission d'une variation « majeure » dans la plupart des pays.

A l'inverse, les changements ne présentant pas ou peu de risque d'affecter les attributs qualité du produit (exemple : modification d'une étape de prétraitement du système de génération d'eau purifiée) ne feront pas l'objet de soumission et seront gérer uniquement en interne par le site de production. (35) Le but est, pour les autorités comme pour les laboratoires, de focaliser les ressources réglementaires sur les sujets les plus critiques.

Cette évaluation du risque qualité ne peut néanmoins pas être la seule clé de classification. En effet, il existe parfois des différences entre le niveau de risque évalué en interne et les attentes de certaines autorités.

Ceci est notamment dû au fait que l'impact qualité évalué par le laboratoire est basé sur l'état de ses connaissances produit, procédé ou équipement au moment de la réalisation du changement.
Les exigences des autorités, au contraire, sont éditées sur base d'un risque « worst-case » pour différentes familles de changements identifiées comme critiques par l'autorité nationale.

3.2.3.3. Les réglementations et exigences nationales

Comme vu dans la section 2.3.2, il existe de nombreuses lignes directrices gouvernant la classification des catégories de changements. Ces lignes directrices n'étant pas harmonisées

d’un pays à un autre, chacune doit être prise en compte pour adapter le niveau de soumission aux attentes nationales.

L’analyse de ces trois critères permet, en général, de déterminer le niveau de variation nécessaire pour la revue du changement par chacune des autorités.

Il arrive cependant que, pour certains changements, les attentes réglementaires ne soient pas formellement définies. Le cas échéant, les lignes directrices précisent que : « une discussion peut être organisée avec […] l’autorité nationale compétente […] préalablement à la soumission d’une demande, en vue d’obtenir de plus amples conseils sur la réglementation applicable ou la procédure à suivre. » (32)

En résumé, dans cette seconde partie, nous avons montré que la réglementation pharmaceutique ne se limite pas à l’évaluation des données ‘produit’ initiales, issues des phases de développement pharmaceutique.

En effet, après l’obtention d’une AMM et tout au long du cycle de vie d’un médicament, les sites de production sont amenés à faire évoluer leurs équipements ou procédés dans le cadre de démarches d’amélioration continue. Ces modifications, si mal maîtrisées, peuvent engendrer des effets potentiellement délétères sur les attributs qualité du produit, et ainsi remettre en question la représentativité des données cliniques supportant le rapport bénéfice / risque du médicament.

Des règlements « variation » ont été édités par les autorités pour assurer la mise à jour des dossiers d’AMM lorsque des modifications importantes sont réalisées en production. Cependant, nous avons vu que l’absence d’harmonisation entre les exigences nationales entraine une grande complexité dans la gestion réglementaire des changements pour le laboratoire fabricant.

Une réponse à cette complexité réside en la mise en place d’un système qualité de maîtrise des changements efficace, dans lequel les impacts réglementaires doivent être pleinement anticipés avant mise en œuvre d’un changement.

Après avoir détaillé la composition d'un dossier d'AMM dans la Partie 1 et la complexité du maintien de la conformité aux données enregistrées tout au long du cycle de vie d'un produit dans la Partie 2 ; nous allons maintenant voir un cas pratique d'organisation mise en place pour assurer le maintien de la conformité réglementaire sur le site de production de vaccin de Saint-Amand-les-Eaux.

Partie 3 : Processus qualité de maintien de la conformité réglementaire sur le site de Saint-Amand-les-Eaux

Comme explicité dans les deux premières parties, la réglementation exige le maintien de la conformité aux AMM par tout site de production pharmaceutique, et ce afin de permettre aux autorités de santé d'assurer la sécurité des patients. Cette conformité est conditionnée par une bonne évaluation des changements planifiés et une maîtrise des interfaces de communication avec les autorités, lorsque nécessaire.

Dans cette partie, nous allons voir l'exemple du système qualité mis en place dans le groupe GSK Vaccines, et spécifiquement sur le site de production Saint-Amand-les-Eaux, pour garantir le maintien de cette conformité réglementaire.

Cependant, il convient avant tout de prendre en considération la taille, la complexité et l'organisation du site, qui sont des facteurs clés pour le déploiement de tout système qualité à l'échelle d'une entreprise. (24)

1. Présentation de l'entreprise

1.1. Le groupe GSK Vaccines

GSK Vaccines est l'entité responsable de la production des vaccins du groupe GlaxoSmithKline, septième laboratoire pharmaceutique mondial. GSK Vaccines est un des leaders mondiaux du marché des vaccins avec un chiffre d'affaires de 3,7 milliards de Livres sterling en 2015, ce qui représente 15% du chiffre d'affaires du groupe et 690 millions de doses de vaccins commercialisées.

GSK Vaccines possède un large portefeuille de vaccins comprenant la gamme diphtérie / tétanos / coqueluche (e.g. Infanrix®, Boostrix®), hépatite (e.g. Engerix®, Havrix®) ou encore grippe saisonnière (e.g. Fluarix®, Fluarix Tetra®).

GSK Vaccines est l'un des principaux fournisseurs de vaccins d'organisations internationales comme GAVI (Alliance mondiale pour les vaccins et l'immunisation) et UNICEF (Fond des Nations Unies pour l'Enfance), ce qui explique que plus de 80% de la production de vaccins est destinée aux pays en voie de développement.

Afin de répondre à une demande croissante en vaccins, GSK Vaccines a mis en place une politique de développement d'envergure mondiale afin d'augmenter sa capacité de production. Cette politique se traduit aujourd'hui par une présence mondiale des sites du groupe, comme illustrée Figure 14. (41)

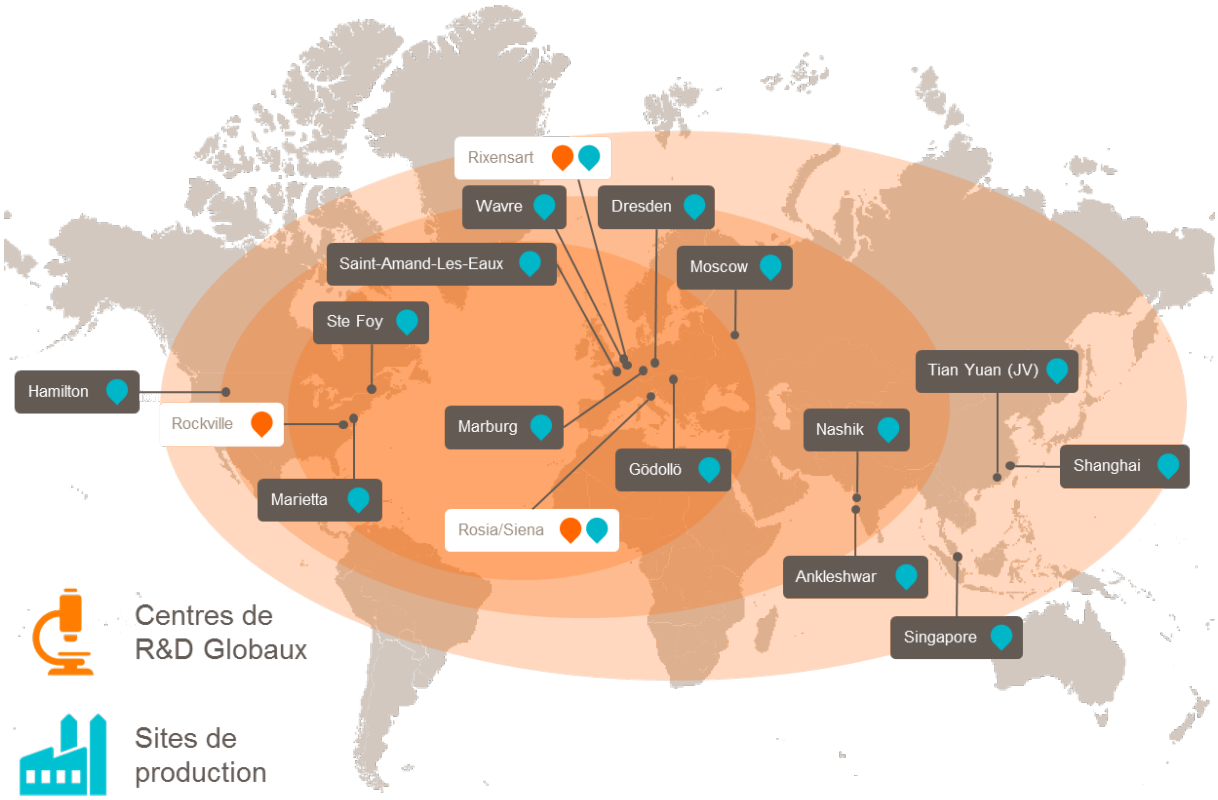


Figure 14 : Présence des sites GSK Vaccines à l'international

1.2. Le site de Saint-Amand-les-Eaux et sa place dans le réseau

Le site de Saint-Amand-les-Eaux a été acquis par GSK Vaccines en 2002 dans le cadre de cette politique de développement de la capacité de production. Il appartenait auparavant à Stérilyo, sous-traitant pharmaceutique spécialisé, entre autre, dans la lyophilisation de médicaments injectables.

Afin de permettre l'arrêt progressif de la sous-traitance, ce n'est qu'en 2007 que Stérilyo a changé de dénomination et est officiellement devenu un site GSK Vaccines. A compter de cette date, de nombreux investissements ont été réalisés (pour un montant avoisinant les 600 millions d'euros), faisant passer le nombre de bâtiments de deux à quatorze (voir Figure 15) et le nombre de collaborateurs d'une centaine à près de huit cents en moins de dix ans.

Figure 15 : Vue aérienne du site GSK Vaccines de Saint-Amand-les-Eaux

Au niveau du réseau de production, le site de Saint-Amand-les-Eaux est un site exclusivement dédié à la production secondaire de vaccin. Il reçoit les substances actives depuis les sites de production primaire du réseau et réalise les activités de formulation, remplissage et conditionnement secondaire (voir détails sur ces activités Partie 1 – section 2.2).

Proche géographiquement de la Belgique, il travaille en étroite collaboration avec les sites de production de la maison mère (voir Figure 14), qui prennent en charge les activités suivantes :

- production primaire des substances actives ou importation et contrôle de celles-ci ;
- réception et contrôle des matières premières et article de conditionnement ;
- contrôle qualité des produits fabriqués sur Saint-Amand-les-Eaux (à l'exception du test de stérilité, qui est sous la responsabilité du site filial) ;
- libération finale des lots et expédition vers le client final.

Ainsi, les responsabilités Saint-Amand-les-Eaux dans la chaine de production du groupe sont résumées dans la Figure 16. Pour faire le lien avec le Module 3, présenté dans la Partie 1 –

section 2.3, les sections applicables au site y sont également présentées. Ces informations sont essentielles pour la compréhension de l'organisation réglementaire du groupe.

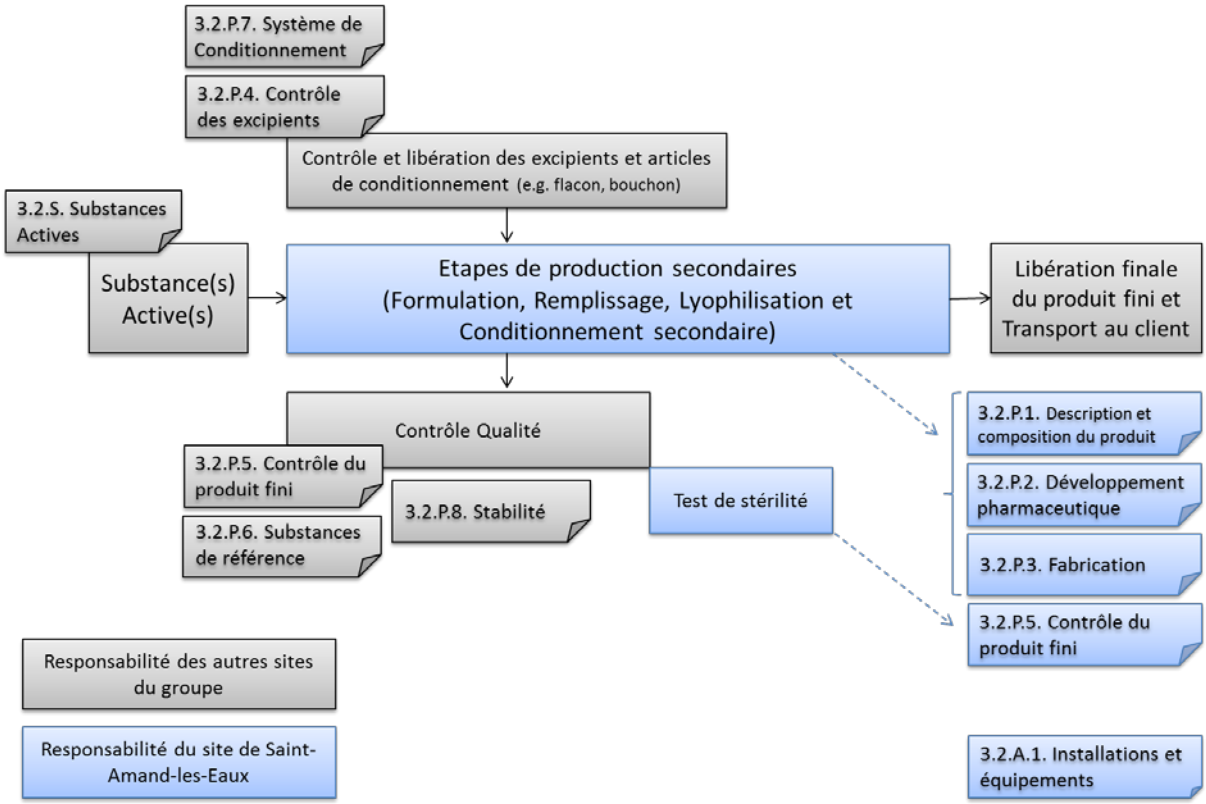


Figure 16 : Les opérations de production du site de Saint-Amand-les-Eaux

1.3. Organisation réglementaire de l'entreprise et démarche d'amélioration continue

1.3.1. Situation initiale

En 2011, la plupart des ressources réglementaires de l'entreprise étaient centralisées au niveau de la maison mère, en Belgique, dans un service appelé 'affaires réglementaires centrales'. Ce service était notamment en charge de l'ensemble des activités suivantes :

- évaluation de l'impact réglementaire des changements proposés par l'ensemble des sites de production du réseau ;
- préparation des sections CTD applicables sur tous les sites ;
- coordination de la soumission aux autorités en collaboration avec les entités pharmaceutiques locales ;
- préparation des réponses aux questions des autorités ;
- suivi des approbations nationales et coordination de la libération des lots ;
- réponses aux engagements pris dans le cadre d'« approbations sous conditions ».

Ainsi, le nombre d'interfaces de communication entre la maison mère et les sites de production était particulièrement élevé. D'autant plus que, suite à la politique d'augmentation des capacités de production du groupe, initiée au cours des années 2000, le nombre de sites filiales était en constante augmentation.

Ce nombre d'interface, couplé à une expertise réglementaire limitée sur les sites, ainsi qu'à l'éloignement géographique entre production et fonctions support de la maison mère, complexifiaient les processus d'évaluation réglementaire des changements et de gestion des soumissions. Ceci se traduisait, depuis quelques années, par une augmentation importante de la charge de travail et du nombre de ressources allouées aux 'affaires réglementaires centrales'.

1.3.2. Le système qualité pharmaceutique selon l'ICH Q10

C'est dans ce contexte que le besoin d'une structure réglementaire au plus proche des opérations a été identifié, et ce afin d'apporter aux fonctions réglementaires de l'entreprise une meilleure compréhension des procédés de production et ainsi réduire le risque de décalage entre les pratiques industrielles des sites et les dossiers d'AMM. (24)

Dans un environnement pharmaceutique réglementé où la conformité des opérations à l'AMM est à la base de la protection des patients et du maintien de la confiance avec les autorités de santé, professionnels de santé et patients, la direction a donc décidé « une allocation ou une réallocation des ressources » (24), avec un renforcement de la gouvernance du système de conformité réglementaire, afin que les exigences réglementaires soient mieux appréhendées par les sites de production et ne freinent pas les démarches d'amélioration continue du produit

C'est ainsi que de 2012 à 2014, un projet de modification des processus de conformité réglementaire a été déroulé sur le système qualité du groupe, en même temps que la revue du système de maîtrise des changements, afin d'adapter ses systèmes à « la taille et la complexité des activités de l'entreprise » (24) et de mettre en place une expertise réglementaire locale, chargée d'assurer l'alignement entre les opérations du site et les requis réglementaires internationaux.

S'agissant d'une revue en profondeur d'un système qualité du groupe, près de trois ans ont été nécessaires pour réaliser les actions suivantes :

- évaluation des risques « conformité » et développement des plans de gestion de ces risques ;
- définition et planification des modifications souhaitées, en tenant compte des besoins en ressources nécessaires dans les différents services impactés ;
- communication des conclusions des évaluations, du plan d'action approuvé par le management, et mise à jour des objectifs de chacune des équipes impliquées, en alignement avec le plan communiqué ;
- conception, structuration et documentation des nouveaux processus qualité, avec création d'une gouvernance permettant d'aligner l'ensemble des sites ;
- formation des experts à leur(s) nouveau(x) rôle(s) ;
- formation des utilisateurs finaux aux nouveaux outils ;
- mise en place des outils et systèmes ;
- analyse des indicateurs de performance et retours des utilisateurs pour mise en œuvre des premières actions d'amélioration continue.

Le résultat est une organisation réglementaire nouvelle, adaptée à une entreprise pharmaceutique d'envergure internationale, qui intègre un service de « conformité réglementaire locale » sur chacun des sites de production filiale. Le partage des responsabilités entre fonctions locales et globales a été optimisé au sein de chaque processus qualité afin d'améliorer le support apporté aux opérationnels pour la mise en place de changements en production et d'assurer la conformité du dossier tout au long du cycle de vie du produit.

Maintenant que nous avons vu le contexte dans lequel les fonctions réglementaires du site de Saint-Amand-les-Eaux ont été mises en place, nous allons, dans la section suivante, détailler chacun de ces rôles et responsabilités dans les différentes étapes du cycle de vie réglementaire des vaccins fabriqués par le site.

L'objectif sera ainsi de montrer la place des experts réglementaires dans une entreprise pharmaceutique de dimension internationale qui a mis en place un système qualité moderne focalisé sur la conformité à l'AMM.

2. Evolution du processus de conformité réglementaire du site de Saint-Amand-les-Eaux

Afin de détailler l'organisation réglementaire du site de Saint-Amand-les-Eaux, mise en place dans le cadre de l'amélioration continue du système qualité du groupe, nous allons, dans un premier temps, détailler les différentes activités réglementaires à mettre sous contrôle durant le cycle de vie du vaccin (section 2.1). Les activités spécifiques au site de production filial de Saint-Amand-les-Eaux et son rôle dans l'organisation réglementaire du groupe seront ensuite présentés (section 2.2).

2.1. Les différentes étapes du cycle de vie réglementaire en production

2.1.1. Préparation des dossiers

Comme détaillé dans la Partie 1, avant mise sur le marché de tout médicament, la première étape consiste en la compilation des données 'produit' et rédaction des dossiers répondant aux exigences régionales de chaque marché ciblé. La rédaction est ainsi réalisée en collaboration avant les entités pharmaceutiques locales, garantes du respect de leurs exigences réglementaires nationales ; et les différents sites de R&D et production, qui disposent de l'ensemble des données sources.

La qualité des informations transmises aux autorités est primordiale car à la base de la conformité de l'ensemble des opérations futures.

Une fois le dossier rédigé par le laboratoire, celui-ci est envoyé auprès de chaque entité pharmaceutique locale et, si nécessaire, traduit dans la langue nationale avant soumission aux autorités de santé nationales.

La revue des autorités peut alors commencer avec pour objectif l'évaluation d'un rapport bénéfice / risque pour le médicament. Dans le cadre de cette analyse, il est fréquent pour le laboratoire de recevoir des questions. Dans ce cas, la réponse se fait en collaboration avec l'entité pharmaceutique locale, les 'Affaires Réglementaires Centrales' et les sites de production ou de R&D impactés, selon le mécanisme décrit ci-dessous.

2.1.2. Processus de réponses aux questions des autorités

Les réponses aux questions nécessitent généralement l'ajout de données supplémentaires dans différentes sections du dossier et / ou la provision de documents additionnels (e.g. attestation de conformité, rapport de qualification), jugés nécessaires pour l'évaluation du rapport bénéfice / risque par les autorités.

Certaines questions peuvent également nécessiter la mise en œuvre d'une approbation sous conditions : notamment lorsque les données demandées par les autorités ne sont pas disponibles pour le laboratoire (e.g. demande des résultats de stabilité en cours d'étude). Dans ce cas, la réponse du laboratoire peut être un engagement à lancer ou poursuivre l'étude demandée et à fournir les données aux autorités après la commercialisation du produit. Ces demandes « engagements » doivent être basées sur un argumentaire scientifique qui met en balance le bénéfice d'un accès précoce du médicament sur le marché et le risque de ne pas disposer de la donnée demandée au moment de l'approbation.

Sur base de l'analyse du dossier initial et des réponses aux questions fournies par le laboratoire, les autorités déterminent un rapport Bénéfice / Risque qui, si favorable, donne lieu à une Autorisation de mise sur le marché (voir Partie 2 – section 2.2).

2.1.3. Production commerciale et réponse aux engagements

Une fois l'AMM délivrée, les lots de production peuvent être libérés par une personne qualifiée (en France, le Pharmacien Responsable) en vue de leur utilisation commerciale. L'étape de libération est obligatoire, en accord avec les BPF, et a notamment pour but d'assurer que :

- le lot a été fabriqué et contrôlé en conformité avec les détails enregistrés dans l'AMM ;
- le lot a été fabriqué et contrôlé en conformité avec les principes des BPF ou toute autre exigence légale applicable ;
- dans l'éventualité d'un produit défectueux nécessitant une investigation ou un rappel de lot, que la personne qualifiée qui a certifié le lot et les enregistrements correspondants soit facilement identifiable. (39)

A ce niveau, nous noterons que la conformité à l'AMM doit être vérifiée pour chaque lot. Ceci repose, d'une part, sur le suivi des engagements pris dans le cadre d'une « approbation sous conditions », et, d'autre part, sur une analyse de l'impact sur les détails enregistrés des déviations qui auraient pu survenir en production.

2.1.4. Amélioration continue et changements planifiés

Comme vu dans la Partie 2, une surveillance du procédé de production commerciale est en place sur les différents sites de production et permet la mise en œuvre de démarches d'amélioration continue de la robustesse et / ou de la performance du procédé.

Ces démarches d'amélioration continue mènent à des projets de changements qui doivent être évalués selon un système qualité efficace de maîtrise des changements planifiés, et ce afin d'assurer que les impacts potentiels sur la qualité, l'état validé et les exigences réglementaires soient pris en compte dans la stratégie de mise en place en production (voir Partie 2 – section 3).

Lorsque des actions réglementaires sont nécessaires, cette stratégie prend en compte les étapes suivantes :

- préparation du dossier de variation à l'AMM ;
- envoi aux entités pharmaceutiques locales pour soumission à leurs autorités nationales ;
- revue des autorités et réponses aux questions (si applicable) ;
- approbation de la variation (avec ou sans conditions) ;
- production commerciale, libération des lots et, si applicable, réponses aux engagements.

Nous verrons la complexité de l'élaboration de la stratégie de soumission à travers l'exemple du site de Saint-Amand-les-Eaux.

Les phases de préparation et approbation des variations étant similaires aux phases de préparation et approbation des dossiers d'AMM initiaux, se référer aux sections 2.1.1 à 2.1.3 pour la vue détaillée de ces étapes.

2.1.5. Bilan

Nous avons vu dans cette section que la conformité réglementaire d'un vaccin repose sur un ensemble d'activités qui se reproduisent de manière cyclique pour accompagner, dans un premier temps, la mise sur le marché initiale du vaccin et, dans un second temps, l'ensemble des démarches d'amélioration continue du procédé de production.
Ce cycle de vie réglementaire peut être divisé en quatre thèmes que sont : la planification des changements, la préparation des dossiers de soumission, les réponses aux questions des autorités et les réponses aux engagements au cours de la production commerciale.
Les différentes activités associées à chacune de ces étapes sont résumées Figure 17.

Maintenant que nous avons vu les différentes missions réglementaires d'un groupe pharmaceutique, nous allons détailler les rôles et responsabilités du service de « conformité réglementaire locale » de Saint-Amand-les-Eaux dans chacune de ces activités.

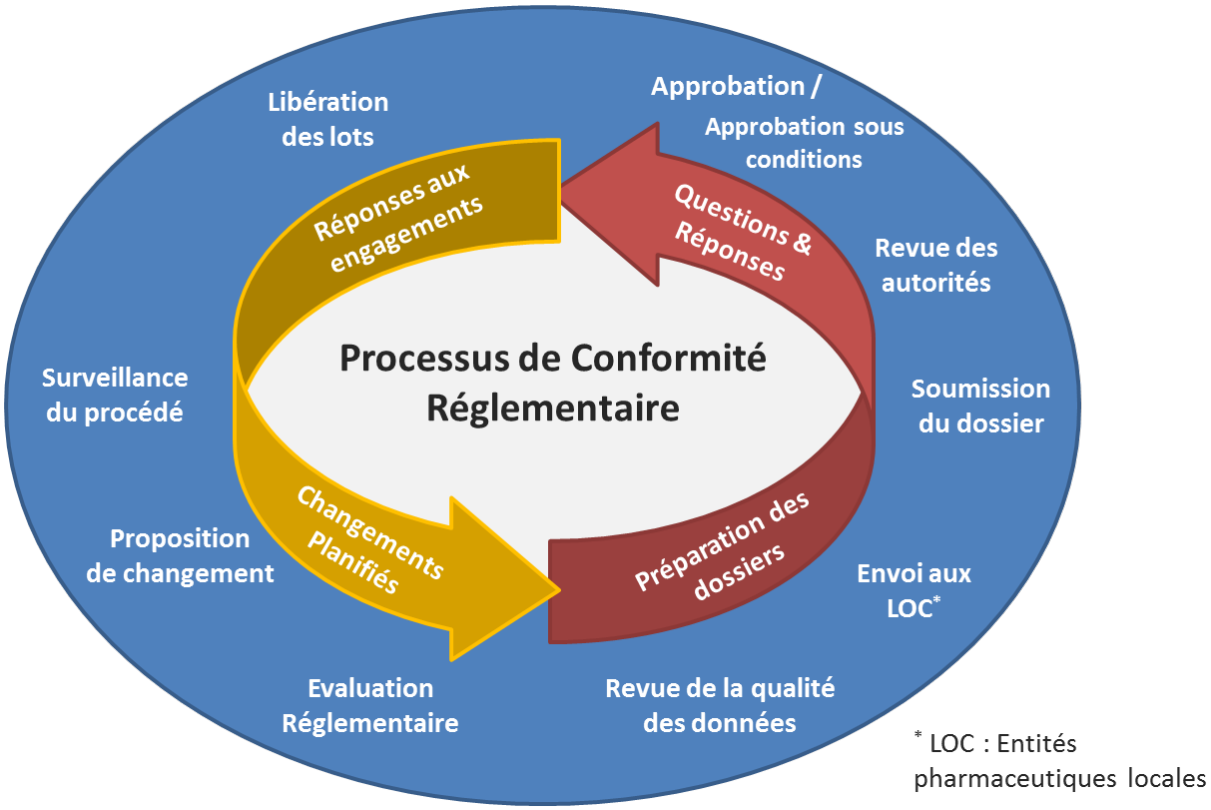


Figure 17 : Cycle de vie réglementaire des produits pharmaceutiques

2.2. « Conformité réglementaire locale » sur le site de Saint-Amand-les-Eaux

Suite à la revue de l'organisation réglementaire de la société, comme détaillée dans la section 1.3.2, un nouveau service de « conformité réglementaire locale » a été déployé sur l'ensemble des sites de production du réseau.

L'objectif de ce rôle était d'amener une expertise réglementaire au plus près des opérations, et ce à travers une implication dans l'ensemble des étapes du cycle de vie réglementaire des produits.

En outre, ce nouveau service a été positionné comme l'unique point de contact des 'affaires réglementaires centrales' dans l'ensemble des systèmes qualité liés au maintien de la conformité réglementaire. Nous allons détailler dans cette section les rôles et responsabilités du service de « conformité réglementaire locale » mis en place sur le site de Saint-Amand-les-Eaux depuis 2014.

2.2.1. Rôle dans la planification des changements

Au niveau du système de maîtrise des changements, porte d'entrée de toutes les actions nécessaires au maintien de la conformité à l'AMM (comme détaillé dans la Partie 2 - section 3), les étapes d'évaluation et de planification des changements ont été amenées au plus proche des opérations.

2.2.1.1. Evaluation de l'impact réglementaire

Tout d'abord, au niveau de l'évaluation règlementaire des changements, une première étape est sous l'entière responsabilité de la « conformité réglementaire locale ». Il s'agit de l'« évaluation préliminaire du changement », qui est basée sur le principe suivant :

- si un changement est sans impact réglementaire, la planification peut se faire localement, sans échange avec les fonctions globales ;
- si un impact est identifié, il convient d'évaluer localement la viabilité du changement proposé avant d'échanger avec les fonctions globales et entités pharmaceutiques locales pour faire progresser le changement.

Cette méthode de travail permet de ne remonter vers les fonctions globales que les propositions de changement pour lesquels une action réglementaire est requise.

Il est à noter que, lors de cette évaluation préliminaire, l'impact de la proposition de changement sur les détails enregistrés doit être évalué (voir Partie 2 –section 3.2.3), ce qui est beaucoup plus facile pour un expert local, focalisé uniquement sur les sections applicables au site (voir Figure 16).
Il en va de même pour les réglementations et exigences nationales, qui peuvent être analysées directement avec les experts opérationnels afin de proposer les niveaux de « variation » les plus adaptés aux attentes de chacune des autorités de santé et appréhender le temps nécessaire à l'implémentation, critère important pour accorder ou non le feu vert au projet.

Ces deux points sont une amélioration majeure par rapport aux processus en place auparavant et permettent d'optimiser le temps d'analyse des impacts réglementaires, tout en apportant une meilleure autonomie au site pour déterminer la viabilité de ses projets de changements.

A la suite de cette évaluation préliminaire, et lorsque le site décide de faire progresser un changement avec impact réglementaire, un lien avec les différents acteurs globaux, responsables des processus de soumission, doit être effectué.

Ce lien est assuré par la « conformité réglementaire locale » qui s'assure, dans un premier temps de l'évaluation réglementaire finale du changement. Cette étape, réalisée en collaboration avec les affaires réglementaires centrales (et, si nécessaire, certaines entités pharmaceutiques locales) consiste à endosser, dans chacun des marchés :

- le type de « variation » requis ;
- la liste des sections de dossier impactées ;
- la liste des données nécessaires à la rédaction du dossier ;
- une estimation du temps de rédaction du (des) dossier(s) de variation à l'AMM ;
- une estimation des délais d'approbation par les autorités.

2.2.1.2. Développement de la stratégie de soumission

Suite à l'évaluation finale de l'impact réglementaire du changement, le site est chargé de développer un « Business Case » prenant en compte les délais d'approbation réglementaires, les besoins de la chaine d'approvisionnement et les contraintes de la production.

En effet, comme vu dans la Partie 2 – section 2.3.2.1, les délais d'approbation des variations peuvent être très variables d'un marché à un autre (notamment pour certains changements majeurs, où deux ans sont nécessaires pour l'approbation sur l'ensemble des marchés internationaux), ce qui peut entraîner de sérieuses conséquences sur la chaine d'approvisionnement d'un produit.

Ainsi, les stratégies suivantes sont à mettre en balance par le site de production, en fonction de l'état de ses stocks, des stocks du groupe, et de l'urgence du changement :

- arrêt du procédé d'origine et implémentation du procédé modifié dès que possible. Dans ce cas, les lots produits avec le procédé modifié ne peuvent être libérés que dans les pays qui ont approuvé la variation. Cette option entrainant donc un risque de pénurie pour les pays aux délais de revue les plus longs, elle reste peu utilisée ;
- production continue avec le procédé d'origine et attente des approbations de l'ensemble des marchés internationaux avant implémentation du procédé amélioré. Les limites de cette stratégie sont les délais requis avant implémentation, qui doivent être discutés

avec les premières autorités approuvant le changement (les réglementations demandant généralement une mise en place des améliorations dans les six mois qui suivent approbation de leurs autorités) ;

- maintien du procédé d'origine, implémentation du procédé amélioré en parallèle et approvisionnement des marchés avec les lots conformes à l'état de leur AMM. Cette méthode présente l'avantage d'optimiser les délais d'implémentation sans entraîner de risque de pénurie. Cependant, elle complexifie les opérations de production et la planification des volumes pour chacun des marchés en cours d'approbation. (25)

Dans le cadre de changement n'impactant que le site de Saint-Amand-les-Eaux (les changements multi-sites étant gérés par des comités globaux), le service « conformité réglementaire locale » est intégré dans le développement du « Business Case » du site. Il intervient notamment en tant que coordinateur de la stratégie de soumission, qu'il développe avec l'aide des experts opérationnels, les affaires réglementaires centrales et les représentants de la chaîne d'approvisionnement.

L'objectif de cette étape est d'élaborer un calendrier détaillé pour :

- la finalisation des documents sources (e.g. rapport de validation, rapport de stabilité) ;
- la soumission des variations pour chacun des principaux marchés ;
- l'approbation par les différentes autorités nationales, avec ou sans inspection sur site ;
- la mise en place en production commerciale ;
- l'arrêt de l'ancien procédé après l'approbation du dernier marché, si applicable.

Sur base de ces activités de planification et du « Business Case », le changement peut être approuvé par le comité approprié au niveau du site.

Le rôle de la « conformité réglementaire locale » au niveau de la planification des changements est résumé Figure 18.

Il est à noter qu'après l'approbation du changement et avant la phase de préparation du dossier de soumission, le site est responsable du suivi de ces actions. En cas de retard sur le plan de validation, c'est la « conformité réglementaire locale » qui devra revoir la stratégie de soumission avec les affaires réglementaires centrales et les acteurs de la chaine d'approvisionnement dans les plus brefs délais.

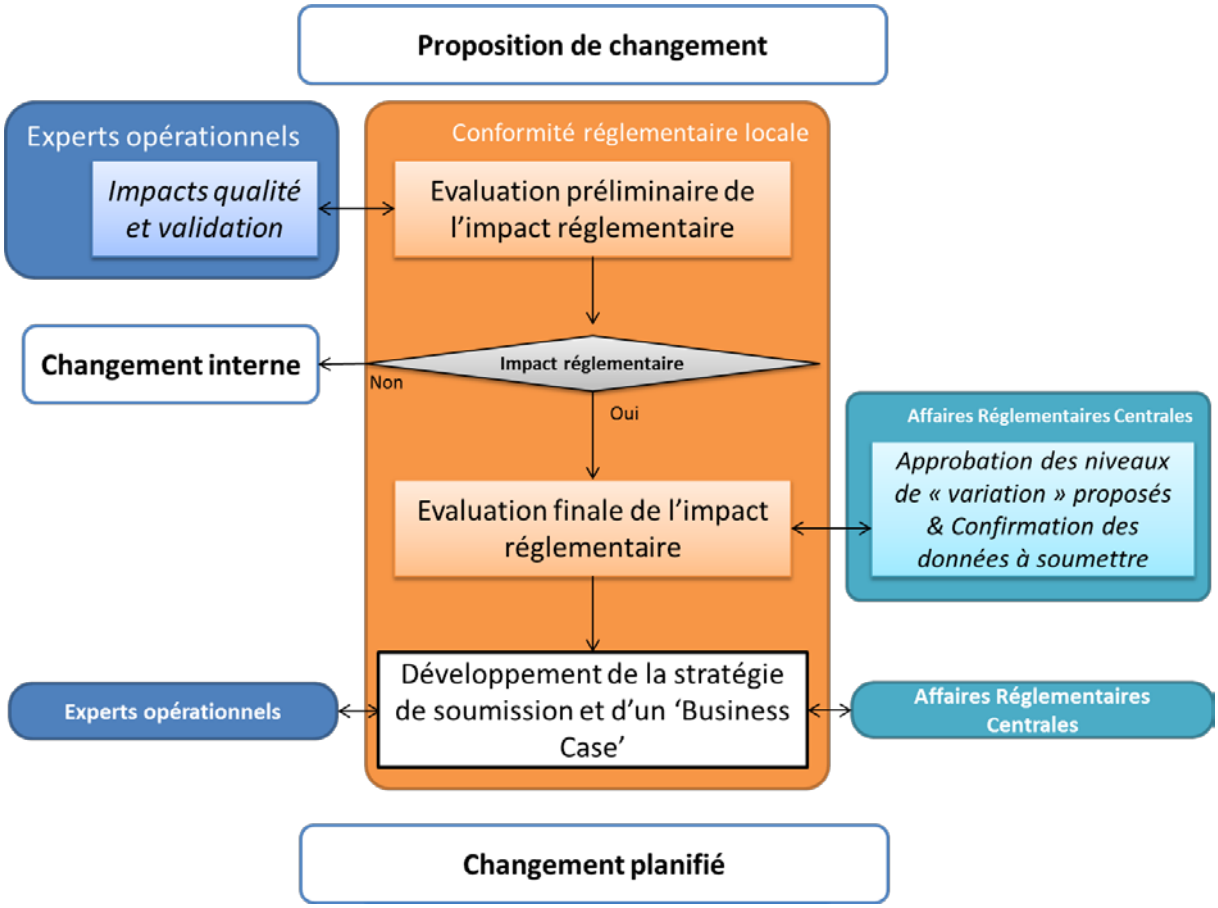


Figure 18 : Processus réglementaire de gestion des changements

2.2.2. Rôle dans la préparation des dossiers

Suite à l'approbation des documents sources par le site, la préparation des différentes sections du dossier de variation est initiée.

Cette préparation est coordonnée par les fonctions globales, qui se chargent de planifier les activités suivantes :

- la rédaction des sections du (des) dossier(s) de variation à l'AMM ;
- la revue interne et l'approbation de ces sections par le site donneur et les différents autres sites impactés.

La revue interne et approbation fait partie des processus qualité standardisés mis en place en 2014 afin d'assurer la qualité de l'ensemble des données communiquées aux autorités de santé. Ce processus a également pour but de vérifier l'alignement entre les détails enregistrés et les opérations réalisées sur l'ensemble des sites du réseau.

Si le service « conformité réglementaire locale » n'est généralement pas rédacteur des sections du dossier, il est responsable de la revue interne et de l'approbation de l'ensemble des sections applicables au site de Saint-Amand-les-Eaux.

Cette étape de revue interne consiste à vérifier la validité de l'ensemble des informations incluses dans la section en préparation (e.g. interprétation et analyse critique des données) ainsi que l'alignement des détails à enregistrer avec les procédures locales et dossiers de lot (e.g. description de paramètre process). Cette analyse est réalisée par la « conformité réglementaire locale » avec le support des experts opérationnels appropriés en fonction de la section (e.g. validation, contrôle qualité).

En outre, une revue du niveau de détail inclus dans la section est également permis lors de ce type de revue, et ce dans l'objectif de ne soumettre que les données impactant la qualité et sécurité du produit, et ainsi minimiser l'occurrence des déviations causés par l'enregistrement de données non nécessaires. (42)

Après revue par les différents sites, les commentaires de chacun sont compilés et revus par les affaires réglementaires centrales, qui se chargent d'aligner les données enregistrés à l'ensemble des sites.

Lorsque l'ensemble des commentaires est intégré, la « conformité réglementaire locale » approuve les sections, justifiant ainsi de leur bon alignement avec les pratiques du site et permettant leur envoi aux entités pharmaceutiques locales, chargées de la soumission à leurs autorités de santé.

Le rôle de la « conformité réglementaire locale » au niveau de la préparation des dossiers de soumission est résumé Figure 19 :

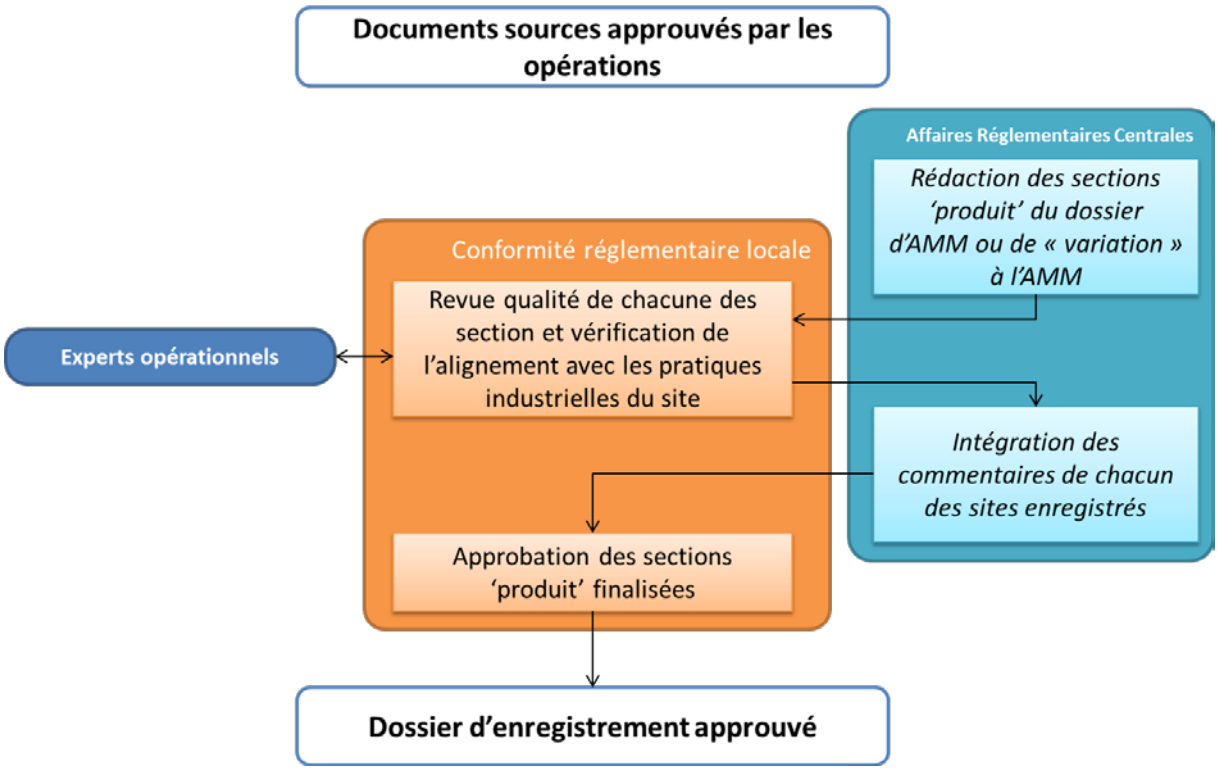


Figure 19 : Processus de revue et approbation interne des dossiers d'enregistrement

2.2.3. Rôle pour la réponse aux questions

Dans le cadre des procédures de soumission et de revue d'un dossier d'AMM ou de variation à l'AMM par les autorités, nous avons vu qu'il est fréquent pour un industriel de recevoir des questions (voir Figure 17).

Ces requêtes sont reçues et centralisées, au niveau du groupe, par les affaires réglementaires centrales, qui se chargent d'identifier les produits et sites impactés par celles-ci.

Lorsqu'une contribution du site de Saint-Amand-les-Eaux est nécessaire, la question est communiquée auprès du service de « conformité réglementaire locale », qui est responsable des étapes suivantes :

- identification des experts opérationnels appropriés pour fournir les informations techniques nécessaires à la réponse ;
- analyse de l'impact potentiel sur les lots libérés (e.g. lorsque la question est reçue dans le cadre d'une variation 'mineure', après libération sur le marché), sur les systèmes qualité du site et sur les sections du dossier préalablement soumis ;
- développement d'une stratégie de réponse et communication aux affaires réglementaires locales des délais nécessaires pour la génération des documents sources.

Lorsque la génération des données de réponse ou à la définition d'un engagement de réponse (voir section 2.1.2) est finalisée par le site, la rédaction du dossier de réponses aux questions, avec mise à jour de certaines sections du module 3, si applicable, est sous la responsabilité des affaires réglementaires centrales.

Suite à cette rédaction, le site est à nouveau impliqué via le processus de revue interne et approbation du dossier, en accord avec le même processus qualité défini dans la section 2.2.2, qui permet une approbation de la réponse sur site avant communication aux autorités.

Au niveau de cette étape, la difficulté ne repose pas sur la complexité du processus qualité mais davantage sur les délais de réponses attendus, généralement très courts, qui demandent une grande réactivité pour chacun des acteurs du site et des fonctions globales.

Le rôle de la « conformité réglementaire locale » au niveau du processus de réponses aux questions est résumé ci-dessous :

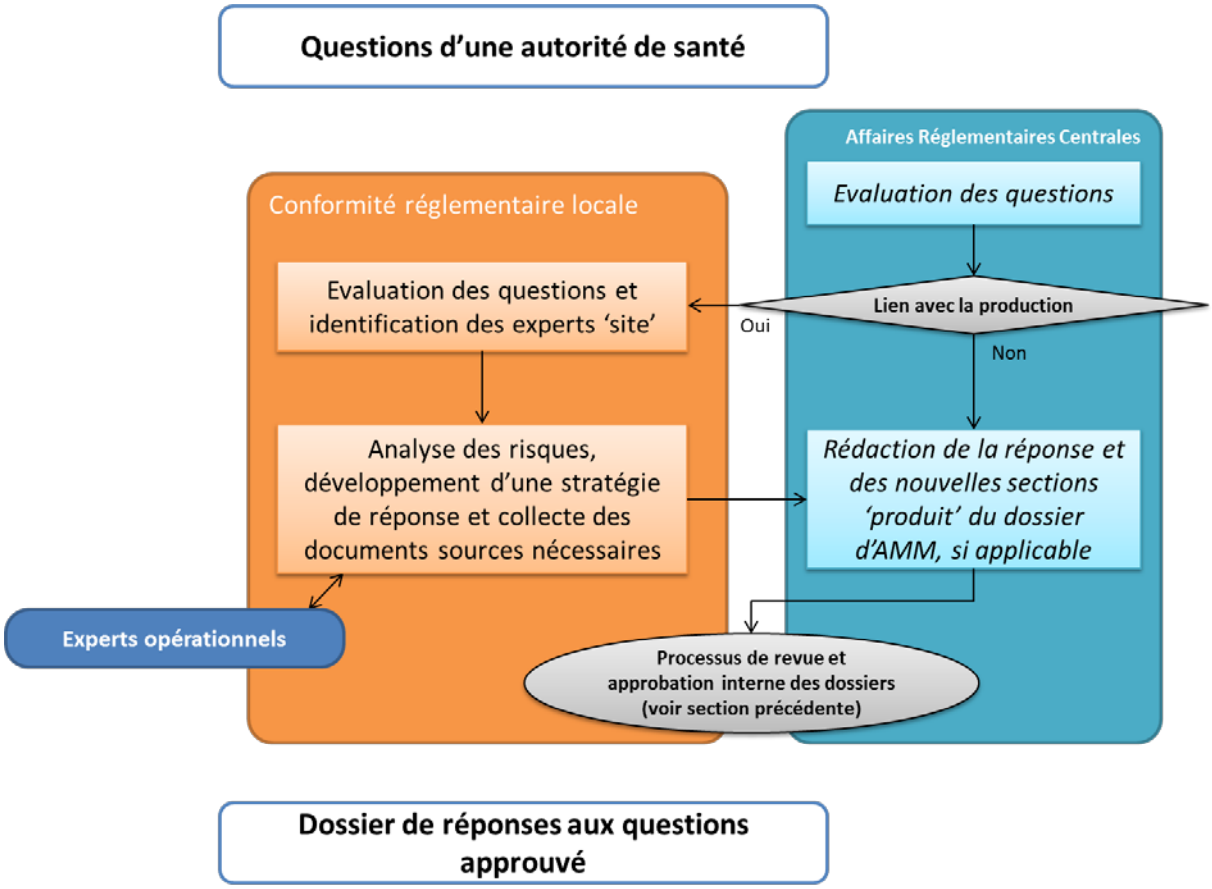


Figure 20 : Processus de réponse aux questions des autorités

Il est à noter que ces deux étapes de revue interne des dossiers et de réponses aux questions impactant le site sont particulièrement importantes pour le développement de la connaissance réglementaire du site. Elles permettent ainsi une meilleure appréciation des attentes des autorités lors de l'évaluation réglementaire préliminaire des changements (vue dans la section 2.2.1.1)

2.2.4. Rôle dans la production commerciale

Lorsque les réponses aux questions donnent lieu à un avis positif des autorités, les processus de production commerciale et de libération des lots peuvent être engagés sur site. La « conformité réglementaire locale » en charge de différentes activités associées à la production, parmi lesquelles :

2.2.4.1. Réponses aux engagements du site

Comme vu dans la section 2.1.2, le site peut être amené à prendre des engagements devant les autorités afin d'obtenir une approbation sous condition.

Lorsque cette approbation sous condition est accordée, il est de la responsabilité du site d'assurer une réponse dans le délai accordé par les autorités. Pour ce faire, la « conformité réglementaire locale » s'assure que toutes les actions nécessaires à la réponse soient intégrées dans le système approprié de suivi du site (e.g. système de maîtrise des changements).

En cas de retard sur le plan d'action, il se charge du suivi avec les affaires réglementaires centrales et de la justification d'un nouveau délai auprès des autorités de santé.

2.2.4.2. Evaluation de l'impact réglementaire des déviations

Durant les activités commerciales, des déviations (événements qualité non planifiés sur une opération pharmaceutique) peuvent survenir.

En accord avec les BPF, l'ensemble de ces déviations doit être enregistré dans le système documentaire du site et une évaluation doit être menée pour déterminer l'impact potentiel sur la qualité (sécurité, qualité, identité, pureté et efficacité) ainsi que sur la conformité réglementaire du produit. (39)

C'est le service « conformité réglementaire locale » qui est responsable de l'évaluation de l'impact 'conformité' de la déviation. Pour ce faire, il vérifie l'alignement du lot impacté par la déviation avec les données enregistrées dans ces AMM pour les différents marchés.

En cas d'impact 'conformité', une analyse avec les personnes qualifiés en charge de la libération du lot est faite afin de statuer sur la libérabilité de celui-ci. Lorsque la conformité à l'AMM est remise en cause, une communication avec les autorités peut être planifiée afin de présenter les résultats de l'investigation qualité et demander un accord pour la commercialisation du lot.
Ces discussions sont généralement menées par les experts opérationnels et les personnes qualifiés, la « conformité réglementaire locale » apporte un support pour la préparation de ces échanges.

2.2.4.3. Evaluation de l'impact réglementaire des changements planifiés

L'évaluation de l'impact réglementaire d'un nouveau projet de changement fait également partie de la vie commerciale du produit. Cette étape a déjà été évoquée dans la section 2.2.1, ce qui initie une nouvelle boucle dans le cycle de vie du produit.

Sur un site de production comme celui de Saint-Amand-les-Eaux, près de 200 projets de changements sont évalués chaque année, avec une moyenne de 20% nécessitant des actions réglementaires (soumission de variation). Les activités réglementaires citées dans cette partie sont donc répétées à de maintes reprises mais adaptées aux changements, en fonction de l'évolution des connaissances du site sur ses procédés de production et des innovations proposées dans le cadre de l'amélioration continue.

En résumé, dans cette dernière partie, nous avons montré que la conformité réglementaire, garante de la remonté d'information produit aux autorités et ainsi garante de la protection de la santé publique, repose sur quatre processus qualité principaux : l'évaluation des changements planifiés, la préparation des dossiers de soumission, la préparation des réponses aux questions et la réponse aux engagements.

Nous avons également vu qu'une expertise réglementaire au plus proche des opérations est nécessaire pour assurer une coordination dans chacun de ces processus et garantir l'alignement constant entre les procédés de production et dossiers d'AMM.

L'exemple des fonctions de la « conformité réglementaire locale » du site de Saint-Amand-les-Eaux, mis en place depuis 2014, nous a permis de montrer la place prépondérante d'une expertise réglementaire site dans l'évaluation réglementaire des projets de changement.

C'est en effet la porte d'entrée de toutes les procédures de soumission du groupe qui, si mal contrôlée, entraînerait un non-respect du cycle de vie réglementaire du produit. Nous avons également vu le rôle du site dans la revue et approbation de chaque dossier et réponses transmises aux autorités. Ces méthodes de travail permettent un contrôle essentiel des détails enregistrés et sont spécifiques de toute entreprise pharmaceutique de grande envergure, qui se doit d'assurer la robustesse des processus de préparation des dossiers en prenant en compte l'éloignement de ses différents sites.

En outre, la revue et l'approbation des dossiers permettent également un développement des compétences rédactionnelles locales, et l'objectif est d'intégrer au service une responsabilité rédactionnelle pour les sections spécifiques au site dans les années à venir.

Conclusion

L’Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) est un dispositif réglementaire clé pour l'évaluation de tout médicament par les autorités de santé et la protection de la santé publique.

Ce dispositif est adapté au cycle de vie du produit et aux démarches d'amélioration continue à travers les règlements "variation", qui permettent une évaluation continue du rapport bénéfice / risque, et prennent en compte les effets que les changements opérationnels pourraient avoir sur la qualité du produit.

Le système qualité de maîtrise des changements a un rôle prépondérant dans le contrôle des exigences régionales et la planification de variation, lorsque requis.

Le rôle principal d'une expertise réglementaire sur un site de production est de prendre en considération les exigences régionales de chaque marché pour l'élaboration d'une stratégie de soumission adaptée à chacun des marchés.

Ce rôle devrait évoluer dans les années à venir, avec le développement des textes de l'ICH Q12, qui a pour but de clarifier les champs d'application des procédures d'AMM et tendre à l'harmonisation des exigences réglementaires de chaque marché. En outre, des communications plus précoces avec les autorités seront à assurer pour permettre une évaluation anticipée des projets de changements et améliorer les délais d'approbation des variations.

Bibliographie

1. **CSP.** Article L5111-1. [En ligne] 2015. http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006689867.

2. **Ministère de la Santé.** Définition d'un médicament. [En ligne] 23 Septembre 2013. http://www.sante.gouv.fr/definition-d-un-medicament.html.

3. **OMS, Department of vaccines and other biologicals.** *Regulation of vaccines: building on existing drug regulatory authorities.* 1999.

4. **OMS.** Perspectives Politiques de l'OMS sur les médicaments - Une réglementation pharmaceutique efficace : assurer l'innocuité, l'efficacité et la qualité des médicaments. [En ligne] Novembre 2003. http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s4960f/s4960f.pdf.

5. **EPRS, Service de recherche du Parlement européen et Scholz, Nicole.** Produits pharmaceutiques dans l'Union européenne - Le cadre légal des médicaments à usage humain. [En ligne] Avril 2015. http://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/IDAN/2015/554174/EPRS_IDA(2015)554174_FR.pdf.

6. **CONSEIL ET PARLEMENT EUROPÉEN, .** Directive 2001/83/CE.

7. **CSP.** Article L5121-8. [En ligne] Aout 2015. http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000021941987&cidTexte=LEGITEXT000006072665.

8. **LEEM.** Comment se décide une autorisation de mise sur le marché ? [En ligne] 2011. http://www.leem.org/article/lamm.

9. L'AMM et le parcours du médicament. *ANSM.* [En ligne] http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/L-AMM-et-le-parcours-du-medicament/(offset)/0.

10. **GSK.** Recherche & Développement - De la molécule au médicament. *www.gsk.fr.* [En ligne] http://www.gsk.fr/gsk/r_d/molecule.html.

11. **ICH.** The Common Technical Document. [En ligne] http://www.ich.org/products/ctd.html.

12. **Vetterhoeffer, Géraldine.** Grands principes de production des vaccins. *LEEM.* [En ligne] 2013. http://www.leem.org/sites/default/files/G%C3%A9raldine%20Vetterhoeffer%20-%2011.09.13_0.pdf.

13. **LEEM.** 50 questions sur les vaccins. [En ligne] http://www.leem.org/sites/default/files/50questionsvaccins.pdf.

14. **GlaxoSmithKline Biologicals, .** Brochure du site GSK Saint-Amand-les-Eaux. [En ligne] 2011. http://www.gsk.fr/gsk/gsk_france/pdf/brochure-stamand-2011.pdf.

15. **PQRI.** Process Robustness - A PQRI White Paper. [En ligne] 2006. http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDER/UCM268484.pdf.

16. **Eudralex.** Eudralex - Volume 4 - Chapter 5 - Points 5.34 et 5.35. [En ligne] http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/chapter_5.pdf.

17. —. Eudralex - Volume 4 - Annexe 15 - Point 5.9. [En ligne] http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/2015-10_annex15.pdf.

18. —. Eudralex - Volume 4 - Annexe 15 - Points 5.20 et 5.21. [En ligne] 10 2015. http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/2015-10_annex15.pdf.

19. —. Eudralex - Volume 4 - annexe 1 - point 68. [En ligne] http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/2008_11_25_gmp-an1_en.pdf.

20. **Commission Européenne.** Notice to Applicants - Medicinal products for human use - Presentation and format of the dossier Common Technical Document (CTD). [En ligne] Mai 2008. http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/b/update_200805/ctd_05-2008_en.pdf.

21. **FDA.** Guidance for Industry - M4: The CTD - General Questions and Answers. [En ligne] 2004. http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm073276.pdf.

22. —. Guidance for Industry - Content and Format of Chemistry, Manufacturing and Controls Information and Establishment Description Information for a Vaccine or Related Product. [En ligne] 1999. http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/Vaccines/ucm076612.htm.

23. **PMDA.** PMDA - Explanation of Application for Accreditation of Foreign Manufacturers. [En ligne] https://www.pmda.go.jp/files/000153619.pdf.

24. **ICH.** ICH Q10. [En ligne]

25. **IFPMA.** IFPMA - The complex journey of a vaccine. [En ligne] http://www.ifpma.org/wp-content/uploads/2016/01/TheComplexJourneyofaVaccinePRINT-EN.pdf.

26. **CSP.** Article R5121-21-2. [En ligne] http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do;jsessionid=ABBDE14A40E76501AD8D3FF1EF084E6E.tpdila08v_1?idArticle=LEGIARTI000018776268&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20151230.

27. **Commission Européenne.** Notice to Applicants - Volume 2A - Procedures for marketing authorisation - Chapter 1 Marketing Authorisation. [En ligne] Juin 2013. http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/a/vol2a_chap1_2013-06_en.pdf.

28. **Davidson, Alistair.** TOPRA - Regulatory Strategy for the Emerging Markets - Far East, Africa, Middle East, Latin America. [En ligne] http://www.topra.org/CMDownload.aspx?ContentKey=6ef6c81e-c2ff-4328-862a-91ab46d2ccc8&ContentItemKey=5403501d-86df-40cb-a8f3-b92f86501cdf.

29. **ANSM.** ANSM - Qu'est-ce que la pharmacopée ? [En ligne] http://ansm.sante.fr/Activites/Pharmacopee/Qu-est-ce-que-la-Pharmacopee/(offset)/0.

30. **OMS.** GUIDELINES ON STABILITY EVALUATION. [En ligne] http://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/stability/Microsoft%20Word%20-%20BS%202049.Stability.final.09_Nov_06.pdf?ua=1.

31. **CSP.** *Article R5121-41-1.*

32. **Eudralex.** Eudralex - Volume 2A - Guidelines on the details of the various categories of variations. [En ligne] http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/c_2013_2008/c_2013_2008_pdf/c_2013_2804_en.pdf.

33. **Health Canada.** Guidance for Industry - Management of Drug Submissions - Appendix 3. [En ligne] Decembre 2013. http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/prodpharma/applic-demande/guide-ld/mgmt-gest/mands_gespd-eng.pdf.

34. **US Government Publishing Office.** 21 CFR 601.12. [En ligne] Avril 2015. http://www.ecfr.gov/cgi-bin/text-idx?SID=ae8987953cb56fe403c2fae3a383faad&mc=true&node=se21.7.601_112&rgn=div8.

35. **Health Canada.** Post-Notice of Compliance Changes: Quality Document - Appendix 3 - reference 41.c. [En ligne] http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/prodpharma/applic-demande/guide-ld/postnoc_change_apresac/noc_pn_quality_ac_sa_qualite-final-eng.pdf.

36. **FDA.** Guidance for industry - Change to an Approved Application: Biologicals Product - reference III.7. [En ligne] http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/Blood/UCM170166.pdf.

37. **Massa, T.** Industry Perspective on ICH Q10. [En ligne] Décembre 2008. http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/Training/GCG_-_Endorsed_Training_Events/APEC_LSIF_JCCT_workshop_Beijing__China_Dec_08/Day_2/Industry_perspective_Tobias.pdf.

38. **CSP.** Article L5124-3. [En ligne] Décembre 2015. http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006689977&dateTexte=&categorieLien=cid.

39. **ANSM.** Bonnes Pratiques de fabrication - N° 2015/12 bis. [En ligne] http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/sts_20150012_0001_p000.pdf.

40. **GSK.** ICH Q10 and Change Management: Enabling Quality Improvement. [En ligne] http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/Manufacturing/UCM334583.pdf.

41. —. Intranet GSK. [En ligne] http://www.gsk.com/.

42. **EMEA.** Reflection paper on a proposed solution for dealing with minor deviations from the detail described in the Marketing Authorisation for human and veterinary Medicinal Products (Rev1). [En ligne] Janvier 2009. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2009/10/WC500004694.pdf.

43. **LEEM.** Le médicament : un produit pas comme les autres. *LEEM.* [En ligne] Mai 2011. http://www.leem.org/article/qu-est-ce-qu-un-medicament.

44. **ANSM.** L'ANSM - Directions métiers - Evaluation. [En ligne] http://ansm.sante.fr/L-ANSM2/Directions-metiers/Evaluation/(offset)/1.

45. **vaccineseurope.** How are vaccines produced? [En ligne] http://www.vaccineseurope.eu/about-vaccines/key-facts-on-vaccines/how-are-vaccines-produced/.

46. **Eudralex.** [En ligne] http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/2008_11_25_gmp-an1_en.pdf.

47. **EPRS.** Produits pharmaceutiques dans l'union européenne. [En ligne] Novembre 2015. http://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/IDAN/2015/554174/EPRS_IDA(2015)554174_FR.pdf.

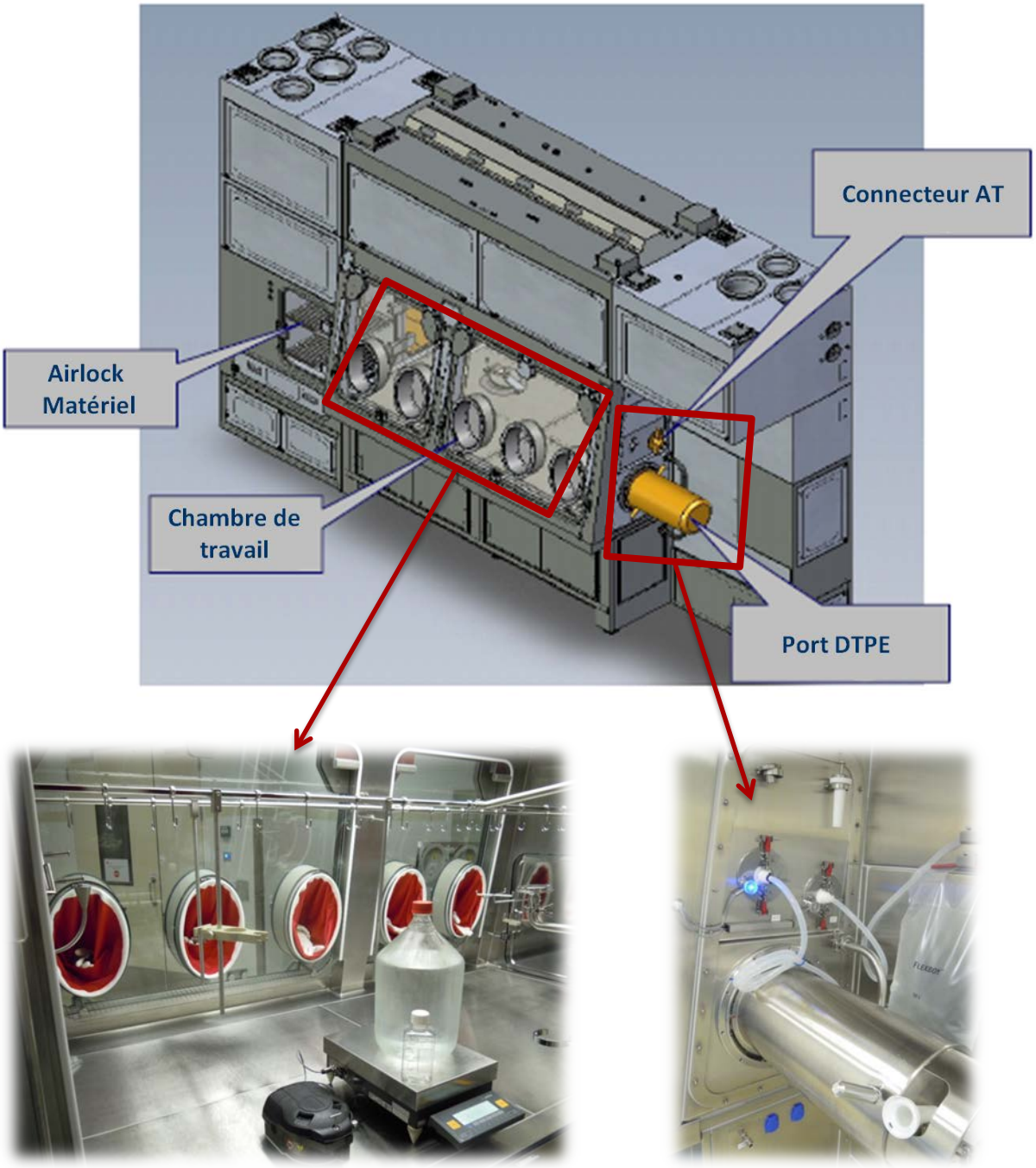
48. **Commission Européenne.** RÈGLEMENT (CE) No 1234/2008 DE LA COMMISSION du 24 novembre 2008. [En ligne] http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2008_1234/reg_2008_1234_fr.pdf.

49. **ANSM.** Autorisation de Mise sur le Marché de Médicaments à usage humain - Avis aux demandeurs. [En ligne] http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/ae1f0487eee12fc471179ecda8ccb21d.pdf.

50. **FDA.** Guidance for industry - Change to an Approved Application: Biologicals Product. [En ligne] Juillet 1997. http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/Blood/UCM170166.pdf.

Annexe 1 : Description d'un isolateur de formulation

L'isolateur de formulation est constitué d'une chambre de travail et de trois 'airlock' qui permettent l'entrée du matériel et des produits en cours de production. Il est également équipé de port DTPE permettant l'entrée de matériel autoclavé en container DPTE, ainsi que de ports AT permettant de relier aseptiquement une cuve à l'isolateur.



Annexe 2 : arborescence du Module 3 dans le dossier CTD (20)

Module 3 : Qualité	
3.1: Table des matières du Module 3	
3.2: Corps des données	
Substance active: 3.2.S.	**Produit fini: 3.2.P.**
1 Information générale (propriétés physico-chimiques) 1.1 Nomenclature 1.2 Structure 1.3 Propriétés générales	**1 Description et composition du produit fini**
	2 Développement pharmaceutique (formulation, choix du procédé…) 2.1 Composition du produit fini 2.2 Produit fini 2.3 Développement du procédé de fabrication 2.4 Conditionnement 2.5 Attributs microbiologiques 2.6 Compatibilité
2 Fabrication (procédé de synthèse, validation…) 2.1 Fabricant(s) 2.2 Description du procédé de fabrication et des contrôles en cours 2.3 Contrôle des matières	**3 Fabrication** (procédé de fabrication, étapes critiques, validation…) 3.1 Fabricant(s) 3.2 Composition 3.3 Description du procédé de fabrication et des contrôles en cours

Substance active: 3.2.S.	Produit fini: 3.2.P.
2.4 Contrôles des étapes critiques et des produits intermédiaires 2.5 Validation et/ou évaluation du procédé 2.6 Développement du procédé de fabrication	3.4 Contrôles des étapes critiques et des produits intermédiaires 3.5 Validation et/ou évaluation du procédé
3 Caractérisation (structure, impuretés) 3.1 Elucidation de la structure et autres caractéristiques 3.2 Impuretés	**4 Contrôle des excipients** (risque TSE) 4.1 Spécification(s) 4.2 Méthodes analytiques 4.3 Validation des méthodes analytiques 4.4 Justification des Spécifications 4.5 Excipients d'origine humaine ou animale 4.6 Nouvel excipient
4 Contrôle de la substance active (spécifications, méthodes analytiques) 4.1 Spécifications 4.2 Méthodes analytiques 4.3 Validation des méthodes analytiques 4.4 Analyses de lot 4.5 Justification des spécifications	**5 Contrôle du produit fini** (méthodes analytiques, validation, impuretés - résultats analyse de lot -> conformité aux spécifications) 5.1 Spécification(s) 5.2 Méthodes analytiques 5.3 Validation des méthodes analytiques 5.4 Analyses de lot 5.5 Caractérisation des impuretés 5.6 Justification des Spécification(s)
5 Substances de référence	**6 Substances de référence**
6 Système de Conditionnement	**7 Système de Conditionnement**
7 Stabilité 7.1 Résumé stabilité et conclusions 7.2 Protocole d'étude de stabilité post-autorisation 7.3 Données de stabilité	**8 Stabilité** 8.1 Résumé stabilité et conclusions 8.2 Protocole d'étude de stabilité post-autorisation 8.3 Données de stabilité

Annexes: 3.2.A.
1 Installations et équipements
2 Evaluation du risque induit par une contamination potentielle par des agents adventices
3 Excipients
Information Régionale: 3.2.R
Informations additionnelles spécifiques à chaque région