

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

**Soutenue publiquement le 16 Mai 2018
Par M. Pierre-Antoine Georges Jean-Marie PIAT**

Titre
**Le changement industriel en production, exemple dans une entreprise de
médicaments dérivés du sang**

Membres du jury :

Président : Mme le Professeur Anne Gayot

Directeur, conseiller de thèse : Mme le Professeur Florence Siepmann

Assesseur(s) : M. Ludovic Demoor ; Responsable d'Unité de Production. M. Jimmy Leroy ; Pharmacien de production



Faculté de Pharmacie de Lille



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

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Damien CUNY
Vice-présidente Formation :	Lynne FRANJIÉ
Vice-président Recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président Relations Internationales :	François-Olivier SEYS
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-Doyen et Assesseur à la Recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux Relations Internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur à la Vie de la Faculté et aux Relations avec le Monde Professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la Pédagogie :	Benjamin BERTIN
Assesseur à la Scolarité :	Christophe BOCHU
Responsable des Services :	Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	EI Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie

M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Lab. de Médicaments et Molécules

Liste des Maîtres 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 Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
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.	BOSC	Damien	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Lab. de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique

Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
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	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation

Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

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

Professeur Associés - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Hai Pascal	Lab. Médicaments et Molécules
M.	DHANANI	Alban	Droit et Économie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie

Table des matières

Introduction :	5
I- Le change control en production	7
I-A L'assurance de la qualité et l'amélioration continue.	7
I-B les Changements dans le domaine industriel ou change control	11
I-C Les BPF partie III : Les exigences ICH Q9 pour la mise en place du change control .	14
I-D Les BPF partie III : ICH Q10 et les systèmes de gestion du changement	15
I-E Appréciation des impacts réglementaire et impact état qualifié	18
II- Les contraintes liées à la production des médicaments dérivés du sang	22
II-A Les médicaments dérivés du sang.	22
II-B Les contraintes liées à la production de médicaments par répartition aseptiques.	27
III- Exemple d'un travail de change control et de sa mise en exploitation	31
III-A Les produits fabriqués sur la ligne de production « Tourmaline » chez LFB Biomédicaments.	32
III-B La Ligne de production seringue	34
III-C Les contrôles en cours de production et le système de pesée.	40
III-D Le plan de prélèvement des IPC de la ligne seringue.	41
III-E Analyse des données	43
III-F Dédoublage de la carte de contrôle	46
III-G Règle des premiers NEST /Réévaluation des risques de non-conformité en début de production.	47
III-H Diminution du nombre de prélèvements par point de prélèvement et vérification de la conformité des pesées	47
III-I Réévaluation du système de dérives	49
III-J Présentation du projet au pôle assurance qualité	50
III-K Création de la demande de changement industriel : « réduction du plan d'échantillonnage de contrôle et d'ajustage des poids lors des répartitions seringues sur la ligne Tourmaline. »	51
III-L Réunion pluridisciplinaire de demande de changement.	56

III-M Rédaction des procédures, formation et prise de connaissance.	57
III-N Incidence prévisionnelle sur la production-Bilan des économies et rendement	63
III-O Incidence réelle sur la production : Bilan à trois lots.	63
Conclusion.....	65
Bibliographie.	66

Remerciements

Je tiens à remercier toutes les personnes qui m'ont soutenu durant mes études dans les bons comme les mauvais moments, de m'avoir poussé quand on ne me croyait pas capable d'y arriver.

Merci à mes parents et à ma grand-mère d'avoir été là,

Merci à mes amis, Guillaume, Pierre-Antoine, Mathilde, Corentin, Sarah, Valentine, Aurore, Charles-Vianney, Justine, Nicolas, Lotfi, Amre, Hicham, Jonathan, Diane et ceux que j'oublie.

Merci à l'équipe du Master 2 pharmacie galénique industrielle, en particulier à Mme Siepmann et Mme Gayot, ainsi que tous les étudiants du master.

Merci à l'équipe du LFB, et en particulier M. Jimmy Leroy mon maître de stage, M. Ludovic Demoor pour avoir accepté de suivre cette thèse, Mlle Magalie Lecomte, Mme Elise Villers, M. Jean Patrick Nonn, Mme Michèle Couteau, ainsi que l'intégralité des techniciens de la zone Répartition et Mirage Belfort.

Abréviations :

AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament
ANVISA	Agence nationale de vigilance sanitaire (autorité brésilienne)
AQL	Acceptance Quality Limit.
BPF	Bonnes pratiques de fabrications des médicaments
CAPA	Corrective Action-Preventive Action
CC	Change control
CSP	Code de santé Publique
CTD	Common Technical Document
DCI	Demande de changement industriel
EMA	European Medicine Agency (agence européenne du médicament)
FDA	Food & Drug Administration
GMP	Good manufacturing Practice
ICH	International conference on harmonization
IPC	In process Control
ISO	International Organisation for Standardization
LD	Ligne Directrice
LFB	Laboratoire de Fractionnement des Biotechnologies.
MEE	Mise en Exploitation
MFP	Mise en forme Pharmaceutique
SQP	Système de qualité pharmaceutique
ZAC	Zone à atmosphère contrôlée.

Liste des figures :

Figure 1 Pyramide de l'assurance qualité.....	8
Figure 2 La roue de Deming, principal outil de l'amélioration continue.....	10
Figure 3 Application du système de gestion des changements tout au long du cycle de vie du produit.....	16
Figure 4 Caractéristiques du système de gestion des changements	17
Figure 5 Processus de qualification validation.....	20
Figure 6 Les différents produits issus du plasma	23
Figure 7 Le fractionnement des médicaments dérivés du plasma.	25
Figure 8 Les différentes activités possibles dans les classes de ZAC.....	28
Figure 9 Limites particulières en ZAC.....	29
Figure 10 Présentation commerciale de la spécialité Gammatétanos ®	32
Figure 11 Clostridium Tetani	33
Figure 12 Ig HBs 1ml	34
Figure 13 Présentation du Nest à seringue.	36
Figure 14 La ligne de répartition Tourmaline.....	37
Figure 15 Plan aérien de la machine Tourmaline.....	38
Figure 16 Le montage de répartition aseptique de la ligne Tourmaline.....	39
Figure 17 Les flux de matière de la ligne tourmaline.	40
Figure 18 Dédoublage de la carte de contrôle par Nest	46
Figure 19 Norme ISO 2859-1 Normal Inspection	53
Figure 20 Norme ISO 2859-1 Reduced inspection	53
Figure 21 Norme ISO 2859-1 Inspections & Samples	54
Figure 22 How to reduce inspection	55
Figure 23 Valeur en alerte haute.....	59
Figure 24 Valeur en alerte basse	60
Figure 25 Valeur hors tolérance haute.....	61
Figure 26 Valeur hors tolérance basse	61
Figure 27 Valeur cible.....	62

Introduction :

La production de médicaments n'est pas permise à toute entité ou entreprise. Seul un laboratoire pharmaceutique agréé peut recevoir l'autorisation de produire une spécialité pharmaceutique. Cette autorisation est donnée par l'autorité de santé compétente. Un laboratoire pharmaceutique doit obligatoirement répondre aux exigences réglementaires des pays dans lesquels ses médicaments sont distribués. En France et pour la France, les médicaments doivent être produits en conformité avec les bonnes pratiques de fabrication qui découlent en grande partie des « European Good Manufacturing Practice ».

La qualité et la production d'un médicament évoluent tout au long du cycle de vie du produit pour permettre au patient de toujours recevoir le traitement qui correspond à ses besoins et à sa pathologie. D'autre part une industrie pharmaceutique est une entreprise qui pour vivre et se développer, s'implique dans la qualité des médicaments qu'elle produit ; ainsi on entend par gestion de la qualité ou management de la qualité un ensemble d'activités qui regroupe la planification de la qualité, l'amélioration, l'assurance de la qualité et la maîtrise de la qualité. Au niveau pharmaceutique, la qualité passe souvent par la mise en conformité par rapport à des textes réglementaires, des normes (ex ISO 9001, ISO 14698), et des standards. La gestion du risque qualité a été incluse dans les BPF au travers du texte « International Conference on Harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use » Quality Risk Management, plus connu sous le nom d'ICH Q9.

En industrie pharmaceutique, l'amélioration continue passe par un système de changement industriel ou « change control ». Littéralement on peut traduire Change Control par contrôle du changement. Le change control est une exigence réglementaire pour l'amélioration et l'évolution d'un process. On peut visualiser l'amélioration continue par le système OPDCA : « Observe, Plan, Do, Check, Act », encore appelée roue de Deming. Le changement industriel encadre ces évolutions, les analyse et les trace afin de justifier la raison de ces changements.

Dans une première partie le change control sera défini puis abordé sous son aspect réglementaire de par les textes qui le décrivent et l'encadrent ainsi que sur les recommandations internationales pour sa mise en place

Dans une deuxième partie, nous aborderons la complexité liée à la production de médicaments dérivés du plasma et le contexte précis de production d'une ligne de répartition aseptique en seringue.

En troisième partie un exemple de change control sera détaillé dans le cadre de la production de ces mêmes médicaments dérivés du plasma humain.

I- Le change control en production

I-A L'assurance de la qualité et l'amélioration continue.

La fabrication des médicaments dans l'industrie se doit de répondre aux exigences des autorités de santé en terme de qualité ; c'est-à-dire une réponse correcte aux exigences réglementaires et pharmaceutiques, de sécurité d'utilisation pour le patient et d'efficacité. La qualité se travaille comme l'amélioration continue ; on a un renouvellement perpétuel entre la qualité attendue et donc la qualité que l'on programme pour répondre à ces attentes. Cette qualité programmée est ensuite réalisée et la réalisation de cette amélioration est perçue comme répondant ou non à la qualité attendue. La gestion d'un système qualité est très coûteuse pour une entreprise pharmaceutique, que ce soit dans l'amélioration des process, des exigences en matière de sécurisation de la production, du maintien des textes réglementaires liés à la mise sur le marché des médicaments ; Il est donc fondamental pour une entreprise pharmaceutique de ne pas tomber dans un système de sur qualité plus complexe à maintenir et de s'impliquer dans l'optimisation des coûts des process de fabrication pour dégager du bénéfice.

On peut observer la qualité sous deux points de vue :

D'un point de vue externe la qualité d'un produit ou d'un service s'exprime par la réponse correcte aux besoins formulés par le client et par ses attentes. D'un point de vue interne, la qualité est représentée par la maîtrise et l'amélioration continue ¹ du fonctionnement de l'entreprise. Les bénéficiaires de la qualité sont alors les personnes internes à l'entreprise mais aussi les clients. On peut donc dire qu'un système qualité performant permet d'améliorer aussi bien la qualité externe et la qualité interne.

L'assurance de la qualité est un moyen de prévenir des erreurs ou des défauts dans la fabrication des médicaments et d'éviter les problèmes. La norme ISO 9000 ² définit l'assurance de la qualité comme partie de la gestion de la qualité axée sur la confiance que les exigences en matière de qualité seront correctement remplies.

Cette prévention des défauts dans l'assurance qualité diffère subtilement de la détection et du rejet des défauts dans le contrôle de la qualité.

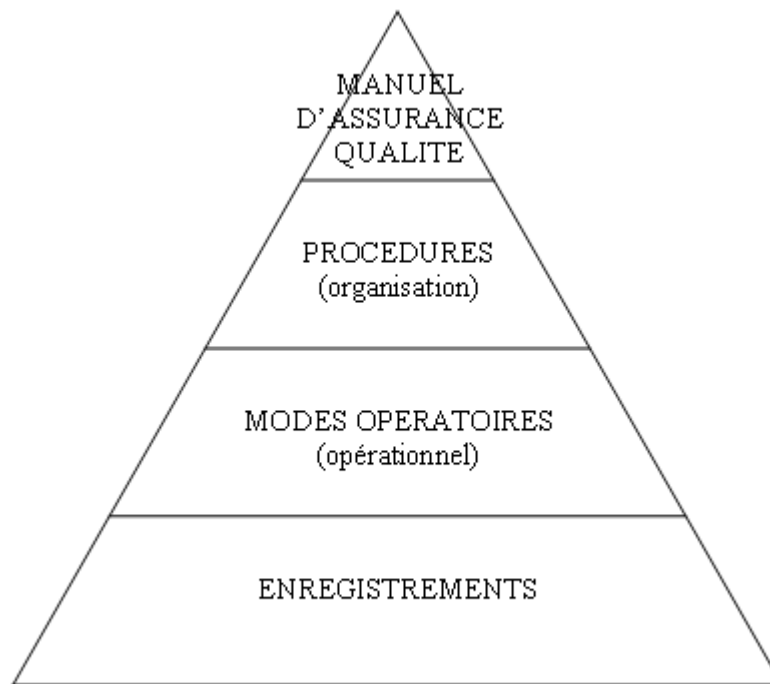


Figure 1 Pyramide de l'assurance qualité

La pyramide de l'assurance qualité illustre comment les données nécessaires à la qualité sont organisées. La qualité et la traçabilité des opérations en industrie sont d'abord basés sur des enregistrements de données brutes. Ce sont ces enregistrements qui permettent de constituer les dossiers de fabrication. Ces enregistrements sont encadrés par des modes opératoires qui servent au recueil des données. Les procédures décrivent l'organisation de la partie opérationnelle. Pour finir on peut définir les procédures comme le reflet des exigences des manuels qualité tel les Bonnes Pratiques de Fabrication ou les pharmacopées, adaptée au fonctionnement de l'entreprise et des produits qu'elle manufacture. Les manuels qualité sont des ouvrages opposables.

Au sein de cette pyramide de la qualité des contrôles doivent être effectués pour assurer un bon fonctionnement du système de qualité. Un système qualité doit être géré, contrôlé et audité.

On peut définir :

-La gestion de la qualité ou management de la qualité comme la discipline regroupant l'intégralité des méthodes et des concepts visant à satisfaire les clients d'un organisme (entreprise ou institution réglementaire) et à fournir les produits conformément à leurs attentes. Le management de la qualité doit permettre d'améliorer la qualité. De nos jours le management est orienté vers un système de qualité totale.

-Le contrôle de la qualité se définit comme l'opération permettant de mesurer, examiner, passer au crible différentes caractéristiques d'une entité pour les comparer aux résultats attendus. Le contrôle qualité n'est pas un procédé binaire puisque l'on peut admettre qu'un produit soit : conforme, non conforme devant être rejeté intégralement, non conforme pouvant être partiellement accepté ou non conforme pouvant être accepté suite à investigation sur déviation identifiée.

-L'audit qualité est un processus systématique de la qualité, qui est indépendant du contrôle qualité et du management de la qualité. C'est un système objectif qui se base sur les faits observés. Les items inspectés répondent souvent à des normes réglementaires, comme les normes ISO, ou les BPF. L'auto inspection est une exigence des BPF³ (1.4.xvii).

L'assurance de la qualité comprend des activités administratives et de procédures mises en œuvre dans un système de qualité et ce, afin que les exigences et les objectifs d'un produit, service ou activité soient remplis. C'est la mesure systématique, la comparaison avec une norme, la surveillance des processus et une boucle de rétroaction associée (système déviation et système CAPA⁴) qui confèrent la prévention des erreurs.

Quand un enregistrement de données diffère du résultat attendu, on parle alors de déviation au processus.

CAPA est un acronyme anglais signifiant « *Corrective Action, Preventive Action* ». On entend par système CAPA, un système permettant de contrôler les processus et de palier à ces défauts par le biais d'actions correctives et d'actions préventives. Plus un système CAPA est développé, meilleure sera la maîtrise du processus. Le but

final de ce système est de palier à toutes les éventualités d'un processus en répondant à toutes les dérives d'un système.

L'amélioration continue naît de ce système CAPA car souvent l'amélioration des équipements et des process est une réponse à un besoin. Les BPF formulent l'amélioration continue au sein du système qualité pharmaceutique comme identifiée suite à une revue du système par la direction pour identifier les opportunités d'amélioration continue des produits, des processus et du système lui-même. Et par conséquent l'amélioration continue s'inscrit dans l'assurance qualité car toute donnée provenant d'une l'amélioration doit trouver reflet dans la traçabilité des données et le bon suivi des changements.

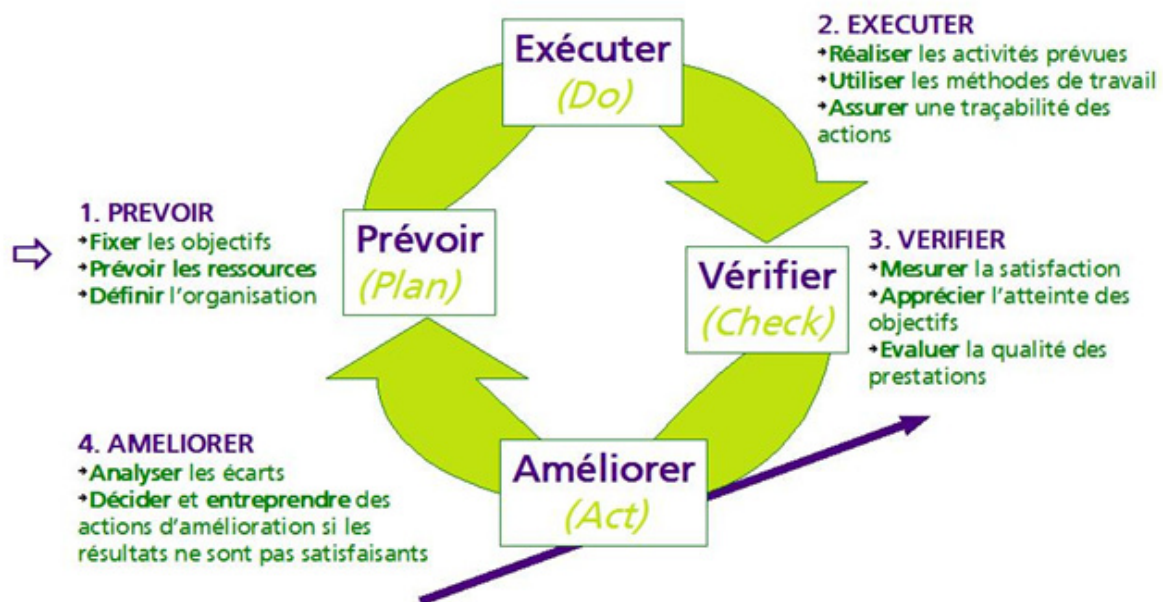


Figure 2 La roue de Deming, principal outil de l'amélioration continue d'après Walter A. Shewhart.

C'est cette traçabilité du changement qui constitue ce que l'on appelle le « *change control* », traçabilité obligatoire pour le bon fonctionnement du système qualité pharmaceutique. Cette traçabilité inclue toutes les étapes depuis les propositions où les innovations suggérées, aux investigations nécessaires pour évaluer les impacts potentiels du changement et en définitif à la mise en place de celui-ci.

I-B les Changements dans le domaine industriel ou change control

Qu'est-ce qu'un change control ?

On entend par Changement selon LD15 EUGMP⁵ :

« Toute modification temporaire ou définitive pouvant affecter une matière première, un composant du produit, un matériel de production l'environnement ou le site de fabrication, une méthode de production ou d'essai, un flux logistique, ou tout autre modification susceptible d'influer sur la qualité du produit, la reproductibilité ou la performance du procédé. »

Les agences réglementaires de santé comme l'ANSM⁶, l'ANVISA⁷ ou la FDA mettent en avant le change control comme unique moyen de garantir une bonne maîtrise des procédés et de la qualité des produits concernés. Le change control concerne une modification d'un processus ou d'une méthode déjà existante, mais pas la création/l'instauration d'un nouveau système.

Selon les BPF la maîtrise des changements est un système formel par lequel des représentants qualité 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.

Chaque changement industriel doit être tracé le plus minutieusement possible.

La maîtrise du change control nécessite la maîtrise des deux flux principaux que sont : le flux de demande de changement industriel (DCI) et le flux de mise en exploitation (MEE).

En entreprise, on verra le change control comme une matière pluridisciplinaire ; il nécessite d'être étudié d'un point de vue sécurité/environnement, d'un point de vue qualité du médicament, d'un point de vue production, d'un point de vue qualification/validation et aussi d'un point de vue réglementaire. L'implication de différents experts métier complexifie souvent la mise en place des changements.

Chaque dossier de changement inclut un changement de procédure pour être en conformité avec ICH Q10 (Quality Management System) : c'est-à-dire que l'on formalisera le risque patient au travers du questionnaire d'études d'impact qui comporte les items suivants :

- aspect réglementaire

- aspect qualification/validation

→ Ces deux aspects sont les plus importants et aident à la détermination de l'impact du niveau de change.

- impacts sur les contrôles

- impacts sur les autres sites/services

- impacts sur les fournisseurs et sous-traitants

- impacts extérieurs

- impacts sur les équipements les locaux ou les environnements (ZAC)

- impacts sur les utilités et la maintenance

- impacts sur l'organisation et la logistique

- impacts sur les systèmes informatisés

- impacts documentaire

- impacts sur le personnel

Outre le risque patient on formalisera l'impact budgétaire lorsque le changement nécessite un investissement.

Les dossiers de changement visent à encadrer les modifications sur les éléments suivants :

- matières ou articles à usage pharmaceutique soumis à agrément

- équipement de production et / ou automates associés
- environnement atelier et sites de fabrication
- méthode de production
- méthode de nettoyage des locaux et des équipements
- méthode de contrôle et d'essais
- spécifications de production ou de contrôle
- conditions de conservation, stockage et transport

Le change control est un exercice pluridisciplinaire complexe qui peut faire entrer en jeu plusieurs acteurs. En entreprise on peut aller jusqu'à différencier :

Le demandeur du change control est le porteur initial de la demande et s'assure d'apporter une description synthétique et complète du changement ainsi que tous les éléments nécessaires à son analyse.

Le responsable du système ou le responsable de l'activité est la personne en charge du système soumis au changement. Il s'assure que les services impactés par la modification ont été identifiés et informés. Il vérifie que les dépenses liées à la modification ont été budgétées. Il s'assure aussi que la date souhaitée de mise en exploitation soit bien en phase avec les priorisations des différents comités. Il est le responsable hiérarchique du demandeur.

Le responsable du changement est la personne en charge du suivi et de la coordination des plans d'action, du suivi et du bon respect des délais fixés et des actions d'information et de communication sur le changement. Il s'assure de l'avancée des dossiers enregistrés et également de la cohérence d'enchaînement des actions. Son interlocuteur principal est le coordinateur. Il est la personne qui a le plus intérêt à la réalisation du changement. Il clôture les tâches après vérifications.

Quelle est la différence entre un changement et une déviation ?

Un changement industriel résulte d'une modification permanente ou non permanente mais planifiée alors qu'une déviation est un écart constaté par rapport aux référentiels (constaté pendant ou après la fabrication).

Dans un cas comme dans l'autre, c'est l'assurance qualité qui prendra la décision d'autoriser la Mise en Exploitation du changement ou le devenir du lot en cas de déviation.

Comment différencier les changements :

En entreprise on peut classer les changements en fonction des impacts réglementaires sur les autorisations de mise sur le marché (où il sera alors nécessaire de mettre en place une variation d'AMM) et des impacts sur l'état qualifié/validé des procédés.

Par exemple : on peut déterminer qu'un changement comportant impact réglementaire et impact état qualifié/validé sera plus complexe à traiter, qu'un changement comportant impact réglementaire sans impact état qualifié, qui lui-même sera plus complexe à traiter qu'un changement comportant un impact état qualifié mais pas d'impact réglementaire qui lui-même sera plus complexe à traiter qu'un changement que l'on peut appeler autre (sans impact réglementaire ni impact état qualifié/validé)

I-C Les BPF partie III : Les exigences ICH Q9 pour la mise en place du change control

Les principes de gestion des risques sont effectivement utilisés dans de nombreux domaines des entreprises et du gouvernement, notamment la finance, l'assurance, la sécurité professionnelle, la santé publique, la pharmacovigilance et par les organismes qui réglementent ces industries. Bien qu'il existe aujourd'hui des exemples d'utilisation de la gestion des risques qualité dans l'industrie pharmaceutique, ils sont limités et ne représentent pas la totalité des contributions que la gestion des risques peut offrir.

Le change control dans sa mise en place a pour nécessité d'évaluer le risque du changement, de contrôler le risque du changement et de communiquer sur le risque inhérent au changement.

L'évaluation des risques ou Risk assessment (ICH Q9 4.3) nécessite de se poser les bonnes questions concernant ce qui pourrait potentiellement mal se passer, sur l'évaluation de la probabilité que le changement aille mal et sur les conséquences possibles du changement.

Par ces questions, on cherchera à identifier le risque, à l'analyser et à le comparer aux risques déjà existants pour déterminer si ce changement améliorera les conditions de productions ou la qualité globale du produit.

Le contrôle du risque (ICH Q9 4.4) intègre quant à lui les notions de réduction du risque (Que puis-je mettre en place pour diminuer mon risque ?) et les notions d'acceptabilité du risque. (Dans quelles mesures puis je accepter ce risque ? Est-ce que mon risque est à un niveau acceptable ? Ma balance bénéfice risque est-elle favorable avec mon changement ?)

On peut dire que la majeure utilité d'ICH Q9⁸ dans le change control, résulte d'une méthodologie de mise en place d'action de mise en place du changement et de surveillance du changement après mise en exploitation.

I-D Les BPF partie III : ICH Q10 et les systèmes de gestion du changement

Développement pharmaceutique	Transfert de technologies	Fabrication commerciale	Arrêt du produit
Les changements sont une partie inhérente au développement des processus. Ils doivent être documentés ; les formalités du processus de gestion des changements doivent être consistantes avec le stade de développement pharmaceutique.	Le système de gestion des changements doit fournir une gestion et une documentation des ajustements réalisés sur les processus durant les activités de transfert de technologies.	Un système établi de gestion des changements doit être mis en place pour la fabrication commerciale. Une supervision par le département qualité doit fournir l'assurance de l'utilisation appropriée des approches scientifiques et basées sur les risques.	Tout changement effectué après l'arrêt de commercialisation d'un produit doit être fait au travers d'un système approprié de gestion des changements.

Figure 3 Application du système de gestion des changements tout au long du cycle de vie du produit d'après les Bonnes Pratiques de Fabrication.

Le changement peut intervenir à tous les stades du cycle de vie du médicament. Pour ce qui est de la production nous nous intéressons plus aux parties de transfert de Technologies (comme par exemple la transposition industrielle), la Fabrication commerciale (améliorations de process, de logiciel, changements d'équipements, de fournisseurs de matières premières par exemple) ou d'arrêt du produit.

Le but D'ICH Q10⁹ « Pharmaceutical Quality System » est de décrire un modèle pour un système de management de la qualité efficace qui est basé sur les normes ISO, les GMP et vient compléter les notions décrites dans ICH Q8 (R2)¹⁰ et ICH Q9 QRM (ICH Q10 1.1)

ICH Q10 a pour objectif de maintenir et d'établir un état de contrôle de la qualité, et de faciliter l'amélioration continue. (1.5.2. 1.5.3)

Le paragraphe 3.2.3 d'ICH Q10 concerne le « Change Management System ». Ce paragraphe décrit en 4 points a b c et d ce que le changement industriel devrait inclure dans son processus depuis l'idée jusqu'au suivi après la mise en place ; Dans le cadre de l'amélioration continue et de la production seuls les points a, c et d ont de l'importance. Le point b relève plus de l'autorisation marketing relative aux régions de distribution du produit.

- a) Il faut évaluer les changements proposés en formulant une analyse de risque pour établir quel est le niveau de risque lié au changement au travers des questions menant à savoir si le projet de changement est facteur de risques, identifier ces risques et savoir comment les gérer.
- c) Il faut évaluer le changement selon les différents pôles d'expertises : c'est-à-dire que le changement doit être évalué sous les points de vue de la production, du développement, de la qualité, des affaires réglementaires et médicales pour s'assurer que le changement demandé est bien justifié et sous quelles conditions le changement doit être mis en place. Il faut évaluer les impacts sur l'état qualifié/ validé du process et les impacts réglementaires
- d) Il faut pouvoir apprécier après mise en exploitation du changement, si les objectifs ont bien été atteints et si les effets ne sont pas délétères si le résultat est bien en adéquation avec l'analyse de risque et si le changement apporte une réelle amélioration.

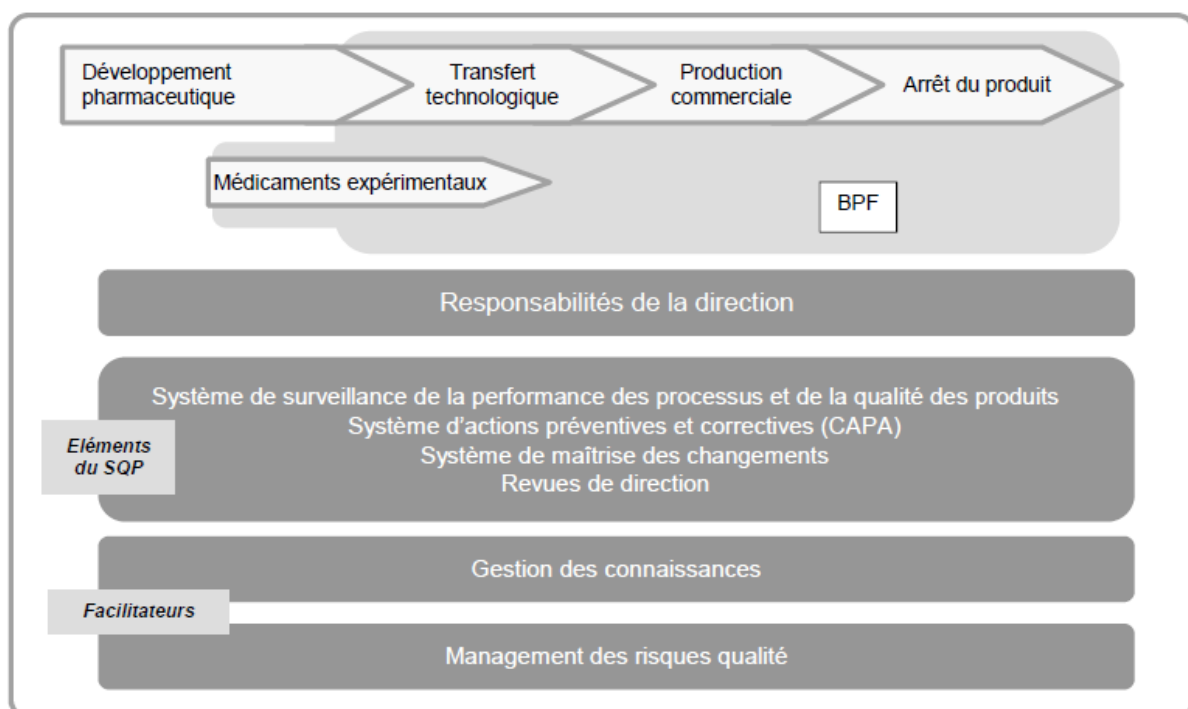


Figure 4 Caractéristiques du système de gestion des changements

I-E Appréciation des impacts réglementaires et impacts états qualifiés

Un changement industriel doit être justifié et tracé. Chaque changement soulève des questions lors de sa mise en place. Les questions les plus importantes à se poser sont axées sur la faisabilité du changement vis à vis des textes réglementaires et sur la faisabilité vis-à-vis de l'état qualifié du process de production. Certains changements ne seront pas réalisables car les textes réglementaires n'autorisent pas ce changement.

Qu'est-ce qu'un impact réglementaire ?

On peut décrire un impact réglementaire comme une interaction entre le changement que l'on veut initier et les textes opposables en vigueur ainsi que les textes internes de l'entreprise où sont manufacturés les médicaments.

⇒ Quels sont les textes réglementaires à surveiller ?

Les textes réglementaires opposables à la fabrication des spécialités pharmaceutiques ne sont pas modifiables sauf dans le cas de l'autorisation de la mise sur le marché.

Les Good Manufacturing Practice Guidelines sont établies dans le but de donner des lignes directrices dans la manière de produire et d'assurer la qualité des médicaments. Les GMP correspondent à nos bonnes pratiques de fabrications françaises, exception faites que pour s'appliquer en France les guidelines GMP sont soumises à une transposition dans le Droit français du Code de la Santé Publique.

Les Bonnes Pratiques de Fabrication sont définies comme « élément de l'assurance de la qualité » par l'Organisation Mondiale de la Santé : elles garantissent en ce sens que les produits soient contrôlés et fabriqués uniformément et selon des normes de qualité adaptées à leur utilisation. Ces spécifications sont décrites dans l'Autorisation de mise sur le marché de chaque produit. C'est le CSP ¹¹ qui impose l'application des BPF aux industries réalisant des activités pharmaceutiques. Dans un premier temps c'est au niveau de l'Europe que les BPF sont décrétées puis c'est ensuite l'Agence National de Sécurité du Médicament qui transpose ces BPF. Les BPF sont

opposables à la fabrication des médicaments et des principes actifs, leurs grands principes reposent sur : le contrôle via analyses et audits réguliers afin d'assurer la conformité aux spécifications, les formations aux postes de travail, les exigences en matière de propreté et d'hygiène pour protéger les produits de toutes sortes de contaminations croisées, La traçabilité de toutes les actions entreprises (dont le change control) et aussi l'aspect de qualification/validation des systèmes et équipements de manière formelle (qualification prospective) et régulière (validation périodique).

L'utilisation des pharmacopées est aussi obligatoire comme texte réglementaire. On peut citer la pharmacopée Européenne dont la dernière version en vigueur est la version 9, la pharmacopée française¹² et l'USP¹³ (pharmacopée américaine). Ces ouvrages sont constitués de monographies. Une monographie est un ensemble de spécifications permettant de décrire les taux de pureté et les méthodes d'identifications des matières premières et préparations entrant dans la fabrication des médicaments.

Les pharmacopées, les BPF et les GMP sont des textes que l'on ne peut pas modifier. Un impact réglementaire d'un change control sur ces différents points n'est donc pas envisageable, bien que ces textes soient amenés à évoluer, parfois sur consultation des industriels.

Le dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché est un cahier des charges qui décrit les droits d'exploitation d'une spécialité pharmaceutique. Il comprend 5 modules selon le format standardisé CTD¹⁴ « *common technical document* » ; on retrouve au sein de ces modules des informations administratives, des descriptions des propriétés chimiques / biologique du médicament, des informations cliniques et précliniques une description plus ou moins pointue de la fabrication et du contrôle du médicament.

Concernant le change control, si l'AMM décrit une manière précise de fabrication et de contrôle du médicament, il faut alors demander une variation du dossier d'AMM pour mettre en place un changement. Cela accroît en général très fortement les délais de Mise En Exploitation du changement, puisque les demandes de variation n'ont lieu

En dernier lieu, les procédures internes aux industries pharmaceutiques qui décrivent les méthodes de production et de contrôle des médicaments sont considérées comme un impact pharmaceutique. Il faut donc modifier ces procédures pour : « *dire ce que l'on fait et faire ce que l'on dit* »

Qu'est-ce qu'un impact état validé/qualifié ?

Selon l'annexe 15 des Bonnes Pratiques de Fabrication « Qualification et Validation le principe énonce que : « *La présente annexe décrit les principes de la qualification et de la validation applicables à la fabrication des médicaments. En vertu des BPF, les fabricants sont tenus de définir le travail de validation à effectuer en vue de démontrer qu'ils contrôlent les aspects critiques de leurs opérations spécifiques. Les changements importants apportés aux installations, équipements et procédés susceptibles d'influencer la qualité du produit, doivent être validés. Une méthode axée sur une évaluation des risques doit être utilisée afin de déterminer le champ d'application et l'étendue de la validation.* »

Si l'on se base sur la ligne directrice 15 des Bonnes pratiques de fabrication « Qualification et Validation », il est explicité que tout changement doit être validé dans le principe de qualification validation d'équipements. De plus dans le paragraphe planification de la validation il est obligatoire que celle-ci inclue les données de la maîtrise du changement.

Pour rappel une qualification validation d'équipement se base sur le schéma suivant :

A traduire.

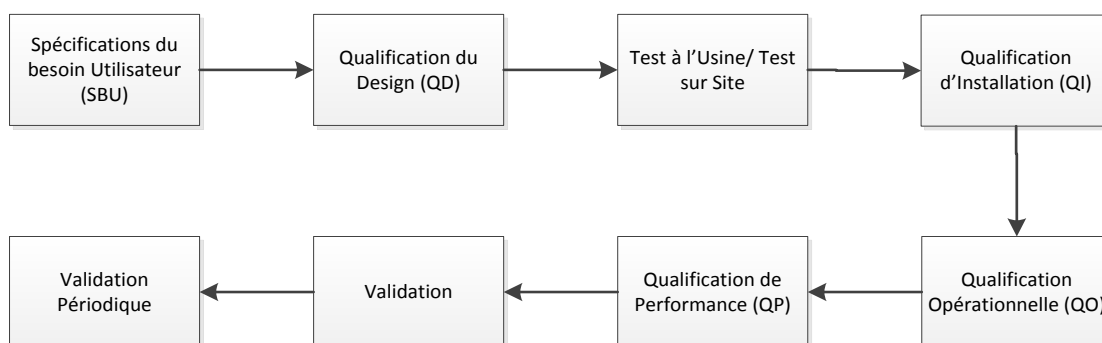


Figure 5 processus de qualification validation

On ne valide pas que les équipements, on valide aussi des choses immatérielles comme le nettoyage des équipements, la stérilisation, les méthodes analytiques

Au niveau des GMP européennes, cette même ligne directrice 15¹⁵ comporte un chapitre CHANGE CONTROL. Au sein de celle-ci, il est indiqué dans la ligne 11.4 qu'une analyse de risque doit être conduite pour évaluer les changements planifiés et déterminer l'impact potentiel sur :

- La qualité du produit
- La qualité du système pharmaceutique.
- La documentation
- La validation
- Le statut réglementaire
- La calibration
- La maintenance

Il faut donc prouver que notre système soit validé pour la mise en place d'un changement industriel. S'il est impossible de conclure à un état validé sur le changement proposé, alors le changement ne sera pas réalisable.

Par exemple : Si un équipement est dédié à une tâche précise et qu'il est validé uniquement en ce sens, il faudra alors requalifier puis valider la nouvelle tâche qu'on lui demande de réaliser. Si c'est impossible alors le changement ne sera pas envisageable.

II- Les contraintes liées à la production des médicaments dérivés du sang

II-A Les médicaments dérivés du sang.

Les médicaments dérivés du sang ou du plasma humains, tels que définis au 10 de l'article d de la directive 2001/83/CE¹⁶, sont des médicaments à base de composants de sang préparés industriellement par des établissements publics ou privés.

Du sang humain français, sont extraits les produits sanguins labiles (comme les culots globulaires) et les médicaments dérivés du plasma. Les médicaments dérivés du sang et du plasma sont des médicaments qui sont globalement absents du circuit pharmaceutique de ville à l'exception de la spécialité Gammatétanos®. Ce sont des médicaments utilisés pour des maladies graves et ou d'urgence, dans les domaines de l'immunologie ou de l'hématologie, en particulier les troubles de la coagulation ; On peut par exemple citer l'utilisation du facteur VIII de coagulation dans la l'hémophilie de type A.

Comme décrit dans les bonnes pratiques de fabrication les médicaments dérivés du sang ou du plasma humain, la matière première qu'est le sang humain doit provenir d'un établissement de transfusion sanguine ; cela désigne toute structure ou organisme responsable de tout aspect de la collecte et du contrôle du sang humain. En France il s'agit de l'EFS¹⁷.

La production de médicaments dérivés du sang se doit de répondre en particuliers à l'annexe 2 des BPF¹⁸ concernant la fabrication des substances actives et des médicaments biologiques à usage humain et plus précisément à l'annexe 14¹⁹ concernant spécifiquement la fabrication de médicaments dérivés du sang ou du plasma humain.

L'annexe 2 évoque les obligations à mettre en œuvre lors de l'utilisation du sang humain comme matière première et dit : « *lorsque du sang ou des composants sanguins sont utilisés comme matières premières de départ pour les médicaments de thérapie innovantes (MTI), les dispositions des articles L.1221-1 et suivants du code de la santé publique et les textes réglementaires pris pour leur application*

transposant la directive 2002/98/CE du Parlement européen et du conseil du 27 janvier 2003 relative à l'établissement de normes de qualité et de collecte, le contrôle, la transformation, le stockage et la distribution du sang humain et des composants sanguins et modifiant la directive 2001/83/CE et ses directives de la commission, fournissent les exigences techniques pour la sélection es donneurs et la collecte et le contrôle du sang et des composants sanguins. »

Le sang humain est une matière première complexe. C'est un tissu de cellules liquide, composé d'hématies, de leucocytes, de plaquettes et de plasma. Le plasma contient différent types de protéines dont les immunoglobulines, l'albumine et les facteurs de coagulation.

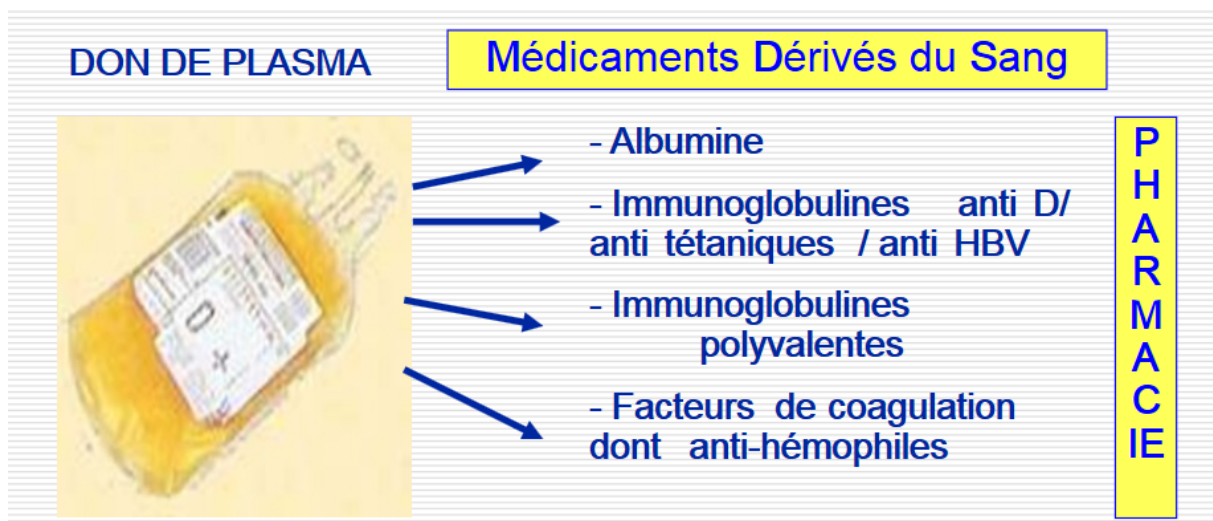


Figure 6 Les différents produits issus du plasma

Les médicaments produits concernés par cette thèse sont issus de cette fraction « Immunoglobulines anti D / anti tétaniques/ anti HBV »

La figure 7 décrit comment sont produits les médicaments dérivés du sang, à partir du prélèvement chez le donneur. On peut décrire deux parties : une partie de fractionnement de la matière première, c'est à dire de séparation de tous les composants protéiques du plasma par fractionnement éthanolique²⁰, filtration chromatographique et adsorption. Et une seconde partie de sécurisation du produit ; des méthodes par action solvant-détergent, pepsine pH4 et pasteurisation

permettent l'inactivation virale alors que des méthodes de nanofiltration permettent l'élimination virale.²¹

Les Bonnes pratiques de fabrication françaises décrivent l'importance de la traçabilité de la matière première plasmatisée dans l'annexe 14 relative à la Fabrication des médicaments dérivés du plasma. Le point le plus important de cette annexe est le *Plasma Master File*.

L'EMA décrit le *Plasma Master File*²² (dossier maître du plasma) comme une compilation obligatoire de toutes les données scientifiques sur la qualité et la sécurité du plasma humain pour les médicaments, dispositifs médicaux et les produits qui utilisent le plasma humain dans leur fabrication. Ces informations couvrent tous les aspects du plasma depuis la collecte du plasma chez le donneur jusqu'au poolage pour la production des médicaments.

Une traçabilité descendante et ascendante doit pouvoir permettre de dire quelle unité de médicament provient de quel donneur et inversement.

L'annexe 14 des BPF définit les exigences pour les médicaments dérivés du sang en matière de gestion de la qualité, traçabilité, de mesures post don, de locaux et d'équipements de production, de fabrication, de contrôle de la qualité, de libération des produits intermédiaires et finis, de conservation d'échantillons de plasma, et d'élimination des déchets.

Plus en détail, la gestion de la qualité oblige de couvrir toutes les étapes, depuis la sélection du donneur jusqu'à la livraison du produit fini (3.1.), que la collecte du sang et du plasma doit être réalisées par un établissement de transfusion sanguine agréé (l'EFS pour la France) (3.2.), que les fournisseurs doivent être qualifiés et audités (3.4.), que le laboratoire de fractionnement soit sous contrat de l'établissement de transfusion (3.5.).

Au niveau du change control dans le paragraphe 3.6. , il est écrit :

« Un système formalisé de maîtrise des changements (le change control) doit être mis en place afin de planifier (conditions et date de mise en exploitation), évaluer (consulter les experts métiers pour évaluation des impacts personnel, asepsie, qualification d'équipements, validation de nettoyage, impact AMM...) et documenter tous les changements susceptibles d'avoir une incidence sur la qualité ou la sécurité des produits ou sur leur traçabilité. L'impact potentiel des changements proposés

doit être évalué (réalisation d'une analyse de risque selon ICH Q9). La nécessité d'un contrôle et d'une validation supplémentaires, notamment en ce qui concerne l'inactivation virale et les étapes d'élimination, doit être déterminée ».

Il est important aussi de rapprocher le point 3.7. des considérations de changements industriels en particulier pour les éventuels impacts d'un changement en termes de validation de nettoyage et de stérilisation car il faut limiter le risque lié aux agents infectieux bactériens, viraux ou le prion, et en ce sens éviter toute possibilité de contamination croisée inter- lots.

Il en va de même de la partie 5. De l'annexe 14 : les activités sont toutes réalisées afin de minimiser les risques de contamination microbiologiques : En ce sens il faut maîtriser tous les impacts des changements en matière d'environnement dans les ZAC.

II-B Les contraintes liées à la production de médicaments par répartition aseptiques.

Qu'est-ce que la répartition aseptique ?

On peut produire des médicaments stériles de deux manières : La première consiste à stériliser par autoclavage les médicaments produits. De cette manière on peut assurer que le produit soit stérile mais pas apyrogène. La répartition aseptique est nécessaire pour les produits thermosensibles que l'on ne peut pas chauffer sous peine d'entraîner une dégradation du principe actif et donc l'efficacité du produit. La répartition aseptique nécessite le contrôle de la contamination tout au long de la fabrication du produit. Chaque étape aide à garantir et maintenir le produit dans un état exempt de contamination microbiologique.

La répartition aseptique²³ se base sur deux grands principes : le conditionnement aseptique et la filtration stérilisante.

Le conditionnement aseptique consiste en la réalisation d'une préparation dans une enceinte où règne une asepsie rigoureuse. Au LFB les zones de production sont organisées de la manière suivante :

De la moins exigeante en termes de taux particulaire et microbiologique à la plus exigeante :

- Local hors zone HZ
- Local non classée NC
- Local de classe D
- Local de classe C
- Local de classe B
- Flux d'air laminaire stérile de classe A

Classe	Opérations sur des préparations aseptiques (voir paragraphe 31-35)
A	Préparation et remplissage aseptiques.
C	Préparation de solutions destinées à être filtrées.
D	Manipulation d'accessoires après nettoyage.

Figure 8 les différentes activités possibles dans les classes de ZAC

On appelle aussi ces salles de production « salle blanche »

Selon la norme ISO 14644-1²⁴ les paramètres de pression, température humidité, et nombre de particules par m³ sont contrôlés et régulés ; les médicaments sont produits selon les critères ISO 5 ou encore classe 100 selon FS 209. Les taux particulaires s'expriment en nombre de particules par unité de volume : par m³ pour ISO 5 et par pieds cube pour FS209²⁵.

	<i>Au repos</i>		<i>En activité</i>	
<i>Classe</i>	<i>Nombre maximal autorisé de particules par m³ de taille égale ou supérieure aux tailles précisées.</i>			
	<i>0.5 µm (d)</i>	<i>5 µm</i>	<i>0.5 µm (d)</i>	<i>5 µm</i>
<i>A</i>	<i>3520</i>	<i>20</i>	<i>3520</i>	<i>20</i>
<i>B</i>	<i>3520</i>	<i>29</i>	<i>352000</i>	<i>2900</i>
<i>C</i>	<i>352000</i>	<i>2900</i>	<i>3520000</i>	<i>29000</i>
<i>D</i>	<i>3520000</i>	<i>29000</i>	<i>Non défini</i>	<i>Non défini</i>

Figure 9 limites particulaires en ZAC

Un sas de décontamination/filtration de l'air temporisé est présent à l'entrée de la classe D.

Pour éviter la contamination du produit lors de la répartition aseptique, il y a une cascade de surpression depuis le flux laminaire jusqu'aux pièces de classe D. Ces jeux de pressions sont suivis informatiquement par contrôle environnementaux et enregistrés afin de traiter toutes déviations aux procédures internes ou aux textes réglementaires de références en particulier les BPF.

Ces cascades de pression sont réalisables grâce à des centrales de traitement d'air : l'air qui entre dans la salle blanche peut être filtré selon différentes tailles d'éléments indésirables ; depuis la poussière, jusqu'à des tailles de l'ordre du micron;

La norme ISO 5²⁶ autorise jusqu'à 100000 particules de 0,1µm par m³, 23700 particules de 0,2µm, 10200 particules de 0,3µm, 3520 particules de 0,5µm et 832 particules de 1µm. Aucune particule supérieure à 1 µm n'est autorisée.

Pour limiter le colmatage des filtres prématurément (technique et filtrage aéraulique), l'air repris en point bas dans la salle (aspiration), est filtré une nouvelle fois dans une centrale de traitement d'air puis réinjecté dans le circuit à un certain taux de brassage horaire, en général par des arrivées d'air situées en haut des pièces. Ce flux d'air recyclé du haut vers le bas renouvelle le volume d'air total de la salle

jusqu'à 60 fois par heure. Enfin, pour éviter la concentration du dioxyde de carbone rejeté par les opérateurs qui travaillent dans la salle et pour compenser les ouvertures de portes, un tiers d'air neuf est rajouté par heure (taux de renouvellement horaire), filtré selon un procédé similaire au recyclage. Dans certaines zones, l'air est entièrement neuf.

Le positionnement des entrées d'air et des reprises d'air est étudié, placé, qualifié, et validé. Une attention particulière est portée aux flux aéraulique des pièces afin de ne pas obstruer le passage de l'air et de nuire à l'état qualifié des locaux.

Les isolateurs et les flux d'air laminaire débordants sont la clé de voute de la répartition aseptique. L'air est filtré par des filtres à Haute Efficacité pour les particules de l'air. L'intervention humaine au sein des isolateurs de ne peut se faire que par des gants étanches fixés à la paroi de l'isolateur.

Les médicaments du LFB ont la particularité d'être issus d'un milieu biologique dont on ne peut pas garantir l'asepsie à 100%. Ils sont pourtant répartis aseptiquement.

Une chaîne de sélection des donneurs, fractionnements, inactivation, filtration stérilisante ²⁷ permet la création d'un produit stérile.

La filtration stérilisante est la dernière étape de manipulation du produit.

Dans le process de répartition seringue le produit passe d'une cuve en surpression à une poche intermédiaire via un filtre stérilisant de 0,22µm.

III- Exemple d'un travail de change control et de sa mise en exploitation

Une amélioration du plan de prélèvement de la ligne de répartition en seringues est devenue nécessaire. Cette amélioration est passée par l'intermédiaire d'une demande de changement industriel.

L'équipement concerné est une ligne de répartition aseptique en seringue. Cet équipement est placé sous flux laminaire afin de garantir la répartition aseptique des produits dérivés du sang. Le poids des seringues est un élément critique de la production ; il doit être surveillé de façon très stricte pour la libération du lot afin d'assurer que le patient reçoive la bonne dose de produit.

De nombreux autres paramètres sont importants pour la libération d'un lot comme la maîtrise de l'asepsie tout au long du process. Il est apparu à l'utilisation de la ligne de répartition que la méthode de prélèvement des poids était plus que suffisante pour affirmer que toutes les seringues produites soient conformes au poids décrit dans l'autorisation de mise sur le marché des produits correspondants. Tous les contrôles sont déterminés via un plan de prélèvement informatisé et une carte de contrôle ; chaque valeur est nécessaire au maintien en état de conformité en poids des seringues.

Les tests en cours de production sont destructifs et vont donc à l'encontre de l'éthique de l'entreprise ; en effet chaque unité produite provient du don d'une ou plusieurs personnes.

Le but principal de l'exemple de change control ici détaillé a donc été d'observer cette ligne de production dans son ensemble, sous tous ses aspects, afin de redéfinir la carte de prélèvement dans le respect de la qualité du médicament et de l'éthique du LFB.

Ce nouveau plan de prélèvement aura pour but de:

- Rester conforme en poids.
- De faire économiser des seringues
- Faciliter le travail des opérateurs.

- Augmenter la cadence de production
- Assurer le même niveau de qualité voir même un niveau de qualité supérieur.
- Augmenter les rendements finaux de la production.
- Limiter le nombre d'interventions humaines en zone de classe B pour limiter le risque de contamination particulaire et microbiologique.

III-A Les produits fabriqués sur la ligne de production « Tourmaline » chez LFB Biomédicaments.

La ligne de production seringue, est une ligne de répartition aseptique en forme seringue spécialisée dans la production de 3 produits ; IMMUNOGLOBULINE HUMAINE DE L'HEPATITE B LFB® 100 UI/ml aux volumes de 1 et 5 ml, ainsi qu'à la production du GAMMATETANOS® 250 UI/2 ML, SOLUTION INJECTABLE (IM)



Figure 10 présentation commerciale de la spécialité Gammatétanos ®

La spécialité GAMMATETANOS® est une immunoglobuline humaine antitétanique indiquée dans la prophylaxie du tétanos en cas de plaie souillée chez les sujets dont la vaccination est incomplète, trop ancienne ou inconnue. Gammatétanos est présenté sous la forme 2 ml de solution en seringue préremplie (verre), munie d'une tige-poussoir (polystyrène crystal) et d'une aiguille contenant des Immunoglobulines de type G spécifiques dirigés contre la bactérie *Clostridium Tetani*. Ces anticorps présentent les mêmes caractéristiques que les anticorps physiologiques spécifiques du tétanos.

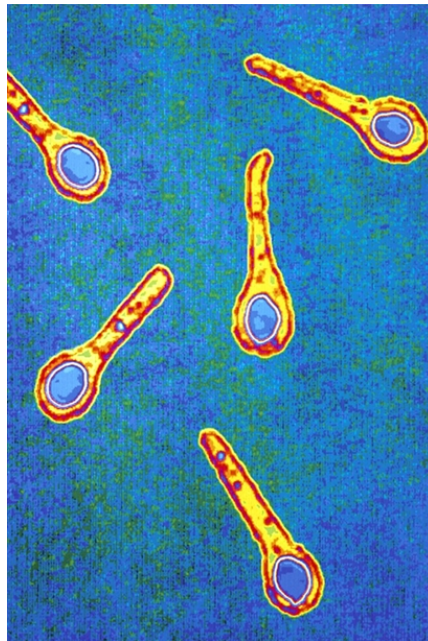


Figure 11 *Clostridium Tetani*

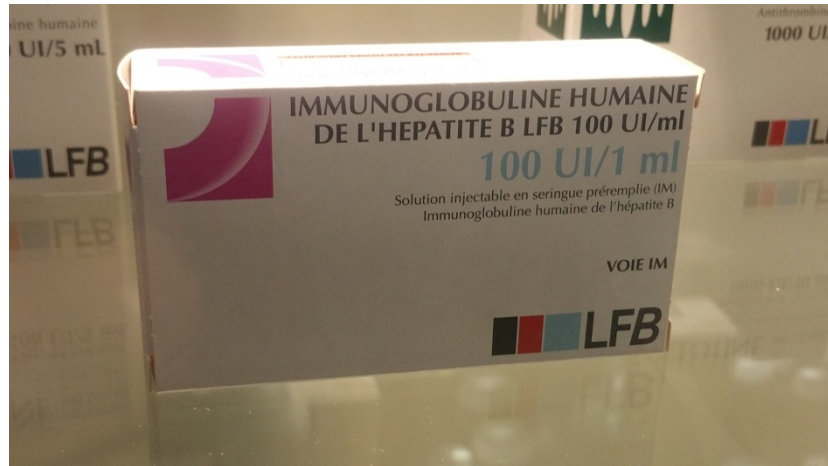


Figure 12 Immunoglobuline humaine de l'hépatite B 1ml

La spécialité IMMUNOGLOBULINE HUMAINE DE L'HEPATITE B LFB ® est indiquée dans l'immunoprophylaxie de l'hépatite B en cas de contamination accidentelle chez les sujets non immunisés y compris lorsque la vaccination est incomplète ou inconnue, chez les hémodialysés en attente de l'efficacité de la vaccination, chez le nouveau-né en cas de mère porteuse du virus de l'hépatite B et chez les patients n'ayant pas développé de réponse immunitaire après vaccination contre le virus de l'hépatite B (anticorps contre l'hépatite B non détectables) et qui ont besoin d'une protection continue contre cette maladie.

III-B La Ligne de production seringue

L'exemple de change control illustré dans cette thèse s'est axé sur la ligne de production seringue, celle-ci est située dans un local de classe B sous un flux laminaire ; et la carterisation de la machine définit la zone de classe A pour assurer la répartition aseptique des immunoglobulines antitétaniques et anti hépatite B en seringues.

La répartition aseptique permet de produire un médicament exempt de contamination microbiologique et d'endotoxines. On utilise cette méthode pour les médicaments ne pouvant pas être stérilisés à haute température mais aussi pour toutes les

préparations pour usage parentéral et les médicaments qui ne peuvent se conserver qu'en l'absence de microorganismes viables.

Cette ligne de production est un équipement pharmaceutique. Comme dicté par les Bonnes Pratiques de Fabrication (référence annexe LD. 15. qualification et validation), tout équipement pharmaceutique doit être qualifié, tant au niveau de la conception, de l'installation, de la qualification opérationnelle et de la qualification des performances. La validation, quant à elle peut être faite de manière prospective ou simultanée (l'état actuel des Bonnes pratiques de Fabrication ne reconnaît plus comme acceptable la validation rétrospective). La qualification de la ligne de production permet de déterminer quelles seront les limites validées pour la production au niveau du temps de production, du type de production, ou du nombre d'unités produites. L'état qualifié/validé d'un équipement doit être respecté. Toute modification de cet état nécessite un suivi par la méthode de change control.

La ligne de production Tourmaline est validée pour une taille de lot déterminée et exprimé en nombre de seringues, pour un temps validé de production qui permet d'affirmer que l'équipement reste dans un état non contaminé pendant toute la production, une précision vérifiée, documentée et un volume réparti défini de substance. Tout ce qui serait produit en dehors de ces états validés doit être écarté du lot.

Cette ligne de production permet la répartition aseptique de produits contenus dans une cuve en surpression via une poche tampon suspendue au bâti de la machine sur une potence. Le passage du liquide de la cuve à la poche intermédiaire et la répartition aseptique se fait via des pompes péristaltiques, une pompe permet le remplissage de la poche intermédiaire et plusieurs pompes au fonctionnement indépendant, exercent la fonction de remplissage des seringues. Les seringues sont contenues dans des unités de production appelées NEST.²⁸

Qu'est-ce qu'un NEST ?



Figure 13 Présentation du Nest à seringue.

NEST est la traduction anglaise du mot « nid », c'est un ensemble constitué d'un bac dans lequel vient se poser un support alvéolé. Ce support alvéolé permet d'accueillir les seringues à remplir. Chaque seringue dans le NEST est bouchée à son extrémité d'injection. Après le remplissage de la seringue un bouchon joint de piston est inséré pour refermer la seringue et garantir sa stérilité.



Figure 14 La ligne de répartition Tourmaline

La machine comprend plusieurs stations détaillées dans la figure suivante.

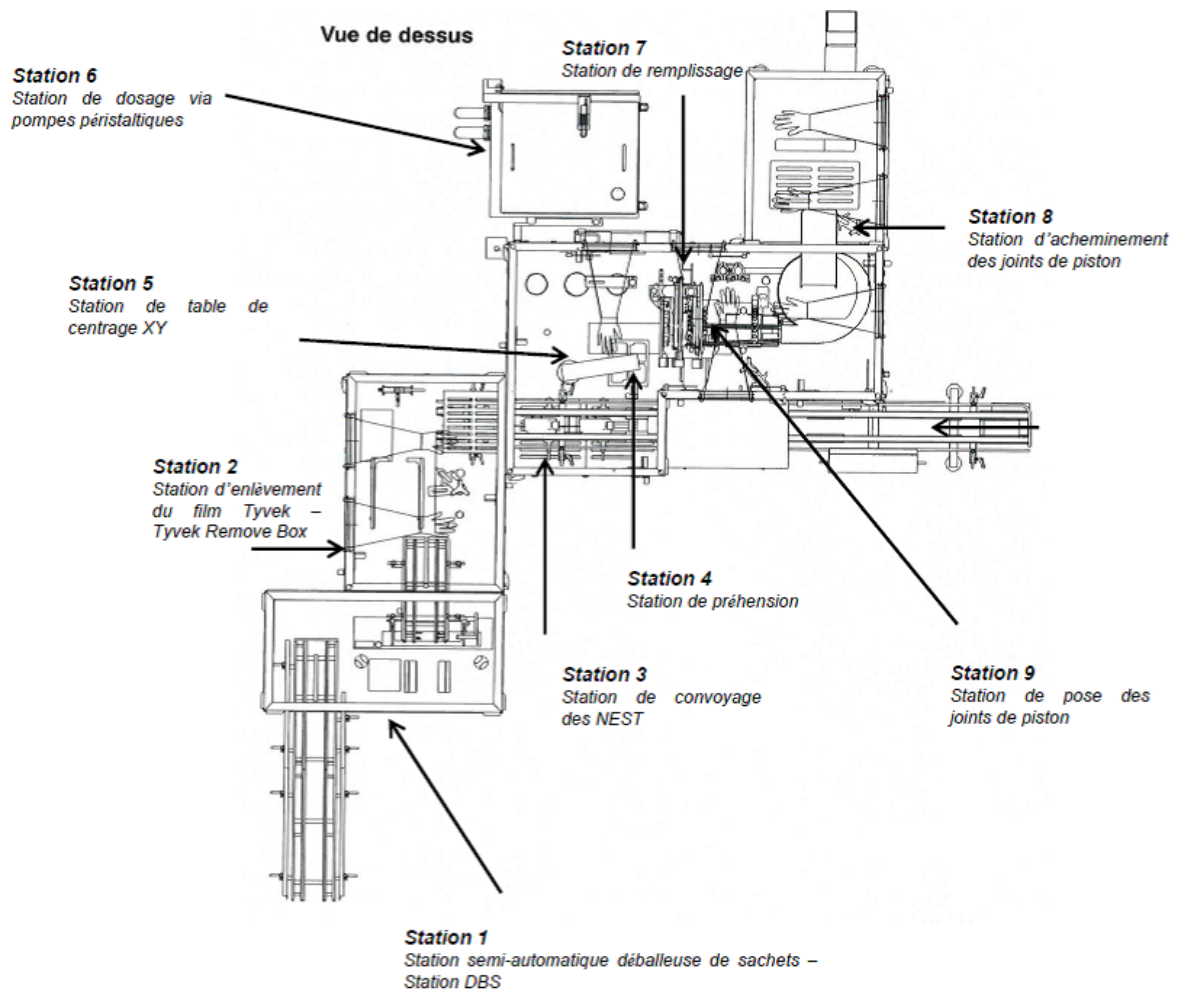


Figure 15 plan aérien de la machine Tourmaline d'après Optima

Des stations sont externalisées à la machine : un poste de pesée, un poste de prise des données de classe B (données en cours de production), un poste informatique pour la saisie des données, un poste de rangement des NEST.

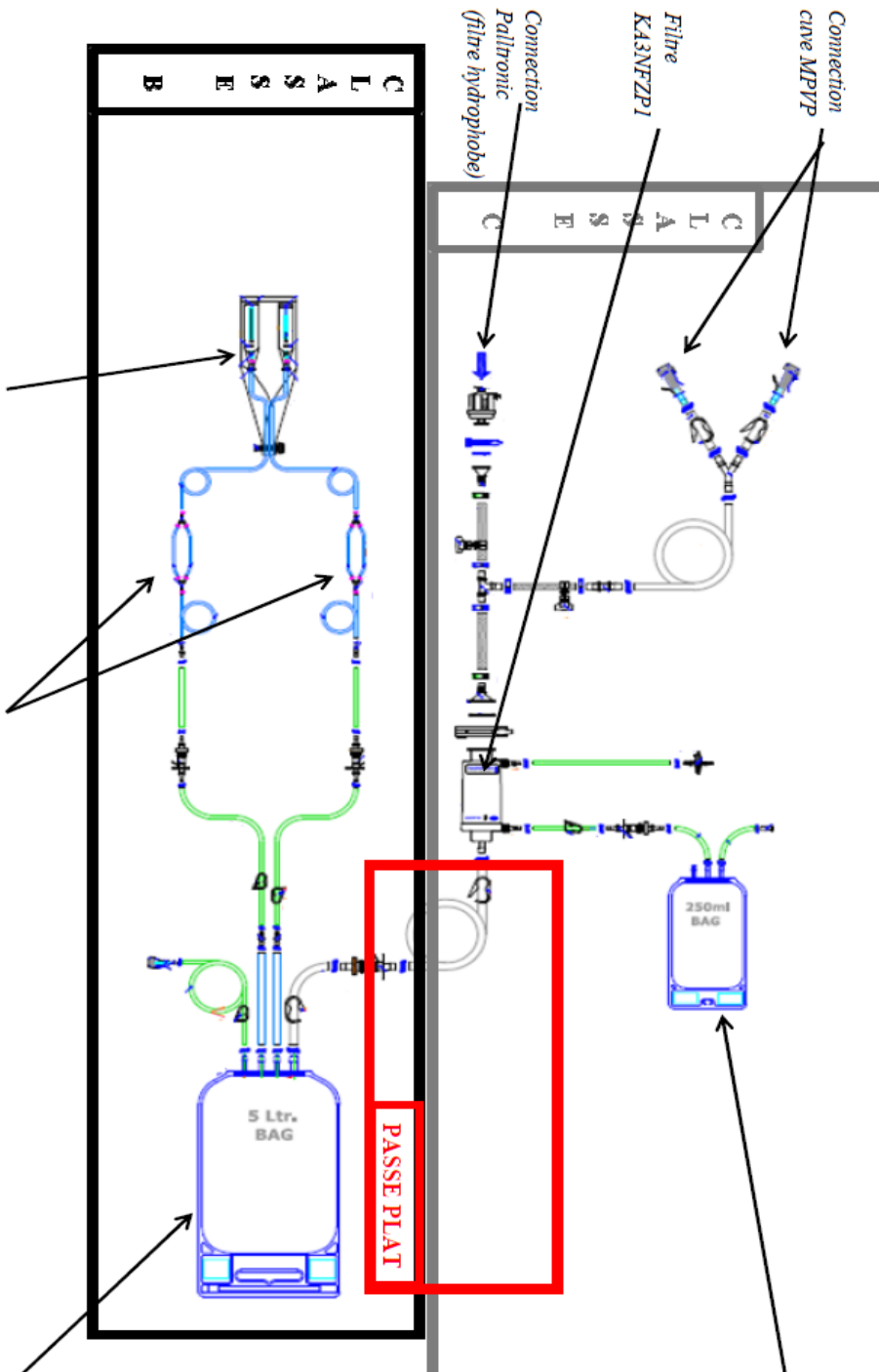


Figure 16 le montage de répartition aseptique de la ligne Tourmaline d'après LFB Biomédicaments

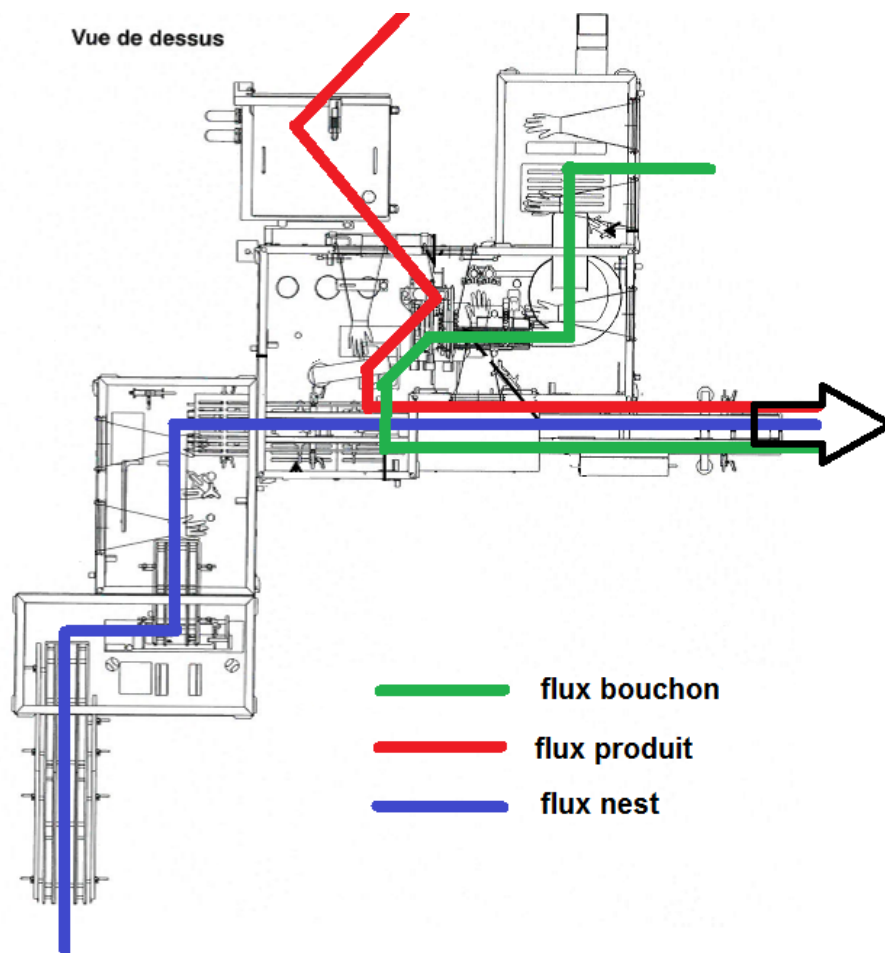


Figure 17 Les flux de matière de la ligne tourmaline.

La ligne de répartition comprend 3 flux d'entrée de matière : un flux d'entrée de matériel de Nest, un flux d'acheminement des bouchons de seringues (joints pistons), un flux de produit et un flux de sortie de produit fini.

III-C Les contrôles en cours de production et le système de pesée.

Les AMM des produits fabriqués sur la ligne de production seringue possèdent des spécifications en poids décrites dans leurs AMM respectives. Ces spécifications constituent nos cartes de contrôles pour chaque médicament.

La gestion du volume de remplissage des seringues sur la ligne de production Tourmaline n'est pas automatique ; les *In Process Control* ²⁹ sont réalisés par le technicien (= contrôle périodique du poids extrait des seringues). Si nécessaire, un facteur de correction peut ainsi être entré dans la machine pour ajustage des poids. Des seuils d'alertes et d'acceptations sont définis pour chaque format, pour le volume extractible des seringues.

Le contrôle périodique permet donc de vérifier le volume de remplissage tout au long de la répartition, et, si nécessaire, de réagir pour retirer les seringues potentiellement non conformes en volume/poids et pour recibler le volume de remplissage.

Différentes actions sont possibles comme par exemple : vérifier le positionnement des flexibles dans les pompes péristaltiques, entrer un facteur de correction.

Le volume de remplissage pour chaque mise en forme pharmaceutique doit correspondre au volume éjecté de la seringue munie d'une aiguille. Celui-ci a été déterminé, dans le cadre des essais de qualification de performance, en mesurant le poids de produit éjecté de la seringue sans aiguille. Il est donc nécessaire de déterminer le volume de produit restant à l'intérieur de l'aiguille après injection.

La ligne de production ne possède pas de système de pesée intégrée. Une balance externe a été installée pour peser (et non mesurer) le poids correspondant au volume extractible réparti dans les seringues. De ce fait les pesées sont soumises à des variations de plusieurs origines : temps de stabilisation de la balance, extraction de liquide variable d'un opérateur à un autre, transmission de l'information d'un opérateur à un autre, précision de la balance, précision de la pompe péristaltique de répartition.

On qualifie une pesée comme « conforme, » « en alerte » ou « non conforme » en la remplaçant dans sa carte de contrôle respective. Chaque format de produit possède sa propre carte de contrôle, ses propres paramètres machines (appelés recette), ainsi que son propre montage à usage unique.

III-D Le plan de prélèvement des IPC de la ligne seringue.

Le plan de prélèvement dicte tous les IPC (In process control/ Contrôle en cours de production) ; c'est-à-dire leurs places et leurs position au cours de la production.

Ici cela concerne donc la place des seringues à prélever, extraire et peser dans les unités de production (NEST) tout au long de l'étape de répartition. Ce plan de prélèvement impacte le rendement (parfois jusqu'à plusieurs pourcents), et le travail des opérateurs en milieu aseptique. Plus le plan de prélèvement sera allégé, plus la cadence sera augmentée, et plus le nombre de seringue économisée sera important et plus les mouvements en classe B seront limités.

Les données correspondent exactement aux points de prélèvements. La lecture de ses données dépend de la procédure concernant le contrôle et l'ajustage des poids à répartir sur la ligne de répartition Tourmaline.

Ce mode opératoire explique que :

-Le contrôle du volume de remplissage est réalisé tout au long de la répartition. Il est réalisé en classe B par pesée du volume extrait de la seringue sans aiguille. Pour être conforme en volume extractible, le poids du volume de perte dans l'aiguille a été ajouté aux critères d'acceptation des poids.

-Les données doivent être renseignées sur une feuille de calcul Excel identifiée avec le numéro de lot pour assurer la traçabilité.

Comme pour chaque opération, une traçabilité en temps réelle est obligatoire.

-Une phase de purge du système doit être effectuée avant d'effectuer les réglages de la pompe.

-Quand un prélèvement apparait en alerte il faut réaliser l'action demandée (modification du facteur de correction de la pompe)

-Quand un prélèvement apparait non conforme il faut arrêter la production et appeler un responsable.

-Après la phase de réglage on rentre en phase de production et on suit un plan de prélèvement dont les règles sont :

- Règle 1 effectuer un prélèvement tous les A nests, lors de la répartition des premiers nests conformes en poids
- Règle 2 : si X prélèvements consécutifs tous les A nests sans ajustage (à partir du X^{ème} nest conforme en poids), effectuer un prélèvement tous les B nests ; le cas échéant prélever tous les A nests.
- Règle 3 : si X prélèvements consécutifs tous les B nests sans ajustage, effectuer un prélèvement tous les C nests ; le cas échéant prélever tous les A nests
- Règle 4 : si un ajustage des poids est effectué à la suite d'un prélèvement, effectuer un prélèvement tous les X nests jusqu'à obtention de X prélèvements consécutifs sans ajustage, puis effectuer un prélèvement tous les B nests.

NB : X est invariable, et les chiffres A, B et C sont classés tels que $A < B < C$.

Les réglages dépendent des poids référencés dans la carte de contrôle correspondante au médicament produit. Pour chaque produit on retrouve un poids cible, un intervalle d'alerte déterminé par une valeur seuil haute et une valeur seuil basse et un intervalle de conformité déterminé par un seuil d'alarme haut et un seuil d'alarme bas.

III-E Analyse des données

L'analyse des données a été la partie la plus complexe et la plus pointilleuse de ce change control. Il s'agissait d'utiliser les données de production afin d'en faire ressortir des tendances et d'extrapoler ce que l'on voulait en obtenir, c'est-à-dire conserver le même niveau de qualité tout en réduisant au maximum les prélèvements.

Les données des productions sont présentées sous la forme de tableaux Excel datés et nommés en fonction des productions ou des media fill test réalisées.

➔ Pour rappel un Media Fill Test permet de répartir de la peptone végétale. Après incubation en chambre chaude, les unités seront mirées unitairement. Si une

seringue de peptone était contaminée alors on observerait un précipité ce qui remettrait en cause la maîtrise de l'asepsie. Le but d'un Media Fill Test est de procéder à l'évaluation des compétences en continue et la formation des opérateurs sur les méthodes de manipulation en classe B.

Les données de production ne sont pas exhaustives, elles suivent un plan de prélèvement. En effet on ne possède pas les valeurs de tous les poids réparti de la production ; cela limite le cadre de lecture et d'investigation des données ; l'interprétation des résultats nécessite une certaine extrapolation ; Il y a eu une part de supposition dans ce travail d'appréciation des données.

D'autre part : après analyse des données brutes ; point par point, valeur par valeur, il ressort que le système est très bien contrôlé puisqu'il n'y a pas ou très rarement de valeurs en position d'alarme c'est-à-dire de non-conformité. Les poids sont conformes aux spécifications de l'AMM. C'est un point d'observation très important qui a permis d'optimiser les réductions d'échantillonnages. On peut, dès cette observation, voir que l'on peut donner plus de liberté au process car le process a une bonne capabilité en termes de reproductibilité des volumes de principe actifs répartis.

Les données de production ont été analysées sur plusieurs axes afin de faire ressortir un maximum d'observations.

Elles ont donc été étudiées selon :

- un axe unitaire par valeur de poids de seringues,
- un axe linéaire par point de prélèvement,
- un axe transversal pour l'analyse des tendances et des dérives,
- un axe par zone pour l'étude de la survenue des problèmes à différents moment de la production (début et fin de production)
- un axe global d'observation pour refléter les résultats.

Concernant l'axe par valeur, il s'agissait de chiffrer quel était le taux de valeurs en dehors des limites d'acceptation pour voir si le process était suffisamment capable.

Sur un point de prélèvement les valeurs ont été analysées sur leur moyenne, sur le coefficient de variation qui sépare chaque poids de seringues pour un même point de prélèvement. Cette investigation a permis de déterminer si des pesées aberrantes sont jugées ou pas pour la conformité des points de prélèvements.

Entre points de prélèvements sur un axe transversal, il a fallu étudier les dérives pour voir comment avaient tendance à évoluer les réglages de la machine au cours du temps. Nous y reviendrons plus en détail.

Après la phase d'observation, il a fallu imaginer, proposer et formuler les améliorations possibles et acceptables.

Les propositions faites sur l'amélioration du plan de prélèvement ne remettent pas en cause le-dit plan de prélèvement. En effet, ce plan de prélèvement a été créé par le personnel de production et validé par l'unité de contrôle qualité. Ce plan de prélèvement a donc été considéré comme une base fiable de travail. L'environnement aseptique de production n'a pas permis de faire des tests de pesées sur une autre structure de plan de prélèvement. La mise en place de ce nouveau plan a pu être réalisée sans effectuer de test.

Toute proposition d'amélioration est donc fondée dans un premier temps sur des observations de ce plan de prélèvement, de la machine, des manipulations des opérateurs, des données de qualification de la ligne et des données de production des différents lots. Dans un second temps, les propositions et suppositions seront étayées par des données mathématiques et statistiques.

III-F Dédoublément de la carte de contrôle

La précédente investigation de la machine a permis de mettre en lumière le mode de fonctionnement du remplissage des seringues vides et leurs positions dans les NEST de production. Le fonctionnement indépendant des pompes rend certains prélèvements non obligatoires.

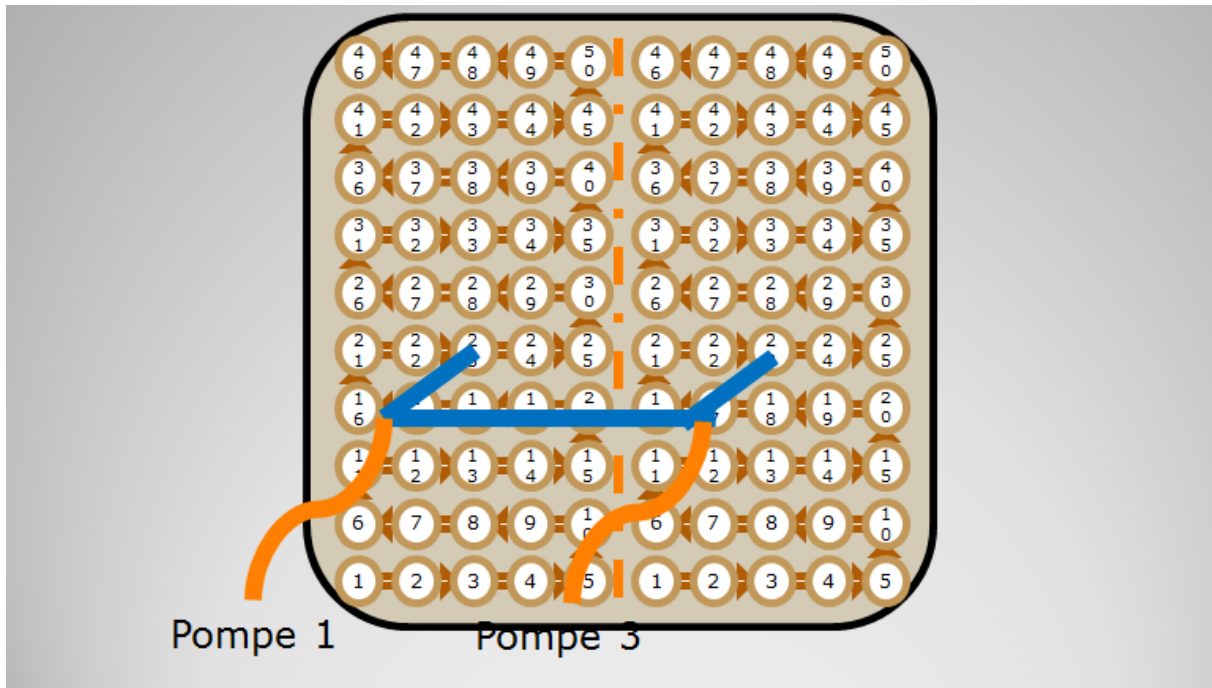


Figure 18 dédoublément de la carte de contrôle par Nest

Au moment de l'investigation, les prélèvements sont effectués par NEST selon un seul plan de prélèvement que l'on répercute sur les X pompes. Si une des pompes génère une erreur, on procède à un réajustement de la pompe péristaltique en question et l'on vérifie que la modification ait eu les effets escomptés en redémarrant le plan de prélèvement depuis le départ.

Le Dédoublément du plan de prélèvement par pompe est l'amélioration la plus simple à démontrer puisqu'il s'agit d'une simple observation du protocole déjà existant, sans aucun changement. La difficulté de cette amélioration réside dans sa transposition depuis le papier jusqu'au fichier Excel et donc à l'opérateur.

Cela nécessite que l'opérateur surveille non plus les numéros de NEST mais le numéro des NEST pour chaque pompe. Il faut donc surveiller X fois plus de données. Les risques d'oublis sont plus importants, puisque la pesée doit impérativement se faire à la sortie du NEST, avant la production du NEST suivant : il s'agit bien de contrôles en cours de production.

III-G Règle des premiers NEST /Réévaluation des risques de non-conformité en début de production.

La règle établie de prélèvement sur les premiers NEST a été décalée du deuxième NEST de production au premier NEST de production pour éviter toute observation de non-conformité au 2^{ème} NEST de production. Au lieu d'avoir X prélèvements sur les X premiers NEST de production, On aura X+1 prélèvements sur les X+1 premiers NEST pour mieux surveiller la survenue de non-conformité.

La compilation des données de production et une comparaison de moyenne (taux d'erreur des premiers nests des production contre taux d'erreurs sur la production complète) de celles-ci ont démontré un taux d'erreur significativement plus important dans les 10 premiers NEST de production que dans le reste de la production par comparaison de moyennes observées et une probabilité de non-conformité plus élevée sur le 2^{ème} NEST de production, incitant à maintenir un nombre de prélèvements plus important au début de la phase de production.

III-H Diminution du nombre de prélèvements par point de prélèvement et vérification de la conformité des pesées

La réduction du plan d'échantillonnage a été le plus impacté par la réévaluation du point de prélèvement. Cette évolution a permis de faire économiser exactement les 2 tiers des prélèvements.

Chaque point de prélèvement est une moyenne calculée sur la base de la pesée de 3 seringues prélevées, sauf si une valeur parmi les 3 est en dehors des seuils d'alerte.

Prenons un exemple ; Imaginons un seuil d'alerte basse à 4,34g

Sur les 3 valeurs suivantes : 4,3990g, 4,4044g et 4,3388g, la moyenne est conforme car comprise entre les seuils d'alerte mais l'on choisit de ne faire parler que la valeur en alerte pour prévenir d'une non-conformité.

J'ai interprété les choses à l'opposée en donnant moins d'importance à la valeur en alerte ; selon moi il peut s'agir d'un problème de pesée par l'opérateur surtout si le poids est inférieur à la valeur d'alerte. Et donc la valeur 4,3388g doit être reconfirmée, par la pesée de 2 autres valeurs.

NB : Ce ne sont pas des données issues du process, elles sont ici à titre illustratives.

L'investigation des résultats des pesées a montré que la variation de poids entre les seringues est en moyenne inférieure au coefficient de variation annoncé par le constructeur de la machine ; donnée vérifiée et documentée lors de la qualification de l'équipement. C'est un résultat très intéressant car il montre que les résultats sont suffisamment fiables pour être diminués et que la variation de pesée due à l'opérateur est dans l'ensemble négligeable.

Un constat a été fait ; on ne peut pas quantifier les variations que génèrent le système de pesée et l'opérateur sur le système, mais on peut la qualifier. On ne sait pas quel est le pourcentage d'erreur que génère le système sur la pesée mais on sait quels sont les types d'erreurs possibles.

Le poids de liquide contenu dans chaque seringue est évalué par une pesée suite à l'extraction de ce volume de liquide sur une balance, et on a trois possibilités, soit le poids est supérieur au poids attendu et par conséquent la machine remplit trop les seringues, soit le poids est conforme aux attentes, soit le poids est inférieur aux

attentes ; auquel cas il faut s'attendre à un défaut de pesée par l'opérateur et renforcer ce contrôle par 2 autres valeurs.

Typiquement une goutte de produit pourrait rester dans la seringue et donc le poids correspondant au volume extractible serait faussé.

Chaque point de prélèvement ne nécessite donc qu'une seule pesée sauf en cas de poids en dessous du seuil d'alarme.

III-I Réévaluation du système de dérives

Qu'est-ce qu'une dérive ?

La dérive d'un processus industriel correspond à une variation anormale de la machine entraînant à terme la survenue de non-conformité et donc de produits rejetés. Il est nécessaire de contrôler un processus industriel et les dérives pour éviter la survenue de problèmes et donc d'avoir un impact négatif sur les rendements.

Cette amélioration a été faite en plusieurs temps :

Par un recalcul prenant en compte les capacités de la machine, nous avons pu réévaluer les dérives existantes comme « non-dérive » dans 80% des cas.

La transposition de ce recalcul, sur un point de prélèvement allégé, augmentait la variabilité des valeurs au point de prélèvement, et donc l'apparition de dérives à des endroits où elles n'existaient pas auparavant sur les données de production.

L'observation des résultats de production permet d'affirmer que la surveillance des poids grâce au système d'alerte permet de prévenir tout risque de dérive machine menant à une non-conformité en poids des seringues.

La surveillance d'un système de dérive n'est donc pas nécessaire dans le cadre de surveillance des poids, et les points d'alerte de la carte de contrôle servent donc de surveillance d'une éventuelle dérive avant non-conformité. L'observation est conservée mais l'appréciation de la dérive est laissée à l'apparition de point de

contrôle en zone d'alerte et non plus à un calcul prédictif sur les points de prélèvements.

III-J Présentation du projet au pôle assurance qualité

La présentation du rapport reprend dans les grandes lignes la présentation du projet aux membres de l'assurance qualité.

Pourquoi cette présentation ?

Toutes les données de production sont compilées afin de remplir le dossier de lot. Après production un lot doit être libéré pharmaceutiquement et donc un changement des données présentes dans le dossier de lot doit être analysé et validé afin de ne pas nuire à la libération du lot.

Cette présentation se voulait organisée et clarifiée afin d'expliquer le cheminement du travail effectué point par point, amélioration par amélioration.

Plus qu'une présentation, cet échange avec l'assurance qualité se voulait comme une explication et une discussion autour du travail effectué, afin de clarifier les bénéfices envisagés (Cf. introduction) et de défendre mon point de vue.

Lors de cette présentation et en prévision du lancement d'un dossier de change control, j'ai été sensibilisé à la conformité de mon changement d'un point de vue réglementaire.

Nous avons choisi de présenter en amont de la demande de changement industriel, le projet de modification des prélèvements sur Tourmaline, et ce afin de faciliter le déroulement de ce projet.

III-K Création de la demande de changement industriel : « réduction du plan d'échantillonnage de contrôle et d'ajustage des poids lors des répartitions seringues sur la ligne Tourmaline. »

A la suite de la présentation du projet d'amélioration du plan de prélèvement, il a fallu passer de la partie théorique de l'amélioration à la partie pratique ; c'est-à-dire la mise en place du nouveau plan de prélèvement.

Toute modification d'un processus de production doit être tracée. C'est un document officiel où tous les partis concernés par le changement doivent apposer leurs signatures.

La rédaction de ce document est donc primordiale tant par sa nature que par sa forme ; il faut garder en tête que ce document doit être compréhensible par toute personne et que ce document soit écrit de telle façon qu'il ne laisse place à aucune ambiguïté, ni aucune question.

Ce document reprend l'objet de la demande (ici « *Projet D'amélioration du plan de prélèvement de la ligne Tourmaline : Note Explicative des améliorations envisagées sur observation des précédentes productions* »)

Cette première partie détaille les médicaments fabriqués sur cette ligne de production, les procédures sur lesquels sont basées les améliorations mais aussi le but du projet.

Puis vient le contexte au cours duquel s'est déroulée l'amélioration et les documents de références qui constituent une bibliographie sur laquelle nous justifions nos actions.

La grosse partie de ce document est évidemment constituée de l'explication des différentes améliorations mais expliquées de telle façon à ce que l'explication ne puisse pas être mal interprétée par un lecteur externe.

D'autres points comme le budget, la formation nécessaire, les conséquences du nouveau plan de prélèvement ou la qualité sont aussi abordées dans le document.

On pourrait assimiler ce document comme un résumé synthétique de ce projet.

La demande de changement industriel permet de compiler les données des experts métiers afin de répondre aux questions d'impacts, réglementaire d'une part, état qualifié/ validé d'autres part. Les investigations pour la mise en place du changement sont aussi incluses.

Ce dossier évolue en plusieurs étapes dont la plus longue correspond à l'évaluation des impacts états qualifiés et réglementaires. Cela permet aussi de déterminer le niveau du changement.

III-K-1 Respect des BPF

La mise en place du nouveau plan d'échantillonnage doit être réalisée dans le Respect des Bonnes Pratiques de Fabrication, en particulier le chapitre 6 concernant le contrôle de la qualité.

Il est dit à la ligne 6.3 que « *L'évaluation des produits finis doit prendre en compte l'ensemble des éléments pertinents, y compris... les résultats des contrôles en cours de fabrication* »

De plus, la ligne 6.7 mentionne les procédures d'échantillonnage et les spécifications comme éléments devant être facilement disponibles.

III-K-2 Norme ISO 2859-1 1999 & Acceptance Quality Limit for Sampling

La norme ISO 2859-1 est un support qui aide à déterminer les Acceptance Quality Limit.³⁰

Pour une hypothétique inspection d'un lot de 10000 unités, avec un niveau d'échantillonnage II, la table A indique que l'échantillon doit comprendre 200 unités.

(Voir annexe1 : partie 2 et 3)

Table 2-A — Single sampling plans for normal inspection (Master table)

Sample size code letter	Sample size	Acceptance quality limit, AQL, in percent nonconforming items and nonconformities per 100 items (normal inspection)																											
		0,010	0,015	0,025	0,040	0,065	0,10	0,15	0,25	0,40	0,65	1,0	1,5	2,5	4,0	6,5	10	15	25	40	65	100	150	250	400	650	1 000		
		Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	
A	2	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓		
B	3	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓		
C	5	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓		
D	8	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓		
E	13	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓		
F	20	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓		
G	32	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓		
H	50	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓		
J	80	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓		
K	125	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓		
L	200	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓		
M	315	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓		
N	500	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓		
P	800	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓		
Q	1 250	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓		
R	2 000	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓		

Figure 19 norme ISO 2859-1 Normal Inspection

Table 2-C — Single sampling plans for reduced inspection (Master table)

Sample size code letter	Sample size	Acceptance quality limit, AQL, in percent nonconforming items and nonconformities per 100 items (reduced inspection)																											
		0,010	0,015	0,025	0,040	0,065	0,10	0,15	0,25	0,40	0,65	1,0	1,5	2,5	4,0	6,5	10	15	25	40	65	100	150	250	400	650	1 000		
		Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	
A	2	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓		
B	2	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓		
C	2	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓		
D	3	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓		
E	5	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓		
F	8	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓		
G	13	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓		
H	20	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓		
J	32	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓		
K	50	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓		
L	80	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓		
M	125	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓		
N	200	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓		
P	315	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓		
Q	500	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓		
R	800	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓		

Figure 20 Norme ISO 2859-1 reduced inspection

Table 1 - Sample size code letters (see 10.1 and 10.2)

Lot size		Special inspection levels				General inspection levels		
		S-1	S-2	S-3	S-4	I	II	III
2 to	8	A	A	A	A	A	A	B
9 to	15	A	A	A	A	A	B	C
16 to	25	A	A	B	B	B	C	D
26 to	50	A	B	B	C	C	D	E
51 to	90	B	B	C	C	C	E	F
91 to	150	B	B	C	D	D	F	G
151 to	280	B	C	D	E	E	G	H
281 to	500	B	C	D	E	F	H	J
501 to	1 200	C	C	E	F	G	J	K
1 201 to	3 200	C	D	E	G	H	K	L
3 201 to	10 000	C	D	F	G	J	L	M
10 001 to	35 000	C	D	F	H	K	M	N
35 001 to	150 000	D	E	G	J	L	N	P
150 001 to	500 000	D	E	G	J	M	P	Q
500 001 and over		D	E	H	K	N	Q	R

Figure 21 Norme ISO 2859-1 Inspections & Samples

Ensuite, la table B indique que pour un AQL de 2,5, le lot est accepté jusqu'à 10 défauts trouvés et rejeté au-delà.

Choix d'un niveau II car on ne discrimine que sur le critère du poids et toute seringue est vérifiée sur d'autres critères de non-conformité au niveau du mirage.

Nous sommes actuellement en système d'inspection normale et les conditions demandées sont regroupées pour permettre de passer en inspection réduite :

-La valeur du score de commutation donne un score de trois points à chaque lot accepté, ce score se cumule jusqu'à arriver à trente et redescend à 0 quand un lot est non accepté : et donc sur les productions effectuées ce score équivaldrait à un score supérieur à trente.

-La production est stable : (« steady production »)

-La réduction de l'inspection des poids des seringues est désirée et approuvée par la direction.

The inspection level designates the relative amount of inspection. Three inspection levels, I, II and III, are given in Table 1 for general use. Unless otherwise specified, level II shall be used. Level I may be used when less discrimination is needed or level III when greater discrimination is required. Four additional special levels, S-1, S-2, S-3 and S-4 are also given in Table 1 and may be used where relatively small sample sizes are necessary and larger sampling risks can be tolerated.

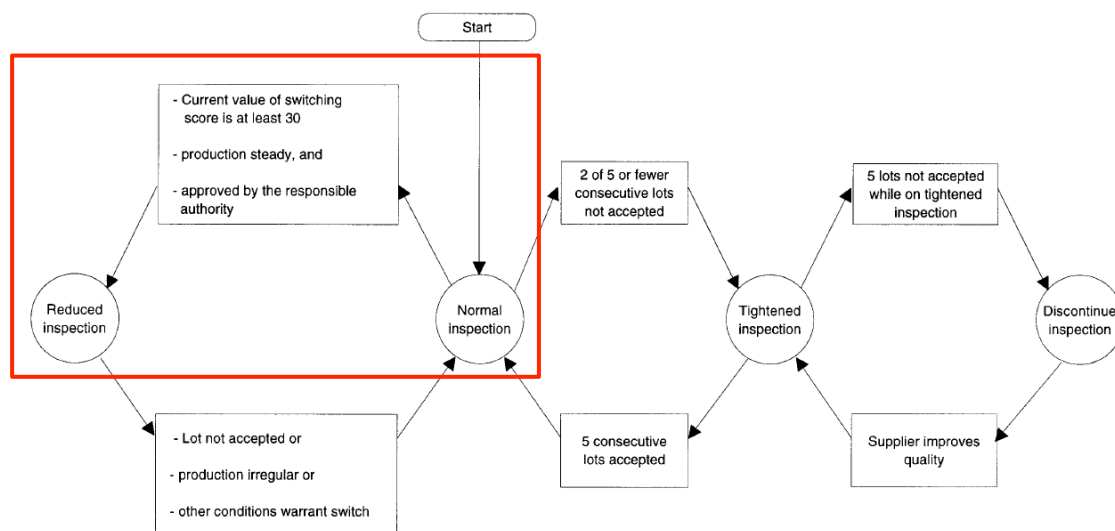


Figure 22 Comment réduire l'inspection selon ISO 2859

NB : le retour à un plan de prélèvement normal sera envisagé si une non-conformité en poids est avérée et due au plan de prélèvement et que toute cause machine aura été écartée.

Par exemple :

Si une production fait 12000 unités :

Donc d'après le tableau on choisira la lettre K ou L selon la taille du lot.

En cas d'inspection normale, on prélève environ 150 seringues pour environ 12000 seringues

D'après les données de productions on peut passer sur un plan de prélèvement réduit et donc passer du prélèvement de 125-200 seringues au prélèvement de 50 à 80 seringues seulement.

Dans le cas présent avec l'amélioration du plan de prélèvement sur l'exemple d'un lot prélevé à hauteur de 180 seringues on ne prélèvera plus que 60 seringues soit - 66% et donc on rentre bien dans le cadre de la norme ISO 2859-1

III-K-3 Respect des textes réglementaires relatifs aux médicaments produits.

La mise en place d'un change control sur un produit ou sur un process doit se faire dans le respect des BPF et des AMM des médicaments concernés.

L'AMM est transcrite dans les procédures de fabrication des médicaments internes à l'entreprise, ces procédures sont toutes conformes aux BPF. De ce fait si un écart est constaté sur une procédure interne, l'écart est aussi soit un écart BPF soit un écart AMM voire les deux. Si un écart est constaté, il s'agit d'une déviation.

L'AMM décrit sur quels critères les médicaments sont fabriqués. Il faut rester conforme à l'AMM. Dans le cadre de notre prélèvement il faut rechercher quels chapitres de l'AMM font références à ce sujet. Nous avons donc fait référence aux chapitres relatifs à la production des médicaments

En présence d'un chapitre détaillé expliquant les modalités de prélèvements, il faudrait demander une variation d'AMM via le pôle affaire réglementaire. En l'absence de détails à ce sujet on jugera qu'il n'y a pas d'impact réglementaire.

III-L Réunion pluridisciplinaire de demande de changement.

La réunion de demande de changement industriel permet de transformer le projet et de l'instaurer en routine.

On y détermine la réponse aux questions suivantes :

« Quels sont les critères de performance qui permettront de juger l'atteinte des objectifs du changement ? »

« Quelle est la date souhaitée de mise en exploitation souhaitée par le demandeur ? »

« Quels sont les actions à réaliser pour la mise en exploitation ? »

Cette réunion se déroule en présence des différents partis concernés, l'assurance, La production et le responsable du Change Control. Les experts validation et réglementaires ne sont présent que si il y en a le besoin.

Cette réunion a pour but d'observer les dernières étapes bloquantes, de passer en revue tout ce qui a été fait et tout ce qui doit être encore fait. Au cours de cette réunion il a fallu réexpliquer en quoi consistait le projet, pourquoi sa mise en place était importante, quels étaient les points clés, quels en étaient les bénéfices prévus.

Nous avons déterminé un plan d'action pour avoir la meilleure traçabilité possible et la justification exacte de toutes nos actions.

Cette mise en place a notamment nécessité la formation du personnel, la prise de connaissance de la procédure relative au projet, et la planification d'un compte rendu à 3 lots de ce nouveau plan d'échantillonnage, afin d'évaluer si oui ou non les bénéfices escomptés étaient réalisés.

III-M Rédaction des procédures, formation et prise de connaissance.

Une fois les modifications du plan de prélèvement validée par l'assurance qualité il a fallu rédiger ce plan comme suit pour créer la procédure correspondante.

Nous avons donc choisi de rédiger comme suit, et nous avons étudiés sur cette rédaction toute éventualité de mauvaise compréhension par l'opérateur ; nous avons choisi d'explicitier chaque cas possible par un exemple pratique.

Le plan de prélèvement suit un schéma bien précis qui n'est pas dépendant du nest mais de la pompe : Il faut donc dédoubler et adapter le plan de prélèvement à chaque pompe.

Les premières pesées de production :

Après la phase de réglage on commence à prélever une seringue au PREMIER nest de production, on pèse l'intégralité de cette seringue à l'aide d'un piston de seringue dédié à cet effet et on reporte la valeur en temps réel.

On effectue invariablement la même pesée de X seringues par pompe au n ème nest ($n+X$) de production et au n ème ($n+X$).

Nous avons résumés ici, l'idée d'améliorations du contrôle sur les X premiers nests de production.

Par la suite on prélève selon « *le schéma de prélèvement* » suivant :

- 1) 1 prélèvement d'une seule seringue par pompe à A nests d'intervalle ($n+A$) et répéter l'opération X fois
- 2) 1 prélèvement d'une seule seringue par pompe à B nests d'intervalle ($n+B$) et répéter l'opération X fois
- 3) 1 prélèvement d'une seule seringue par pompe tous les C nests ($n+C$) et répéter l'opération indéfiniment

NB : Le nombre d'opération pour les règles 1 et 2 sont identiques.

La fréquence de prélèvement est diminuée entre les règles 1 et 2 ainsi qu'entre la règle 2 et 3.

Exemple :

Avec : $A=3$, $B=6$, $C=12$

Nest à prélever	Prochain Nest à prélever
9	+3
12	+3
15	+3
21	+6
27	+6
33	+6

45	+12
57	+12
69	+12

Toutes les valeurs seront reportées à 4 chiffres après la virgule.

Que faire si un poids apparait en alerte et ce à tout endroit du plan de prélèvement ?

Il y a plusieurs cas de figures :

1) Observation : Le poids est supérieur à la borne d'ALERTE HAUTE :

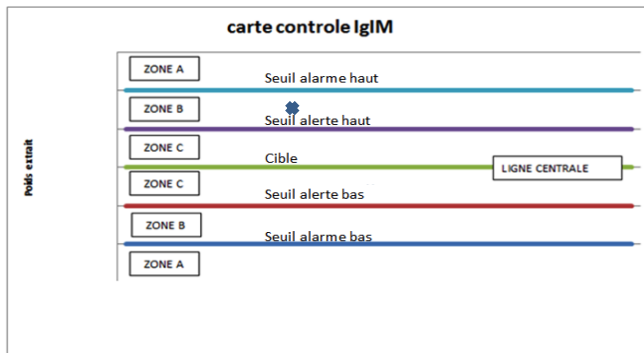


Figure 23 valeur en alerte haute

Action : régler la pompe correspondante et recommencer « le schéma de prélèvement »

2) Observation : Le poids est inférieur à la borne d'ALERTE BASSE :

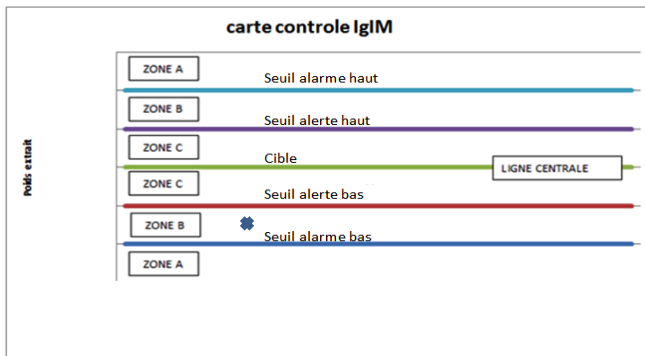
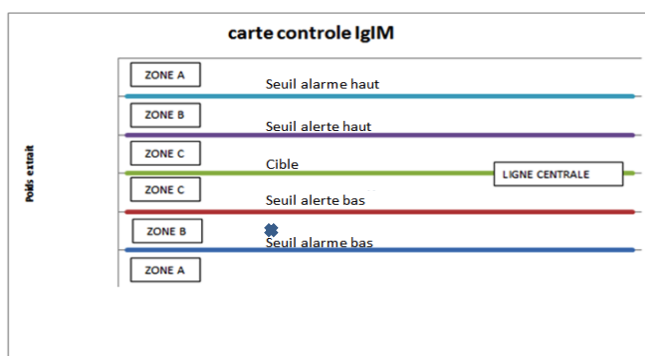


Figure 24 valeur en alerte basse

Action : prélever et peser précautionneusement 2 autres seringues, puis calculer la moyenne selon la formule suivante :

$$\text{Moyenne} = \frac{\text{poids 1} + \text{poids 2} + \text{poids 3}}{3}$$

- a) La moyenne est comprise entre les bornes d'alertes. Continuer la production
- b) La moyenne est inférieure à la valeur basse d'alerte. Régler de nouveau la pompe et reprendre « le schéma de prélèvement » au début.



3) Observation : Le poids est supérieur aux bornes d'ALARME/bornes de conformité :

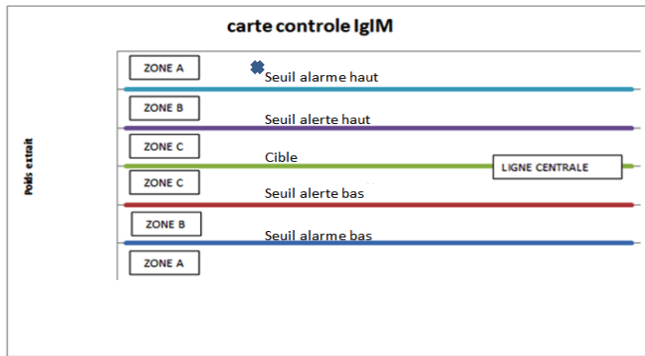


Figure 25 valeur hors tolérance haute

Action : Arrêter la production et appeler un responsable.

4) Observation : Le poids est inférieur aux bornes d'ALARMES :

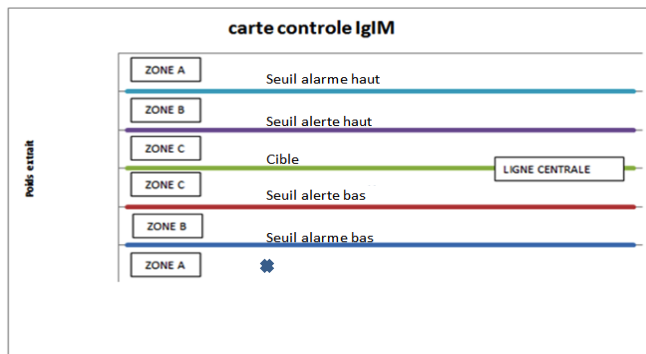


Figure 26 valeur hors tolérance basse

Action : prélever et peser précautionneusement 2 autres seringues, puis calculer la moyenne selon la formule suivante :

$$\text{Moyenne} = \frac{\text{poids 1} + \text{poids 2} + \text{poids 3}}{3}$$

a) La moyenne est comprise entre les bornes d'ALERTE. Continuer la production

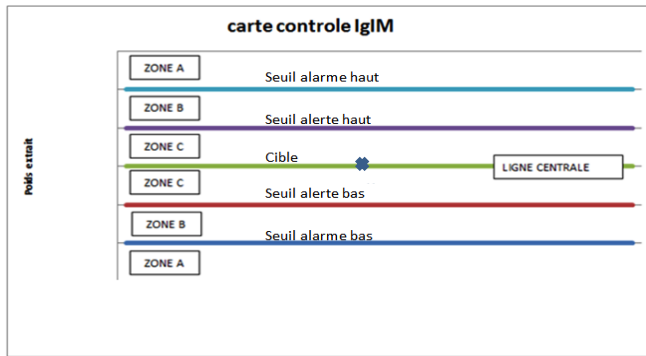
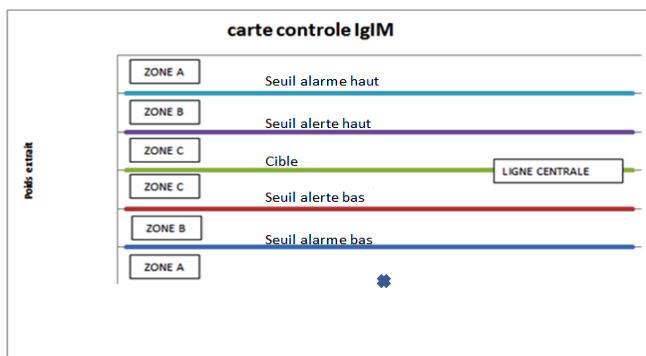
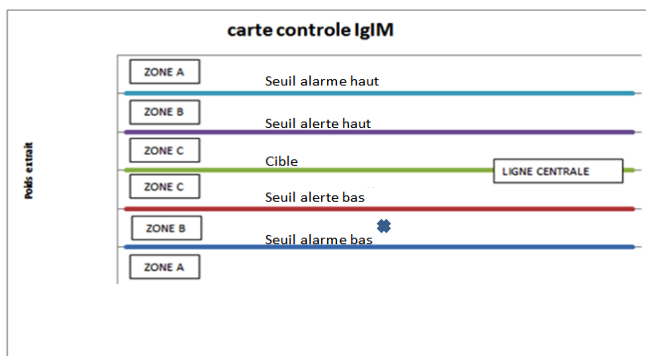


Figure 27 valeur cible

b) La moyenne est inférieure à la valeur basse d'ALARME. Arrêter la production et appeler un responsable.



c) La moyenne est inférieure à la valeur basse d'ALERTE. Régler de nouveau la pompe et reprendre « *le schéma de prélèvement* » au début.



Le schéma suivant propose une vue du système de prélèvement et de la gestion des résultats en alerte :

5) Calcul du facteur de correction :

Si un ajustage est nécessaire, la valeur à renseigner pour correction des poids se calcule ainsi :

(Valeur du point de contrôle) + (poids de remplissage cible de la recette) – (poids cible)

III-N Incidence prévisionnelle sur la production - Bilan des économies et rendement

La diminution du nombre de prélèvement a permis de diminuer presque par 3 les temps d'arrêts pour effectuer les *In Process Control*, et de ce fait la cadence de production a été augmentée en conséquence. La nouvelle cadence de production maximale ne dépasse pas la cadence maximale qui a été qualifiée pour l'équipement.

Selon les observations sur les précédentes productions, les économies de seringues permettent d'augmenter de façon significative le rendement.

Ce sont ici des actions décrites pour le suivi post MEE pour vérifier que les hypothèses formulées et mise en place répondent bien à l'analyse du risque qui a été réalisée

III-O Incidence réelle sur la production : Bilan à trois lots.

Ce bilan à trois est un document justificatif qui a été déterminé pour le suivi du change control, c'est une action de surveillance après mise en exploitation.

Il est formulé très simplement sans interprétation possible.

Dans le cadre de la DCI : « Réduction plan d'échantillonnage de contrôle et d'ajustage des poids lors des répartitions seringues sur la ligne Tourmaline », il était

prévu de vérifier si le passage à un plan d'échantillonnage réduit permettait de maintenir des poids conformes tout au long de la répartition.

Sur cette mise en place du nouveau plan de prélèvement, nous avons donc vérifiés les lots suivant :

-à la date du XXXXXX sur le lot ATT 2ml XXXXXXXXXXXXX ; il y a eu 4 ré-ajustages de poids en cours de production et aucune seringue non conforme en poids selon procédure XXXXX

-à la date du XXXXXX sur le lot ATT 2ml XXXXXXXXXXXXX ; il n'y a eu aucun ré-ajustage de poids en cours de production, aucune seringue non conforme en poids selon procédure XXXXX.

-à la date du XXXXXX sur le lot ATT 2ml XXXXXXXXXXXXX ; il y a eu 3 ré-ajustages de poids en cours de production, aucune seringue non conforme en poids selon procédure XXXXX.

Conclusion : Conformément aux arguments avancés pour la mise en exploitation de cette DCI et à la norme ISO 2859, le passage à un plan de prélèvement réduit, permet de conserver un contrôle et une conformité des poids réparti au cours de la production sur Tourmaline comme le décrit la procédure XXXXX

Une réévaluation de ce nouveau plan de prélèvements à 10 lots est prévue pour confirmer si le renforcement des contrôles de poids en début de production, aide au maintien de la conformité des poids.

Conclusion

La bonne traçabilité des opérations pharmaceutiques est nécessaire à la libération d'un lot. Le change control n'échappe pas à cette nécessité de traçabilité afin de pouvoir offrir au patient le médicament le plus sûr possible. Le changement industriel est complexe par la nécessité de répondre à toutes les exigences réglementaires des textes d'encadrement comme les BPF, la Norme ISO 9001 ou les Normes ICH Q9 pour l'analyse du risque lié au changement ou ICH Q10. D'autres exigences de traçabilité internes à chaque entreprise que ce soit par le biais de procédures internes de rapports de qualification/validation mais aussi et surtout par l'impact sur l'AMM. Une amélioration doit être tracée et justifiée car elle fait partie intégrante du cycle de vie du médicament depuis l'évènement déclencheur de l'amélioration et l'analyse du risque faite sur la possibilité de mettre en place le dit changement jusqu'aux vérifications post Mise en Exploitation pour s'assurer que le changement soit bien maîtrisé .

Dans un environnement de répartition aseptique et pour la production de médicaments éthiques issus de dons du sang, l'exercice demande plus de précautions quant à l'impact sur les états qualifiés et validés du nettoyage et de la stérilisation des zones à atmosphère contrôlés en plus des équipements et des impacts réglementaires..

Bibliographie.

- 1 Bourdois Clément. Management de la qualité et amélioration continue : application à l'augmentation de la robustesse des nettoyages manuels. Faculté de pharmacie d'Angers, Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie soutenue publiquement le 01/12/2014
- 2 ISO 9000 :2015 : Systèmes de management de la qualité – Principes Essentiels et vocabulaire.
- 3 Bonnes Pratiques de Fabrication, Chapitre 1 Système de qualité Pharmaceutique
- 4 CAPA within the Pharmaceutical Quality System : <https://www.fda.gov/downloads/drugs/developmentapprovalprocess/manufacturing/ucm334579.pdf> (consulté le 29 Mars 2018)
- 5 Eudralex Volume 4 GMP Guidelines Ligne Directrice 15
- 6 Agence nationale de Sécurité du Médicament : <http://ansm.sante.fr/> (consulté le 29 Mars 2018)
- 7 Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria : <http://portal.anvisa.gov.br/english> (consulté le 29 Mars 2018)
- 8 ICH Harmonised tripartite Guideline Quality Risk Management Q9
- 9 ICH Harmonised Tripartite Guideline Pharmaceutical Quality System Q10
- 10 ICH Harmonised Tripartite Guideline
- 11 Code de Santé Publique Version consolidée du 11 février 2018
- 12 Pharmacopée Française, 11ème édition du 30/12/2016 : <http://ansm.sante.fr/Mediatheque/Publications/Pharmacopee-francaise-Plan-Preambule-index> (consulté le 29 Mars 2018)

- 13 Pharmacopée américaine : <http://www.usp.org/> (consulté le 29 Mars 2018)
- 14 ICH Multidisciplinary Guidelines M4 Common Technical Document :
- 15 Good Manufacturing Practices Ligne directrice 15
- 16 Directive 2001/83/CE Du parlement Européen et du conseil du 6 Novembre 2001 Instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain
- 17 Etablissement Français du Sang : <https://dondesang.efs.sante.fr/le-don-de-sang>
- 18 Bonnes Pratiques de Fabrication annexe 2 : Fabrication des substances actives et des médicaments biologiques à usage humain.
- 19 Bonnes Pratiques de Fabrication annexe 14 : Fabrication des médicaments dérivés du plasma ou du sang humain.
- 20 Benoît Flan. Validation de l'efficacité des étapes de fractionnement du plasma dans l'élimination des ATNC. Sang Thrombose Vaisseaux. 2001;13(3):20-8.
- 21 Swan Firquet. Inactivation virale par méthodes physiques. Médecine humaine et pathologie. Université du droit et de la santé –Lille II, 2014. Français.
- 22 Site de L'EMA : plasma Master Files : http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000069.jsp (consulté le 29 Mars 2018)
- 23 Mylène Frongia. Maîtrise de la contamination dans un isolateur de répartition aseptique : Expérience menée lors de la qualification initiale d'un nouvel équipement ajouté au sein d'un isolateur de répartition. Faculté de Pharmacie de Nantes. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie soutenue publiquement le 11/10/2013.
- 24 ISO 14644-1 :2015 Salles propres et environnement maîtrisés apparentés – Partie 1 : Classification de la propreté particulière de l'air.
- 25 Lr Liew Huey Chyan : Federal standard 209E for cleanroom – an obsolete document!

- 26 A l'épreuve du temps - l'ISO 5 toujours d'actualité après 30 ans :
<https://www.iso.org/fr/news/2009/12/Ref1276.html> (consulté le 29 Mars 2018).
- 27 Renaud Caroline : Validation des méthodes analytiques : Application à une méthode de détermination de la biocharge (bioburden) avant filtration stérilisante issue de la pharmacopée européenne. UFR De Dijon, Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie soutenue publiquement le 04/11/2016
- 28 Emballage des seringues à pré remplir TYVEK :
<http://www.dupontdenemours.fr/produits-et-services/materiaux-et-solutions-d-emballage/pharmaceutical-packaging/brands/tyvek-pour-emballage-sterile/uses-and-applications/syringe-packaging-with-tyvek.html> (consulté le 29 Mars 2018)
- 29 Good Manufacturing Practices guidelines. In Process Control :
https://www.gmp-publishing.com/media/files/logfiles/Reading_Sample_11.I_In_process_control.pdf (consulté le 29 Mars 2018).
- 30 ISO 2859-1 :1999 : Règles d'échantillonnage pour les contrôles par attributs—
Partie 1 : procédures d'échantillonnage pour les contrôles lot par lot, indexés d'après le niveau de qualité acceptable (NQA)

Université de Lille 2

FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Année Universitaire 2017/2018

Nom : PIAT

Prénom : PIERRE-ANTOINE

Titre de la thèse : Le changement industriel en production, exemple dans une entreprise de médicaments dérivés du sang

Mots-clés : change control, ICH, production, qualité, industrie pharmaceutique, BPF, médicaments dérivés du sang

Résumé :

La construction d'un système qualité pharmaceutique est primordiale pour assurer la qualité des médicaments. L'amélioration continue fait partie intégrante du cycle de vie du médicament et il est donc nécessaire de l'inclure dans le système qualité pour assurer une bonne traçabilité / continuité des opérations pharmaceutiques. Le « change control » correspond à la bonne manière de mettre en place et d'encadrer l'amélioration continue. Le change control est une obligation réglementaire. Il passe donc par le respect des textes réglementaires opposables à la fabrication du médicament, en France les Bonnes Pratiques de Fabrication et les pharmacopées prennent place comme les textes opposables ; c'est-à-dire que le changement doit obligatoirement se faire dans le respect de ces textes. Dans un second temps, le change control peut s'appuyer sur les GMP et les normes ICH Q9 et Q10 qui sont reprise en partie III des BPF. En dernier lieu, le *change control* s'organise en interne des industries pharmaceutiques par l'AMM du médicament concerné, les procédures internes et l'état de qualification/validation des procédés ou équipements impactés. Cette thèse prendra comme exemple la particularité du *change control* dans le cadre de la fabrication des médicaments dérivés du sang.

Membres du jury :

Président : Mme le Professeur Anne Gayot

Directeur, conseiller de thèse : Mme le Professeur Florence Siepmann

Assesseur(s) : M. Ludovic Demoor ; Responsable d'Unité de Production. M. Jimmy Leroy ; Pharmacien de production